



Conception d'un détecteur pour l'imagerie Gamma Prompt basé sur temps de vol

Maxime Jacquet

► To cite this version:

Maxime Jacquet. Conception d'un détecteur pour l'imagerie Gamma Prompt basé sur temps de vol. Physique [physics]. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2023. Français. NNT : 2023GRALY043 . tel-04312567

HAL Id: tel-04312567

<https://theses.hal.science/tel-04312567v1>

Submitted on 28 Nov 2023

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.



HAL Authorization

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

École doctorale : PHYS - Physique

Spécialité : Physique Subatomique et Astroparticules

Unité de recherche : Laboratoire de Physique Subatomique et Cosmologie

Conception d'un détecteur pour l'imagerie Gamma Prompt basé sur temps de vol

Design of a Time-Of-Flight based prompt-gamma imaging device

Présentée par :

Maxime JACQUET

Direction de thèse :

Marie-Laure GALLIN-MARTEL

Directeur de recherche, CNRS Délégation Alpes

Sara MARCATILI

INGÉNIEUR DE RECHERCHE, Université Grenoble Alpes

Directrice de thèse

Co-encadrante de
thèse

Rapporteurs :

DAVID SARRUT

Directeur de recherche, CNRS DÉLEGATION RHONE AUVERGNE

DOMINIQUE YVON

Ingénieur HDR, CEA CENTRE DE PARIS-SACLAY

Thèse soutenue publiquement le **11 mai 2023**, devant le jury composé de :

DAVID SARRUT

Directeur de recherche, CNRS DÉLEGATION RHONE AUVERGNE

JOËL HERAULT

Professeur des Univ. - Praticien hosp., CENTRE ANTOINE
LACASSAGNE

CORINNE GOY

Directeur de recherche, CNRS DÉLEGATION ALPES

LAURENT DEROME

Professeur des Universités, UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

DOMINIQUE YVON

Ingénieur HDR, CEA CENTRE DE PARIS-SACLAY

Rapporteur

Examineur

Examinatrice

Président

Rapporteur



Résumé

Le travail de thèse réalisé s'inscrit dans les thématiques du projet TIARA visant l'amélioration du contrôle du parcours des hadrons lors du traitement d'un patient en hadronthérapie. Le projet propose de mesurer ce parcours au moyen de la reconstruction de la position d'émission des gamma prompts, particules secondaires générées par l'interaction de hadrons avec le tissu et dont les vertex sont corrélés à leurs parcours. La méthode de reconstruction qui est proposée (PGTI – Prompt Gamma Time Imaging) est basée sur la mesure exclusive du temps de vol du gamma prompt. Cette mesure de temps de vol sera réalisée à terme par le système de détection TIARA (Time of flight Imaging ArrAy). Le système de détection TIARA envisagé est composé d'une trentaine de modules de détection placés de manière homogène autour du patient. L'originalité du projet porte sur l'utilisation de petits cristaux Cherenkov (PbF_2) couplés à des photomultiplicateurs au silicium (SiPM). La mesure de temps de vol est réalisée en coïncidence avec un moniteur faisceau dont la surface active est en diamant étiquetant chacun des hadrons qui le traverse. Le travail de thèse s'est articulé autour de la caractérisation, du développement et du traitement des données acquises d'un module de détection de gamma prompts, module dont les spécificités doivent répondre aux exigences du projet TIARA. Les performances de différents blocs de détection (résolution temporelle, résolution spectroscopique, bruit intrinsèque...) ont été évaluées en laboratoire et reproduites par des simulations incluant le trajet optique des photons Cherenkov. Les différentes campagnes de test ainsi que les simulations ont montré qu'il est possible de créer un module de détection bas bruit, à haute efficacité de détection tout en conservant une résolution temporelle inférieure à 235 ps FWHM lors de la détection d'un gamma prompt. D'autre part, il a été prouvé par simulation que la méthode de reconstruction PGTI estimait correctement le vertex du gamma prompt, et qu'une résolution temporelle de 235 ps FWHM associée à la détection de $\sim 3\,000$ gamma prompts permettait de mesurer le parcours des protons avec une précision de 3 mm à un niveau de confiance de 2σ . Ces résultats sont à comparer avec la caractérisation expérimentale de la sensibilité du module de détection à la mesure du décalage du parcours des protons. Pour ce faire, différents prototypes de détecteur Cherenkov ont été testés sous faisceau de protons au Centre de protonthérapie Antoine Lacassagne de Nice. Le temps de vol des gamma prompts a été mesuré en coïncidence avec un moniteur faisceau en diamant. La résolution temporelle mesurée du module de détection en coïncidence avec le diamant est de ~ 250 ps FWHM, du même ordre de grandeur que celle considérée en simulation. La reconstruction du parcours des protons avec une telle résolution temporelle a permis de mettre en évidence expérimentalement un décalage mesurable du parcours des protons de 4 mm à 2σ avec seulement 600 gamma prompts détectés. Le travail

de thèse réalisé ouvre ainsi la voie au développement d'un système de détection de gamma prompts dont la précision peut potentiellement aboutir à une mesure au millimètre près du parcours des protons.

Abstract

The thesis work is carried out in the framework of the TIARA project (Time of flight Imaging ArRAy) aiming at the improvement of hadron range monitoring in hadrontherapy treatments. The project proposes to measure the hadron range by means of the reconstruction of the prompt gamma (PG) emission vertex. PG are secondary particles generated by the hadron beam whose vertexes are correlated to their range. The proposed reconstruction method (PGTI – for Prompt Gamma Time Imaging) is based on the exclusive measurement of the prompt gamma time of flight as obtained by the TIARA (Time of flight Imaging ArrAy) detection system. This system is composed of about thirty detection modules homogeneously arranged around the patient. The originality of the project consists in the use of a Cherenkov crystal (PbF_2) coupled to silicon photomultipliers (SiPM). The time-of-flight measurement is realized in coincidence with a diamond based beam monitor, tagging each hadron passing through it. The thesis work covered the characterization, the development and the data processing of a prompt gamma ray detection module, whose specifications must meet the requirements of the TIARA project. The performances of different detection units (time resolution, spectroscopic resolution, intrinsic noise...) have been evaluated in laboratory and reproduced by simulations including an accurate model for the optical path of Cherenkov photons. The different test campaigns and simulations have shown that it is possible to build a low noise detection module, with high detection efficiency while maintaining a time resolution better than 235 ps FWHM for prompt gamma detection. On the other hand, it has been proven by simulation that the PGTI reconstruction method correctly estimates the prompt gamma vertex, and that a time resolution of 235 ps FWHM associated with the detection of $\sim 3,000$ prompt gamma enables the measurement of the proton range with a 3 mm precision at a 2σ confidence level. These results have to be compared with the experimental characterization of the detection module sensitivity for a proton range shift measurement. For this purpose, different prototypes of Cherenkov detectors have been tested under proton beam at the Centre de protonthérapie Antoine Lacassagne in Nice. The prompt gamma time of flight was measured in coincidence with a diamond beam monitor. The measured time resolution of the detection module in coincidence with the diamond is 250 ps FWHM, in agreement with the value considered in simulations. The reconstruction of the proton range with such a time resolution enabled to experimentally measure a 4 mm

proton range shift at 2σ with only 600 prompt gamma detected. This work paves the way to the development of a prompt gamma detection system whose accuracy can potentially lead to a measurement of the proton range with a millimetric precision.

Table des matières

Remerciements	1
Acronymes	9
Introduction	1
1 La détection de rayons gamma dans le cadre d'un contrôle en ligne de l'hadronthérapie	5
1.1 L'hadronthérapie	6
1.1.1 Caractéristique des faisceaux en hadronthérapie	8
1.1.2 La structure temporelle du faisceau	10
1.1.3 Incertitudes sur le parcours des hadrons	10
1.2 Principe et techniques de contrôle en ligne de l'hadronthérapie	13
1.2.1 Particules secondaires d'intérêt du point de vue d'un contrôle en ligne de l'hadronthérapie	13
1.2.2 Détection des γ générés par les émetteurs β^+	14
1.2.3 La détection des gamma prompts	17
1.3 Les détecteurs conventionnels de rayons γ	26
1.3.1 Les scintillateurs	26
1.3.2 Les photodétecteurs	27
1.4 Le projet TIARA (Time of flight Imaging Array)	32
1.4.1 Un principe de reconstruction original, des objectifs scientifiques d'imagerie 3D associés à des développements techniques innovants	32
1.4.2 Un système pensé pour fonctionner à différents régimes sur un accélérateur de référence en clinique, le S2C2	34
1.4.3 Une méthode de reconstruction associée, le Prompt Gamma Time Imaging (PGTI)	35
1.4.4 L'instrumentation détecteur associée au projet.	36

1.5	Conclusions	51
2	Outils et méthodes mis en oeuvre dans la thèse	53
2.1	Introduction	54
2.2	Dispositifs expérimentaux	54
2.2.1	Le banc de tests développé au laboratoire	54
2.2.2	Le moniteur faisceau : le diamant	56
2.2.3	Le radiateur Cherenkov du module de détection γ : les cristaux de PbF_2	56
2.2.4	Le système de lecture des modules γ : les SiPM	56
2.2.5	L'électronique de lecture du moniteur faisceau diamant et des modules γ	57
2.2.6	Les systèmes d'acquisition	59
2.3	Méthodes d'analyse des signaux issus des différents détecteurs	60
2.3.1	Réponse en énergie	60
2.3.2	Mesure en temps	61
2.4	Caractérisation du SiPM et de son électronique de lecture en laboratoire . . .	64
2.4.1	Tension de claquage	64
2.4.2	Bruit de comptage	64
2.4.3	Résolution temporelle à photon unique	66
2.4.4	Résolution temporelle en fonction du nombre de photons	68
2.4.5	Spectre en photo électrons	69
2.4.6	Synthèse	70
2.5	Les outils de simulations Monte-Carlo	71
2.5.1	La physique associée	71
2.5.2	Les modules de détection	71
2.6	Conclusion	74
3	Développement d'un détecteur de gamma prompt	75
3.1	Introduction	76
3.2	Caractérisation des modules de détection en laboratoire	76
3.2.1	Réponse spectroscopique du module de détection	77
3.2.2	Résolution temporelle du module de détection	78
3.3	Caractérisation du cristal de PbF_2 par simulation Monte Carlo	81
3.3.1	Validation des simulations Monte Carlo	81
3.3.2	Comportement du détecteur lors de la détection de PG	82
3.3.3	Amélioration des performances du module de détection	86
3.4	Conclusion	92

4	Le Prompt Gamma Time Imaging : étude par simulation	93
4.1	Introduction	94
4.2	Prompt-Gamma Time Imaging (PGTI) : Développement de l'algorithme de reconstruction	94
4.2.1	Détermination de T_{proton}	96
4.2.2	Validation de la reconstruction des vertex des PG	96
4.3	Sensibilité des méthodes de PGTI à un décalage longitudinal du parcours des protons	98
4.3.1	Réponse du système de détection	98
4.3.2	Dégradation de la courbe T_{proton}	100
4.3.3	Sensibilité de la reconstruction des vertex des PG	101
4.4	Vers une information 3D sur la position du faisceau de protons : méthode de centre de gravité	107
4.4.1	Détermination du centre de gravité	107
4.4.2	Sensibilité du COG	107
4.5	Conclusion	109
5	Caractérisation du détecteur de PG au CAL	111
5.1	Introduction	112
5.2	Caractérisation du système de détection avec des protons de 63 MeV	112
5.2.1	La ligne MEDICYC	112
5.2.2	Description du dispositif expérimental	113
5.2.3	Caractérisation du moniteur faisceau diamant	114
5.2.4	Caractérisation du détecteur γ	115
5.2.5	Analyse des spectres temporels	116
5.2.6	Sensibilité des méthodes de PGT au décalage du parcours des protons	122
5.2.7	Sensibilité des méthodes de PGTI sur le décalage parcours des protons	127
5.3	Caractérisation du système de détection avec des protons de 148 MeV	128
5.3.1	Le système de proton thérapie Proteus One	128
5.3.2	Description du dispositif expérimental	129
5.3.3	Caractérisation du moniteur faisceau diamant	131
5.3.4	Caractérisation du détecteur γ	137
5.3.5	Analyse des spectres temporels	139
5.3.6	Réponse des détecteurs γ en fonction de leurs positions	143
5.4	Conclusion	145

Conclusion et perspectives	147
Annexe	151
A Calcul du nombre de p.e détectés en tenant compte des différentes sources de bruit.	151
A.1 Détermination de λ_{n_1}	152
A.2 Détermination de λ_{n_2}	153
B Estimation de l'efficacité de détection du module γ	155
C Contributions scientifiques	157
C.1 Articles	157
C.2 Conférences	157
Liste des figures	208
Liste des tableaux	211

Remerciements

En premier lieu, je vais remercier **Laurent Derome** qui a arboré plusieurs casquettes au cours de ma thèse. Bien évidemment, je le remercie en tant que directeur du laboratoire, pour m'avoir permis de réaliser ledit travail de thèse au sein du LPSC. Je le remercie également pour avoir participé à la gestion de la fin de mon doctorat qui, pour caricaturer quelque peu, ne s'est pas déroulée sans anicroches. Et je le remercie bien évidemment en tant que président du jury, en remplacement de Johann Collot, qui ne pouvait malheureusement pas être présent, et j'espère qu'il se rétablit promptement.

Je vais également remercier les membres de mon CST, **David Maurin** et **Corinne Bérat**, qui ont également joué un rôle central dans la gestion de la fin du doctorat. Force est de reconnaître que grâce à eux, je suis parvenu au bout de mon doctorat et une partie du mérite leur revient, l'entreprise n'était pas forcément gagnée d'avance.

Il vient ensuite les remerciements des rapporteurs : **David Sarrut** et **Dominique Yvon**, pour avoir lu de manière assidue mes manuscrits de thèse, dont certaines parties n'étaient pas forcément les plus digestes, j'en conviens. J'ai apprécié la franchise des rapports, ainsi que les différents conseils prodigués que ce soit pour améliorer le manuscrit ou pour le travail à fournir dans le cadre de la rédaction d'articles. Promis David, j'écirai l'article qui manque sur la caractérisation laboratoire du détecteur, en dehors des heures de travail du post-doctorat ! Merci Dominique de ton rapport, qui démontre le sérieux avec lequel tu as planché sur le manuscrit. Il ne m'a évidemment pas fait plaisir, mais force est de constater que j'ai pris du recul sur mon sujet de thèse, et que tu as, comment dirais-je, mis un coup de pied dans la fourmilière.

Je tiens également à remercier les examinateurs de ma soutenance de thèse : **Corinne Goy**, **Joël Héraut** et à nouveau **Laurent**, qui ont gentiment accepté de subir les heures de présentation et qui ont soulevé des points intéressants lors de cette dernière.

Je vais maintenant remercier ma directrice de thèse, **Marie-Laure Gallin-Martel** et il y a pas mal de choses à dire. Tout d'abord, désolé, je suis à peu près convaincu que tu ne t'attendais pas à ce que la reprise de la direction de ma thèse soit à ce point éreintante et

je te rassure, moi non plus. Je te remercie de ton côté maternel, qui m'a guidé sur l'être et le paraître, et ce même lorsque (ce qui arrivait assez souvent) j'étais en désaccord avec la manière de procéder. Il faut reconnaître que tu as été l'un des engrenages principaux qui me permette d'écrire ces remerciements aujourd'hui. Sans toi, je n'aurais probablement pas le titre de docteur, et sache que j'en suis bien conscient. Pour finir, la force des choses a fait que nos interactions scientifiques n'ont pas pu être aussi enrichissantes qu'elles auraient pu l'être, alors que j'aurais pu en apprendre beaucoup.

Viennent ensuite les permanents de mon équipe. Je vais commencer par **Denis Dauvergne**, alias DD (absolument faux, mais j'espère réussir à lancer une tendance sur les prochaines années, si les futurs doctorants ont suffisamment de cran). En premier lieu, je regrette la façon dont s'est déroulé mon début de doctorat et les conséquences engendrées en termes d'interactions scientifiques entre nous. Tu es un expert sur la majorité de mes thématiques de doctorat et je pense que ta participation aurait apporté de la profondeur supplémentaire à mon travail. J'ai énormément apprécié les discussions que l'on a quand même eu, sur mon sujet de thèse ou sur tes propres travaux, et ta reconnaissance de mon niveau en fin de doctorat m'a vraiment fait plaisir. J'espère d'ailleurs, si je finis sur une thématique proche de celle de mon doctorat, que l'on pourra continuer à interagir.

Je vais également remercier **Yannick Arnoud**, mon ancien professeur d'IRM (la vraie) en Master 2. Je regrette, a posteriori, mon comportement d'élève qu'on pourrait qualifier d'extrêmement enjoué, mais je tiens à dire, et tu le sais, que j'ai adoré tes cours, qui sont l'une des raisons qui m'ont conduit au stage que j'ai enchaîné ensuite avec le doctorat. J'ai également découvert ta curiosité sur le phénomène Cherenkov, que je partage (par la force des choses) et qui a été source de discussions intéressantes.

Pour finir, je souhaite remercier **Rachel Delorme**, alias Rachou (là aussi, si les futurs doctorants ont du cran, n'hésitez pas), que je remercie pour son écoute et sa vision du monde ô combien différente de la mienne, ce qui généraient donc, à mon sens, des discussions assez drôles et intéressantes. Je me sens un peu désolé de t'avoir impliqué, certes de loin, dans ma fin de thèse, mais tu resteras celle qui m'a fourni le meilleur conseil quant à la rédaction de cette dernière, même si tu ne t'en souviens probablement pas. Tu m'as également fourni un exemple assez rafraîchissant sur la manière d'encadrer un doctorant, me confortant dans l'idée qu'il n'y a pas de manières établies de réaliser ce travail de longue haleine. PS : GEANT4 > GATE, même si je vais devoir changer d'avis sur les prochaines années.

Je veux également remercier chaleureusement les services qui ont participé de manière non négligeable à mon travail de thèse. Tout d'abord le service électronique sans lequel on en serait encore à utiliser le préamp commercial qui me faisait faire des cauchemars. Je tiens

à particulièrement remercier **Christophe Hoarau** pour son implication, ses petits cours d'électronique, les débats sur l'importance ou non du baloon (que t'as retiré de la carte au final!) et pour la sortie bar d'anthologie dont je ne me rappelle peut-être plus trop tous les détails. Je remercie également le service détecteur et instrumentation du laboratoire, et notamment **Jean-François Muraz**, alias Jeff, déjà d'avoir permis à Sara de se dédier à temps presque plein sur son projet, sans quoi je n'aurais pu réaliser mon doctorat, et également pour son expertise, sa précision légendaire et bien sûr toutes les sessions collages avec la fameuse colle optique. Sans toi, Jeff, on n'aurait pas de détecteur et je ne peux que te remercier pour cela.

Je vais passer maintenant aux remerciements des doctorants et post-doctorants du groupe. Je vais les faire par ordre chronologique d'ancienneté au laboratoire, comme ça, pas de jaloux! Ça va prendre un moment parce qu'on est dans le Baby Boom (boomer comme expression, je sais Ad) du groupe PNAM. On va commencer par Dr **Sébastien Curtoni**, Bobby pour les plus intimes d'entre nous.

Bobby, mon ami, mon amour, je suis refait de t'avoir eu sur ma route, et surtout en tant que senpai (ainé pour ceux qui n'ont pas la culture weeps). J'ai effectivement énormément appris scientifiquement, et bizarrement pas tant sur le diamant que ça (mémoire sélective). En fait, j'ai surtout rencontré l'un de mes meilleurs amis, ce que j'aurais pas forcément parié, et toi non plus, lors de ton encadrement de mes TP de Master 2. Tu es une personne formidable qui a modelé mon début de doctorat et dont je reste admirative (pour ce que ça vaut) aujourd'hui. Tu es aussi le premier à m'avoir montré l'enfer de la fin de thèse, et je ne sais pas trop si je dois te remercier pour ça.

On enchaîne avec **Nicolas Rosuel**, alias Nico (beaucoup moins original, je sais). Nicolas, un gars en or aussi, grand amateur de café, fameux défenseur de la doctrine : «plus c'est fort, plus c'est bon» (en parlant de café, bien évidemment). Tu es la personne la plus résiliente que je connaisse. Les gens savent que la vie ne t'a clairement pas fait de cadeau, et pourtant, tu es là, un exemple de solidité mentale dont j'essaie de m'inspirer au quotidien.

On passe à **Alexandre Portier**, mon Aibo (partenaire en japonais), qui fut mon co-bureau pendant plus de trois ans! Je remercie le ciel de t'avoir mis dans mon bureau, et j'ai adoré les quelques 5000 heures que l'on a passé ensemble pendant lesquelles on a certes travaillé comme des damnés, mais aussi pendant lesquelles on a appris à se connaître et à s'apprécier. Ta force tranquille (même si tu savais être dynamique) a clairement contribué à canaliser mon comportement plus "démonstratif", il faut le reconnaître, et nous a permis de réaliser un travail de thèse dont on est tout deux fier.

Et le suivant est **Pierre hé veux rah et reuh**, alias Piou. Honestly, si l'on cherchait

la définition de gars sûr dans le dictionnaire, on pourrait tomber sur Pierre Everaere, à titre d'exemple. Quelqu'un de génial tout simplement, concurrent direct de mon projet : gros truc loin (PGEI) vs moins gros truc près (PGTI)? Et cette pseudo-rivalité nous a totalement indifféré. Je ne parlerai pas de St Exupéry, qui n'est qu'une preuve de plus du soutien matériel et moral que tu m'as apporté au cours de la thèse. Tu entres maintenant dans la dernière phase de la tienne, et le seul conseil que je peux te donner est : ne me prends pas comme exemple !

Et dans l'ordre chronologique, on arrive ensuite au duo comique : Robinou/Vickou. RAS, on passe à la suite ! Blague à part, on va commencer par **Robin**. Je considère, à titre purement personnel, que tu as le profil qui manquait à l'équipe PNAME jusqu'à présent. Tes travaux de fond sur le comportement de ce bout de carbone sont je pense très appréciés et ton départ va très certainement laisser un vide. Après tu connais l'une de mes maximes : "Personne n'est indispensable". Tu as été mon "coach diamant", j'ai énormément appris de toi et je pense que ça s'est senti sur ma manière d'approcher ce dernier en troisième année. Pour finir, j'ai apprécié ta sincérité, ton sens de l'humour et le fait que tu sois un livre ouvert !

Au suivant ! Alors **Vickou** : une manière rafraîchissante de voir le monde et les gens (tel PI, tel doctorant ?), combiné à une vision du doctorat drastiquement différente de la mienne. Je pense qu'on a beaucoup appris l'un de l'autre, malgré le fait que j'ai passé le plus clair de mon temps à essayer de te faire passer du côté obscur. Bien évidemment, mon bro MH au sein du doctorat, même si tu as fait l'erreur d'acheter le dernier sur Switch et pas sur PC ...

Les prochaines sont les post-doctorantes, Saba et Maria, et ce sera en anglais. Let's start with **Saba**, the first person after me to be recruited on TIARA ! To be honest, I applaud your resilience, which is well worth the detour. My natural curiosity makes me regret my lack of knowledge about the work you've done, and I suppose that's a regret you probably mutually share. Then there's **Mariiiiiiiiiiiiiia**, who, along with Saba, contributed to a significant increase in my English level ! Someone who integrated very quickly, perhaps a little too quickly, into the team, who "impressed" me with her "shut-up" on the second day of recruitment. A pleasant and passionate (for BNCT !) person, who will also provide me a "pied-à-terre" in Grenada if I want to !

Et on finira avec les petites dernières de l'équipe, Ad et Claire. On va commencer par **Ad**, ma relève sur ce merveilleux projet qu'est TIARA et ma première expérience de co-encadrement, qui a été, il faut le reconnaître, un fiasco ! Je suis tout de même content, a posteriori, que tu aies été la personne qui m'ait impliqué dans ce processus. Je suis également admiratif vis-à-vis de ton obstination à me faire cuisiner pour vous (juste pour toi en réalité, les autres te donnant juste bonne conscience). Par contre, je te déteste pour avoir parasité

mon cerveau avec tes surnoms ridicules ! T'es pas si adorable que ça ! (j'attends le bobbou avec impatience!).

On finit sur la cadette actuelle de l'équipe, **Claire**. Belle rencontre également, avec des discussions assez focalisées (de notre faute à tous les deux), mais toujours intéressantes ! Merci d'avoir partagé la passion avec laquelle tu défends les causes qui te sont chères, et je suis convaincu que tu as fait de moi une personne plus ouverte d'esprit, et surtout, un peu plus renseignée.

Je remercie également tous les stagiaires que j'ai croisés, avec petite mention pour **Zazou**, qui est en pleine réflexion sur sa vie future. Je remercie aussi évidemment **Giovanounounou**, expert in ping pong and pasta preparation. I'm so sorry you did not taste my french carbonara recipe, but we will do it, for sure, dude !

Je remercie également tous les collègues doctorants des autres équipes avec en premier **Gaël**, super pote, boîteux un jour sur deux, qui m'a hardcarry durant ma soutenance de thèse ; **Guigui**, RL player (ping pong aussi, mais pas si ouf) et buveur invétéré ; **Carolina**, jalouse de la machine à café du premier ; **Miren**, fière de ses origines ; ou **Anna**, avec laquelle on s'est partagé nos histoires de thèse.

Je continue avec mes proches hors doctorat. On va commencer par le premier groupe pseudo-bordelais : **Maxou**, **Lola**, **Nico**, **Arthur**, **Juliette**, **Antoine**, **Pierre**, **Ophélie** et **Yoann** qui ont été géniaux et que je suis ravi de voir à chaque fois que je rentre sur Bordeaux (et Yoann que je vais pouvoir allègrement fréquenter pendant 3 loooongues années). Mention spéciale bien évidemment à Maxime, l'un de mes deux meilleurs amis (Henri, ton tour arrive) et complice de toujours. Je suis toujours aussi surpris lorsque je compte le nombre d'années de fréquentation (quasiment quinze maintenant), fréquentations construites sur des bases solides (essayer de racketter mon frangin sur Dofus). Notre amitié a survécu aux parties de smash et de RISK (elle est donc sacrément solide) et à ma détestation progressive des films MARVEL (ce pourquoi tu m'as pardonné). Tu es un pote en or qui as toujours eu une oreille attentive à mes problèmes (Ouais, grave!). Pour conclure, je ne te remercierai jamais assez pour la chose la plus importante que tu as faite pour moi : Me faire devenir un weeb (mon père te remercie moins). Je ne connaissais pas, voire je méprisais ce pan de la culture dont je suis maintenant un énorme fan, et je ne compte même plus le nombre d'heures ou de jours qu'on a passé à essayer de faire un top animé dont les quatre premiers sont, pour moi : Log Horizon, The rising of the Shield Hero, Nanatsu no Taizai et bien évidemment Arifureta shokugyō de sekai saikyō.

Je ne peux pas ne pas parler de mon second groupe d'amis bordelais (à moitié maintenant, on dira) : **Henri**, **Antoine**, **Thibaut** et **Simon** qui sont quasiment tous (désolé Antoine,

tu ne sais pas ce que tu rates) en train de souffrir de la thèse, avec une gradation assez corrélée à l'approche de la fin du doctorat. Et bien évidemment, une mention spéciale au futur Dr. Henri Truong (qui sera docteur lorsque le manuscrit sera en ligne). Durant nos quelques 1500 heures de Discord (et je compte très probablement à la baisse), on a entre autre refait le monde, l'un des exercices les plus plaisants auquel je me suis adonné au cours de ma jeune carrière d'humanoïde, discuté science de manière novatrice (normale en fait), vu que chacun de nous deux défendait son point de vue certes, mais n'hésitait pas à reconnaître ses torts. On a pour finir parlé, "juste un petit peu", de nos thèses respectives, à tel point que tu connais aussi bien Sara que je connais Eric, et je suis probablement top 10 monde en matière de décryptage de la psychée de ce dernier, même si je n'égalerai jamais ses anciens doctorants et post-doctorants. Ton "froid pragmatisme" a nettement influencé ma manière d'interagir avec le monde m'entourant, même si ma propre mentalité reste quand même moins tranchée que la tienne (Ouais Lola, y'a pire que moi). Tu es celui qui m'aura le plus "méprisoutenu" durant le doctorat, tu représentes mon *alter ego* version biophysicien et j'espère que tu resteras la personne géniale que tu es au moins jusqu'à ma mort !

Et on finira par mes amis de Master 1 et 2 que j'ai continué de fréquenter après le doctorat : **Maxime** expert (enfin il aimerait) sur street5, **Rita**, experte en don't starve (plutôt vrai) et en RL (totalement faux), **Arthur** (véritable expert don't starve pour le coup) et **Ines** (experte Naruto lol), qui ont grandement contribué à l'élargissement de mon cercle social, et la meilleure pour la fin, **Justine Deborne**, qui fut très présente (à distance) durant mon doctorat. Alors Justine, je pense que j'ai battu mon record personnel (qui était déjà assez élevé) de nombre de messages envoyés et je regrette que messenger ne permette plus d'avoir accès à ce nombre. Je pourrais mentionner tellement de choses, comme ton amour à sens unique envers ta colocataire, qui se contente de manger et faire caca dans son bac à litière, les couchers à 22 h qui me sidère, les appels téléphoniques qu'il faut planifier un mois à l'avance (j'abuse un peu certes) ou encore le fait que tu m'aies battu en M2 (sauf sur la vraie IRM ou je t'ai massacré, mais n'empêche que j'ai toujours la haine !). Pour finir, je ne sais pas ce que t'en penses, mais nos conversations, et surtout nos quiproquo par message, des fois drôles, des fois un peu moins, ont forgé et fait de notre relation celle qu'elle est aujourd'hui, relation que je chérie.

En suivant, on parlera de la famille qui m'a fortement soutenu durant ce doctorat, que ce soit mon frangin, qui vit sa meilleure vie au Japon, ma frangine, qui apprécie comme il se doit sa première expérience professionnelle, oncles et tantes, cousins-cousines, grands-parents (merci Mami d'être venu !) ou encore les beaux parents (Merci Alain pour les bouteilles et tes conseils en fin de doctorat !). Il y aura bien évidemment quelques mentions spéciales :

Tout d'abord ma mère, alias **Moutafache** (je sais que tu détestes ce surnom). Et c'est avec une vraie émotion que j'écris ce paragraphe. Je te remercie, outre m'avoir mis au monde (on s'est rendu mutuellement un service, je dirais?), de ton soutien durant mon doctorat. Tu es une des personnes les plus aimantes et généreuses que je connaisse et je m'estime chanceux d'être né sous ton toit.

On enchaîne avec le daron, **Eric**, qui m'a également énormément soutenu durant le doctorat, à sa manière en tout cas ! Les conversations sont toujours rigolotes, voire stimulantes, et je pense m'être rapproché de ta vision d'un bon fiston (oui, je sais, je fais pas assez de vélo et pas de course à pied, et j'ai pas encore le pied-à-terre sur une île paradisiaque, désolé !)

Et pour finir, ma tante, **Hélène**, qui était comme un poisson dans l'eau lors de ma soutenance ! Merci de ton soutien et de tes conseils, généralement avisés, sur ma thèse ainsi que sur mon avenir. Tu m'as également beaucoup aidé sur la gestion de la fin de mon doctorat, et j'espère que la petite excursion au mont Rachais, malgré mon incompetence en tant que guide, fut une monnaie d'échange suffisante !

Je bouscule un peu l'ordre des choses en concluant ces remerciements par ma co-encadrante de thèse, **Sara Marcatili**. Tout d'abord, merci de m'avoir recruté sur ton projet. J'ai adoré travailler avec toi sur TIARA, projet que j'ai porté à coeur tout au long de la thèse. Si j'ai drastiquement progressé et suis devenu le scientifique que je suis actuellement, c'est en partie grâce à toi. Tu es d'ailleurs probablement l'une des personnes les plus intelligentes qu'il m'ait été donné de rencontrer. Tu as certes toujours été exigeante et encore plus directe que moi, mais j'appréciais cette manière sans détour de converser. Ce que j'ai d'ailleurs le plus apprécié ont été nos interactions, scientifiques ou pas. J'ai pris plaisir à découvrir ta façon de penser et de voir le monde (faut que tu voies le film Barbie !), à écouter les frasques de tes gosses (surtout le cadet, l'aîné ne t'a mis la misère que les premières années) avec le plaisir manifeste que tu avais à les raconter, à découvrir au fur et à mesure les photos concernant les avancements de tes travaux intérieurs, à rencontrer une autre passionnée d'Harry Potter, et pour finir à t'extorquer une Pinsa Romana made in Grenoble ou une glace à Nice. J'ai d'ailleurs découvert que les pâtes carbonara du Come Prima sont faites avec de la crème fraîche, ce qui valide ce que tu disais sur le fait que c'était pas un véritable restaurant italien. Je n'ai même pas parlé du premier beam test, que je considère comme l'apogée de ma thèse, tellement nos échanges scientifiques et les manips étaient intéressants et stimulants. Je me souviens d'ailleurs encore, au retour du premier beam test, toi qui me dit : "C'est bon pour ta thèse". Tout ce discours pour montrer qu'au final, je t'ai plus considéré comme une amie que comme mon encadrante, et j'espère que ce fut, à l'époque, réciproque.

Je suis hélas conscient du ressentiment que tu nourris à mon égard à présent, qui n'a jamais, n'est pas, et ne sera jamais réciproque. J'espère de tout coeur retrouver, un jour possiblement, la personne avec laquelle j'ai pris du plaisir à travailler au cours de cette thèse et je t'invite à m'écrire/m'appeler si un jour tu souhaites reprendre contact. Alla prossima volta e grazie Sara.

Acronymes

Ce chapitre récapitule les différents acronymes utilisés au cours du manuscrit de thèse.

- **APD** *Avalanche PhotoDiode* : diode fonctionnant en régime Geiger
- **CAL** *Centre Antoine Lacassagne* : centre de protonthérapie de Nice, en France
- **CLaRyS** *Contrôle en Ligne de la hAdronthérapie par détection de RaYonnements Secondaires* : collaboration française de quatre laboratoires sur la mesure du parcours des hadrons
- **CLaRyS-UFT** *CLaRyS Ultra-Fast Timing* : projet de recherche de la collaboration CLaRyS sur l'apport d'une excellente résolution temporelle à la vérification du parcours des hadrons
- **CPPM** *Centre de Physique des Particules de Marseille*
- **CT** *Computed Tomography* : tomodensitométrie X
- **CTR** *Coincidence Time Resolution* : résolution temporelle en coïncidence entre plusieurs détecteurs
- **DC** *Dark Count* : évènement lié au déclenchement aléatoire d'une micro-cellule du SiPM
- **DCR** *Dark Count Rate* : bruit de comptage du SiPM
- **DOI** *Diamond On Iridium*
- **DTR** *Detector Time Resolution* : résolution temporelle intrinsèque du détecteur
- **FF** *Fill Factor* : pourcentage de surface active du SiPM
- **FWHM** *Full Width at Half Maximum* : largeur d'une fonction gaussienne à la moitié de son amplitude
- **FWTM** *Full Width at Tenth Maximum* : largeur d'une fonction gaussienne au dixième de son amplitude
- **GEANT4** *GEometry ANd Tracking* : logiciel utilisé pour la simulation Monte Carlo de passage de particules au travers de la matière
- **HPK** *Hamamatsu Photonics K.K.* : société japonaise fabriquant des capteurs optiques

- **IBA** *Ion Beam Application* : leader mondial en fabrication de cyclotron
- **LPSC** *Laboratoire de Physique Subatomique et de Cosmologie*
- **MCP-PMT** *Micro-Channel Plate PhotoMultiplier Tube* : galette à micro-canaux
- **Medicyc** *Medical cyclotron* : nom du cyclotron utilisé majoritairement pour les traitements ophtalmiques au CAL
- **NIM** *Nuclear Instrumentation Module* : module utilisé en instrumentation nucléaire
- **NIST** *National Institute of Standards and Technology* : institut national américain de métrologie
- **OV** *OverVoltage* : surtension appliquée en inverse à une diode pour qu'elle fonctionne en régime Geiger
- **p.e.** *photo-électron* : absorption d'un photon à l'origine de l'émission instantanée d'un électron
- **PBS** *Pencil Beam Scanning* : méthode de traitement utilisant des faisceaux en pinceau pour irradier le volume tumoral
- **PDE** *PhotoDetection Efficiency* : efficacité de photodétection du photodétecteur. Généralement spécifiée à une longueur d'onde donnée
- **PG** *Prompt-Gamma* : photon gamma-prompt
- **PGPI** *Prompt-Gamma Peak Integral* : système d'imagerie indirecte utilisant le ratio du nombre de PG détectés par plusieurs détecteurs
- **PGS** *Prompt-Gamma Spectroscopy* : système d'imagerie indirecte basé sur les caractéristiques en énergie des PG
- **PGT** *Prompt-Gamma Timing* : système d'imagerie indirecte basé sur la mesure des temps d'arrivée des PG
- **PGTI** *Prompt-Gamma Time Imaging* : méthode de reconstruction des vertex des PG proposée par le projet TIARA
- **PMMA** *Polymethyl methacrylate*
- **PMT** *PhotoMultiplier Tube* : tube photomultiplicateur utilisé pour convertir les photons optiques en un signal électrique
- **QE** *Quantum efficiency* : efficacité d'absorption du photon optique au sein du photodétecteur
- **R&D** *Recherche et développement*
- **RF** *Radio-Fréquence* : qualifie la radio-fréquence d'une cavité accélératrice
- **S2C2** *Superconducting Synchrocyclotron* : synchrocyclotron non-isochrone développé par IBA
- **SiPM** *Silicon PhotoMultiplier* : photo-multiplicateur au silicium

- ***SNR*** *Signal to Noise Ratio* : rapport signal sur bruit
- ***SPAD*** *Single photon avalanche diode* : micro-cellules en régime Geiger des SiPM
- ***SPTR*** *Single Photon Time Resolution* : résolution temporelle au photon optique unique d'un photodétecteur
- ***SOBP*** *Spread-Out Bragg Peak* : pic de Bragg étalé
- ***TEP*** *Tomographie par Emission de Positons*
- ***TIARA*** *Time of flight Imaging ArRAy* : système de détection de PG disposé autour du volume à irradier. Également le nom du projet porté par la Dr.Marcatili dans lequel s'est inscrit mon travail de thèse
- ***TOF*** *Time-Of-Flight* : temps de vol d'une particule

Introduction

Avec 10 millions de décès liés au cancer en 2020 dans le monde, soit plus d'un décès sur 6, le cancer est l'une des causes de mortalité les plus importantes à ce jour (OMS, 2022). Ce dernier est majoritairement traité par chirurgie, notamment combiné à la chimiothérapie. Cependant, la radiothérapie est impliquée dans plus de 50 % des traitements.

Le type de radiothérapie majoritairement utilisé est la radiothérapie X, ou encore "radiothérapie conventionnelle". Cette dernière utilise des rayons X pour déposer de la dose (énergie par unité de masse) dans le volume tumoral, mais les mécanismes d'interaction de ces derniers font qu'ils ne sont que peu sélectifs vis-à-vis de la zone à irradier. Une méthode de radiothérapie, actuellement en plein essor, est l'hadronthérapie. Ce type de thérapie tire partie des mécanismes d'interaction des ions légers avec la matière pour déposer un maximum de dose à la tumeur, tout en épargnant les tissus sains environnants. En effet, le dépôt d'énergie de ce type de particules peut être décrit par l'équation de Bethe-Bloch. Elle prédit que les ions légers déposent la majorité de leur énergie à la fin de leur parcours. Ce dépôt d'énergie extrêmement localisé est appelé le pic de Bragg. Il permet ainsi d'avoir une très bonne précision balistique sur le volume tumoral à irradier, et offre donc la possibilité d'un meilleur contrôle sur les zones irradiées que la radiothérapie conventionnelle, notamment sur le contrôle de la dose déposée au sein des organes radiosensibles. Elle est donc particulièrement utilisée pour traiter des tumeurs profondes, des tumeurs situées près d'organe à risque ainsi que certains type de tumeurs radiorésistantes.

Cependant, l'estimation de la position du pic de Bragg est assujettie à des incertitudes. Ces incertitudes sont générées (i) par des paramètres indépendants du calcul du dépôt d'énergie, comme les paramètres du faisceau ou le positionnement/l'évolution de la morphologie du patient, (ii) au contraire par des paramètres corrélés au dépôt d'énergie évalué lors de la planification du traitement. Ces incertitudes obligent le clinicien à mettre en place des marges de sécurité pour garantir une bonne délivrance de dose au volume tumoral, ce qui bride la potentielle très haute précision balistique de ce type de traitement.

Un monitoring du parcours des hadrons, et donc du dépôt d'énergie de ces derniers

permettrait de réduire ces marges de sécurité. On pourrait ainsi augmenter l'efficacité de ce type de traitement, en plus de diminuer l'énergie déposée dans les tissus sains qui sont inclus dans les marges actuellement définies. Les diverses méthodes proposées pour contrôler en temps réel le parcours des hadrons sont majoritairement basées sur la mesure des particules secondaires émises lors des collisions nucléaires entre le hadron et la matière. Les particules secondaires les plus étudiées sont actuellement les émetteur β^+ à l'origine des γ de 511 keV et les gammas prompt (PG pour *Prompt Gamma* en anglais).

Ma thèse propose le développement d'une méthode de contrôle en ligne du traitement basée sur la mesure du temps de vol du PG. En effet, cette particule est émise dans la picoseconde suivant la collision nucléaire qui la génère. Cette dernière est donc étroitement corrélée temporellement au parcours des hadrons. Sa mesure permet donc d'obtenir une information sur le dépôt d'énergie des hadrons dans la matière.

Le premier chapitre présente de manière détaillée l'hadronthérapie ainsi que les problématiques qui lui sont associées vis-à-vis de l'estimation du parcours des hadrons. Les différents systèmes proposant actuellement un monitoring du faisceau de hadrons y sont décrits. Ensuite, les différents détecteurs utilisés pour la détection des particules secondaires d'intérêt pour l'hadronthérapie sont présentés. On accorde dans ce chapitre une attention particulière à l'utilisation d'un cristal Cherenkov couplé à un SiPM en tant que détecteur γ . Il présente également le projet TIARA (Time-of-flight Imaging ArRAy) ainsi que la méthode de contrôle en ligne du traitement originale qui lui est asservie : le PGTI (Prompt Gamma Time Imaging). On propose de reconstruire la position d'émission (vertex) du PG uniquement à partir de l'information en temps de vol mesuré entre le moniteur faisceau et le détecteur γ qui a détecté le PG. En effet, le temps de vol mesuré par la coïncidence entre le moniteur faisceau et le détecteur γ représente simplement la somme du temps de vol du hadron jusqu'à la position de l'émission du PG et le temps de vol du PG de son vertex jusqu'au détecteur. Il est donc possible d'estimer à partir de la connaissance de la cinématique de ces particules la position d'émission du PG.

Le deuxième chapitre met en avant les différents dispositifs instrumentaux utilisés pour développer le système de détection TIARA. Il présente également les différentes méthodes d'analyse des données utilisées au cours du manuscrit, ainsi que les simulations des modules de détection réalisées.

Le troisième chapitre aborde le développement du module de détection de γ . Ce dernier est composé d'un cristal Cherenkov couplé à un SiPM (Silicon Photomultiplier). J'y présente la caractérisation de différents couples cristal-photodétecteur. Les résultats obtenus

sont comparés à ceux fournis par la simulation des modules. Ces simulations sont ensuite utilisées pour prédire le comportement de nos détecteurs lors de la détection de PG.

Le quatrième chapitre du manuscrit présente l'algorithme de reconstruction de vertex que j'ai développé et validé. Cet algorithme est ensuite éprouvé pour estimer la potentielle sensibilité sur l'estimation du parcours des protons, en fonction de la statistique en proton incidents et de la résolution temporelle du système considérée. J'ai également estimé la sensibilité au décalage du parcours des protons d'une méthode basée sur l'estimation du Centre de Gravité des détecteurs γ entourant la cible.

Le dernier chapitre met en avant les résultats des campagnes expérimentales réalisées sous faisceaux de protons de différentes énergies au Centre Antoine Lacassagne (CAL). J'ai en particulier étudié la réponse du détecteur γ , ainsi que la résolution temporelle en coïncidence du système moniteur faisceau-module de détection. Ce chapitre met en avant la sensibilité expérimentale des méthodes de reconstruction impliquant la coïncidence entre un seul module et le moniteur faisceau. Il montre également comment la position d'un détecteur extrêmement résolu en temps vis-à-vis de la cible irradiée influe sur le profil des temps mesurés des PG.

L'ensemble de mon travail de thèse est la première phase de R&D qui combine un travail de simulation, d'instrumentation détecteur et d'analyse de données dans le cadre d'un nouveau projet : TIARA, avec la mise en oeuvre d'une méthode de reconstruction originale : le PGTI.

Chapitre 1

La détection de rayons gamma dans le cadre d'un contrôle en ligne de l'hadronthérapie

Sommaire

1.1	L'hadronthérapie	6
1.1.1	Caractéristique des faisceaux en hadronthérapie	8
1.1.2	La structure temporelle du faisceau	10
1.1.3	Incertitudes sur le parcours des hadrons	10
1.2	Principe et techniques de contrôle en ligne de l'hadronthérapie	13
1.2.1	Particules secondaires d'intérêt du point de vue d'un contrôle en ligne de l'hadronthérapie	13
1.2.2	Détection des γ générés par les émetteurs β^+	14
1.2.3	La détection des gamma prompts	17
1.3	Les détecteurs conventionnels de rayons γ	26
1.3.1	Les scintillateurs	26
1.3.2	Les photodétecteurs	27
1.4	Le projet TIARA (Time of flight Imaging Array)	32
1.4.1	Un principe de reconstruction original, des objectifs scientifiques d'imagerie 3D associés à des développements techniques innovants .	32
1.4.2	Un système pensé pour fonctionner à différents régimes sur un accélérateur de référence en clinique, le S2C2	34
1.4.3	Une méthode de reconstruction associée, le Prompt Gamma Time Imaging (PGTI)	35
1.4.4	L'instrumentation détecteur associée au projet.	36
1.5	Conclusions	51

Je ferai dans ce chapitre du manuscrit une introduction sur l'hadronthérapie et sur les différentes méthodes pour contrôler le parcours des hadrons lors d'un traitement. Je présenterai tout d'abord cette thérapie, ses mécanismes, ainsi que son intérêt d'un point de vue du traitement du cancer. Ensuite, j'insisterai sur les différentes sources d'incertitudes perturbant l'estimation que l'on peut avoir du parcours des hadrons. Par ailleurs, j'évoquerai successivement les différents systèmes de contrôle en ligne conçus pour augmenter le bénéfice thérapeutique de par la mesure, avec une précision millimétrique, du parcours des hadrons. Je décrirai en suivant les différentes technologies, utilisé dans le cadre du contrôle en ligne, pour détecter les particules secondaires d'intérêts.

Pour finir, je ferai la présentation du projet TIARA (Time-of-flight Imaging ArRAy), une méthode de contrôle en ligne de la proton thérapie basée sur la mesure de temps de vol des PG. J'y décrirai les problématiques et le cahier des charges associés, ainsi le système de détection proposé pour répondre aux exigences de la méthode proposée.

1.1 L'hadronthérapie

L'hadronthérapie (DURANTE et al., 2016), incluant entre autres la protonthérapie (NEUHAUSER et al., 2015) et la carbothérapie (SCHARDT et al., 2010), est une méthode de radiothérapie non invasive utilisant des ions légers pour l'irradiation des tumeurs. L'intérêt d'une telle modalité de traitement repose sur les mécanismes d'interaction des particules chargées dans la matière. En effet, les ions, lors de leur pénétration dans la matière, interagissent majoritairement par interaction coulombienne avec le cortège électronique des atomes la composant. Ces interactions successives génèrent une perte d'énergie continue du hadron, qui peut être décrite par les équations de Bethe-Bloch (BETHE, 1930 ; BLOCH, 1933) (Equation 1.1.1) :

$$S(E) = -\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi}{m_e c^2} \cdot \frac{n z^2}{\beta^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \cdot \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I \cdot (1 - \beta^2)} \right) - \beta^2 \right] \quad (1.1.1)$$

où $\frac{dE}{dx}$ représente la variation d'énergie par unité de longueur, β correspond à $\frac{v}{c}$ avec v la vitesse du hadron et c la vitesse de la lumière, z la charge de la particule, e la charge élémentaire, m_e la masse au repos de l'électron, n la densité électronique du matériau, I le potentiel d'excitation moyen du matériau et ϵ_0 la permittivité diélectrique du vide. Le parcours de l'ion R peut être défini de la manière suivante (Equation 1.1.2) :

$$R \approx \int_0^{E_i} \frac{1}{S(E)} dE \quad (1.1.2)$$

où E_i représente l'énergie initiale du hadron. L'Equation 1.1.2 montre que le parcours du hadron est défini par son énergie initiale. En effet, le dépôt d'énergie est proportionnel à $\frac{1}{\beta^2}$: plus la vitesse du hadron diminue, plus l'énergie déposée par celui-ci est importante. De plus, le hadron ralentit au fur et à mesure que l'énergie déposée augmente. Cela conduit à un dépôt d'énergie extrêmement important à la fin du parcours de la particule, générant ce qu'on appelle le pic de Bragg. Ce dépôt d'énergie est à comparer avec les dépôts réalisés en radiothérapie conventionnelle, utilisant des rayons X lors du traitement du cancer (Figure 1.1). Ce dernier n'est pas localisé car, à partir d'un certain point, il est uniquement dépendant de l'atténuation exponentielle des γ dans la matière.

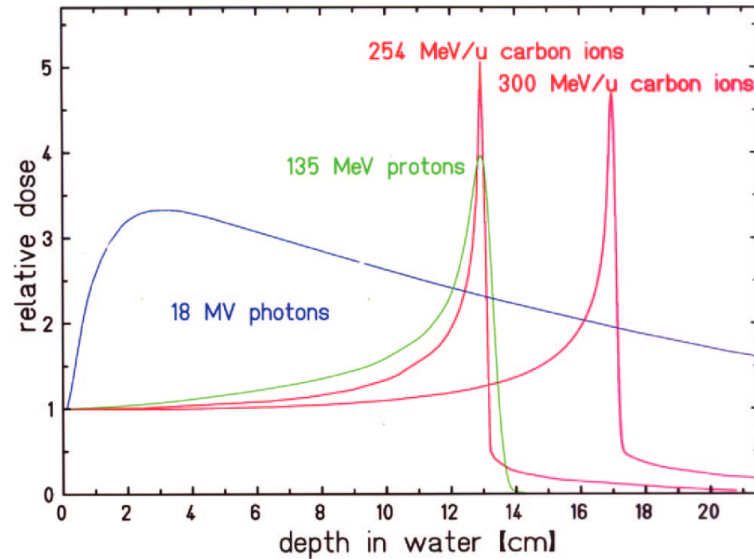


Figure 1.1 – Comparaison des rendements en profondeur dans l'eau de faisceau de photons en sortie d'un accélérateur linéaire de 18 MV (bleu), d'un faisceau de protons de 135 MeV (vert), un faisceau d'ions carbone de même parcours dans l'eau, de 254 MeV.u⁻¹ et un faisceau de carbone de plus haute énergie à 300 MeV.u⁻¹ (rose). A *contrario* du faisceau de protons, le dépôt d'énergie engendré par un faisceau d'ions carbone possède une queue de distribution, majoritairement liée au dépôt d'énergie des protons secondaires issus de la fragmentation des ions carbone. Extrait de WEBER et al., 2009.

1.1.1 Caractéristique des faisceaux en hadronthérapie

Tout l'intérêt de l'hadronthérapie repose sur un dépôt de dose (énergie par unité de masse) centré sur le volume tumoral, l'objectif étant d'épargner, dans la mesure du possible, les tissus sains environnants. Le pic de Bragg d'un faisceau de hadrons monochromatique est extrêmement localisé (Figure 1.1), alors que le volume tumoral à traiter peut s'étendre sur plusieurs centimètres. Pour déposer de manière uniforme la dose dans toute la tumeur, on utilise les méthodes dites de SOBP (*Spread-Out Bragg Peak*) (Figure 1.2). Cependant, la dose déposée dans les tissus sains, bien qu'inférieure à celle déposée en radiothérapie X, est largement supérieure à celle déposée par un faisceau de hadrons monochromatique. Le SOBP peut être réalisé de deux façons : par "diffusion passive" ou par la méthode du "*Pencil Beam Scanning*".

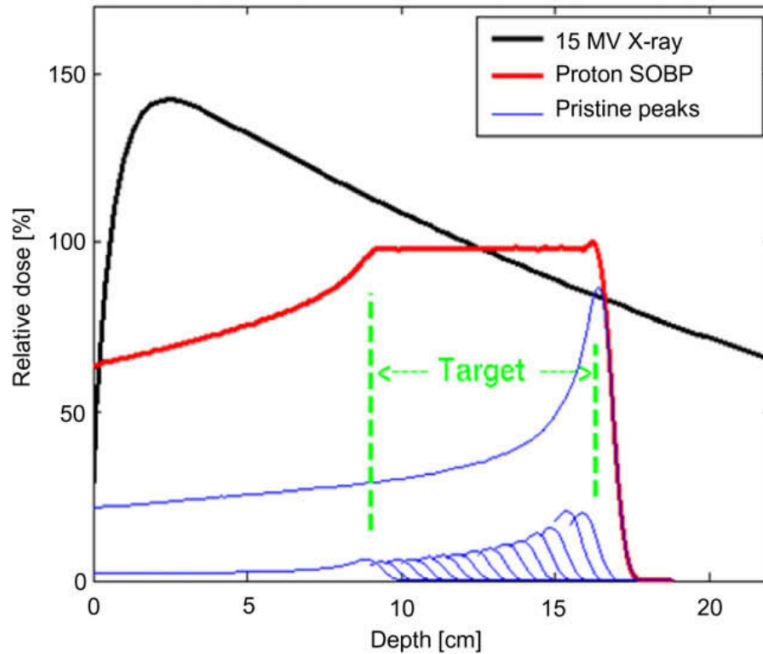


Figure 1.2 – Comparaison des rendements en profondeur pour le SOBP, composé de plusieurs énergies de protons différentes, avec un faisceau de rayon X issu d'un accélérateur de 15 MV. Extrait de SUIT et al., 2010.

La diffusion passive

En diffusion passive, le faisceau d'hadrons est étalé pour correspondre au volume tumoral à traiter (Figure 1.3). Le faisceau est d'abord éclaté par un diffuseur, puis traverse

l'ensemble "range modulator" et "range shifter" pour produire un pic de Bragg étalé. Le faisceau traverse ensuite des systèmes de collimateurs/compensateurs, dont les dessins sont spécifiques au patient à traiter, pour adapter au mieux, la forme du faisceau, au volume tumoral considéré.

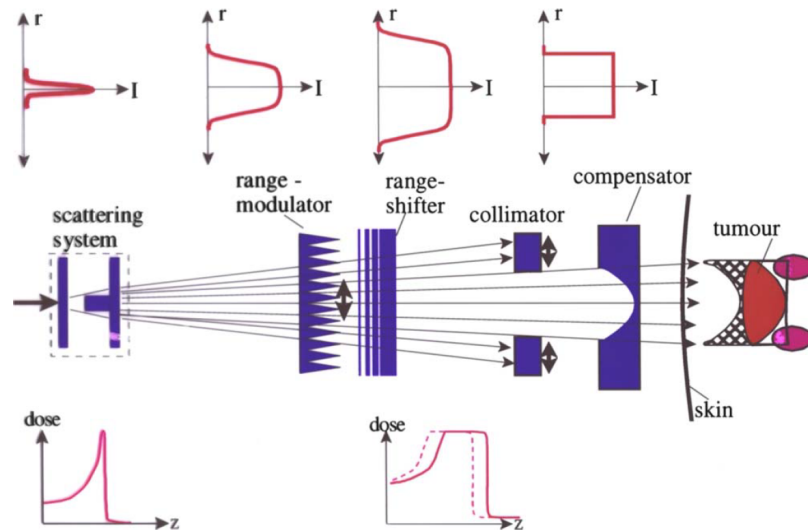


Figure 1.3 – Schéma récapitulant le principe de la diffusion passive pour générer un pic de Bragg étalé. L'intensité transverse du faisceau est présentée au-dessus de la figure à chaque étape de la mise en forme du faisceau. Le rendement en profondeur est lui aussi représenté aux différentes étapes de mise en forme du faisceau, sous le schéma. Extrait de SCHARDT et al., 2010.

Le Pencil Beam Scanning

Le balayage par faisceau en pinceau (PBS pour *Pencil Beam Scanning* en anglais) est une méthode plus élaborée, actuellement de plus en plus utilisée au sein des centres de hadronthérapie. Deux paires de dipôles magnétiques dévient le faisceau fin dans le plan transverse à son axe. Cela permet de balayer le volume tumoral à traiter. Ce dernier est irradié de la manière suivante : on balaie la tumeur à un parcours de hadrons donné, pour déposer dans une épaisseur dx la dose souhaitée. Il est à noter que des variations locales de densité du patient peuvent amener à adapter l'énergie du faisceau pour conserver le même parcours de hadrons. On fait ensuite varier l'énergie du faisceau pour irradier une nouvelle couche de la tumeur, et ce jusqu'à ce que le volume tumoral entier soit irradié. Cette variation d'énergie se fait notamment à l'aide de systèmes d'absorbeurs placés en sortie de faisceau. À titre d'exemple, le fonctionnement du système PBS utilisé au Centre Antoine Lacassagne à Nice est présenté en section 5.3.1.

1.1.2 La structure temporelle du faisceau

Les faisceaux d'ions utilisés en hadronthérapie sont des faisceaux pulsés caractérisés par une macrostructure et une microstructure. L'exemple de la Figure 1.4 présente la structure du faisceau du Proteus One : (1) un paquet de protons (ou bunch de protons) de $8\ \mu\text{s}$ de large est émis toutes les millisecondes. (2) Au sein des bunchs, des micro-bunchs larges de $8\ \text{ns}$ sont émis avec une période de $16\ \text{ns}$. Les structures temporelles dépendent de la radiofréquence du type d'accélérateur considéré.

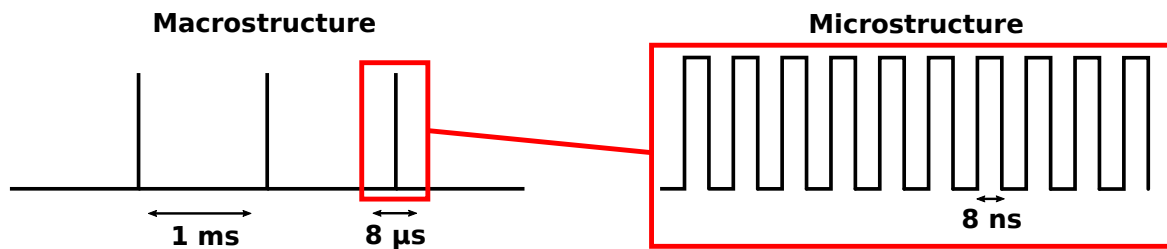


Figure 1.4 – Schéma de la structure temporelle du Superconducting Synchrocyclotron (S2C2) du Centre Antoine Lacassagne à Nice.

La structure temporelle du faisceau et le nombre d'ions envoyés par micro-paquet définissent ensemble l'intensité du faisceau. L'intensité typique des cyclotrons et synchrocyclotrons se situe aux alentours de 10^{11} protons émis par seconde. Elle est par contre plus faible pour les synchrotrons. Les caractéristiques d'un synchrotron varient fortement d'un modèle à un autre, et ce sont les types d'accélérateur majoritairement utilisés pour la carbonothérapie, même si quelques cyclotrons, notamment le cyclotron C400 (JONGEN et al., 2007) est capable lui aussi de faire de la thérapie par ions légers. De plus, le nombre d'ions carbone par micro-bunch émis est faible, de 2 à 5 ions carbone par micro-paquet. Le Tableau 1.1, (KRIMMER et al., 2018, CURTONI, 2020) présente les structures temporelles typiques de différents accélérateurs utilisés en hadronthérapie.

1.1.3 Incertitudes sur le parcours des hadrons

Le dépôt d'énergie des hadrons pouvant être extrêmement localisé, cela permet d'accroître la flexibilité des planifications de traitement pour une irradiation contrôlée de la zone d'intérêt tout en épargnant les tissus sains environnants. Pour une irradiation la plus contrôlée possible, il est nécessaire de déterminer les erreurs associées à l'estimation du parcours des hadrons. En effet, une méconnaissance de ces erreurs peut avoir des conséquences néfastes sur le traitement, avec un sévère sous-dosage du volume tumoral, mais surtout un

		Synchrotron (CNAO, HIT)		Cyclotron (IBA, Varian)	Synchro-cyclotron (S2C2, IBA)
		ions C	Protons		
Intensité type (ions/s)		10 ⁷	10 ⁹	10 ¹⁰	~ 10 ¹¹
Macrostructure	Période (s)	1 – 10		Ø	10 ⁻³
Microstructure	Largeur micro-paquet (ns)	20 – 50		0.5 – 2	8
	Période (ns)	100 – 200		10	16 (à l'extraction)
	Ions/micro-paquet	2 – 5	200 – 500	200	2 × 10 ³ - 2 × 10 ⁶

Table 1.1 – Structures temporelles typiques de différents accélérateurs cliniques. Informations extraites de CURTONI, 2020 ; KRIMMER et al., 2018.

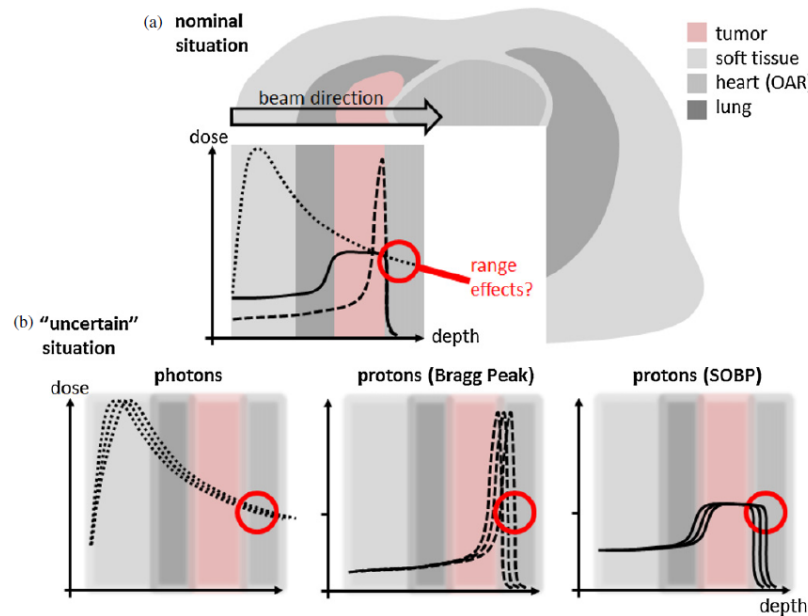


Figure 1.5 – (a) Avantage potentiel d'un traitement par protonthérapie, comparé à la radiothérapie X conventionnelle. (b) Influence des incertitudes sur le dépôt de dose des différentes modalités présentées. Extrait de KNOPF et al., 2013.

sévère surdosage des tissus sains environnants (Figure 1.5). Pour pallier cela, on applique à chaque traitement des marges de sécurité sur le parcours estimé des hadrons lors de la planification du traitement (PAGANETTI, 2012). Pour définir au mieux ces marges de sécurité, il est nécessaire d'estimer les différentes sources d'erreurs impactant l'estimation du parcours des hadrons.

Dans le cadre de la protonthérapie, ces marges de sécurité sont généralement définies par

un pourcentage fixé de leurs parcours (3.5%) auquel on ajoute une distance fixe (1-3 mm). Elles peuvent être centimétriques dans le cadre de l'irradiation d'une tumeur profonde. On distingue deux types d'incertitudes, celles qui sont indépendantes du calcul de dose du traitement, et celles qui y sont liées. Les erreurs associées à la protonthérapie sont résumées dans le Tableau 1.2.

Source des incertitudes de parcours dans le patient	Incertitude sur le parcours avec un TPS basé sur des algorithmes MC
Indépendant du calcul de dose	
Mesure des erreurs dans l'eau pour la mise en service	± 0.3 mm
Design du compensateur	± 0.2 mm
Reproductibilité du faisceau	± 0.2 mm
Positionnement du patient	± 0.7 mm
Dépendant du calcul de dose	
Image et calibration du CT	$\pm 0.5\%$
Conversion du CT aux tissus	$\pm 0.2\%$
Taille de la grille du CT	$\pm 0.3\%$
Estimation du potentiel moyen d'ionisation I	$\pm 1.5\%$
Dégradation du parcours liée aux hétérogénéités	$\pm 0.15\%$
Total	$1.6\% + 0.8$ mm

Table 1.2 – Estimation des sources d'erreurs et de leurs erreurs associées sur le parcours des protons, pour une planification de traitement réalisée à partir de calculs basés sur des méthodes Monte-Carlo. Extrait de PAGANETTI, 2012.

Les erreurs indépendantes du calcul de dose sont considérées comme indépendantes du parcours du proton, et correspondent à la valeur ajoutée en millimètre lors de l'établissement des marges de sécurité. Elles sont liées aux paramètres faisceau et à la reproductibilité sur le positionnement du patient. Les erreurs dépendantes du calcul de dose sont supposées proportionnelles au parcours des protons. Les trois erreurs majoritaires sont : (i) la diffusion coulombienne des protons, mal prise en compte lors du calcul analytique du dépôt de dose ; (ii) l'estimation du potentiel moyen d'ionisation I (la manière qu'un atome a d'absorber l'énergie cinétique d'un projectile) et (iii) la détermination du pouvoir d'arrêt des protons à partir des coefficients d'atténuation dans la matière (CHVETSOV et al., 2010 ; ESPAÑA et al.,

2011 ; ESPAÑA et al., 2010). Chacune de ces trois erreurs conduit à une erreur de l'ordre du pourcent sur le parcours des protons.

Outre toutes les sources d'erreur décrites précédemment, et qui sont introduites dans la planification du traitement, le déroulement du traitement ainsi que l'évolution de la morphologie du patient peuvent drastiquement impacter le parcours des protons. En effet, entre deux traitements, certains organes varient en volume et en densité (cavités nasales, vessie, tube digestif...). La taille de la tumeur peut évoluer. Les patients sont susceptibles de perdre du poids. Tous ces paramètres supplémentaires peuvent conduire à réaliser des images CT (*Computed Tomography* en anglais) entre chaque séance, pour tenir compte au mieux de tous ces changements.

Une manière de réduire les marges de sécurité liées à tous les paramètres cités, pour exploiter au mieux le potentiel de la protonthérapie, et même de l'hadronthérapie en général, est de développer des méthodes de vérification du parcours des hadrons durant le traitement, afin de pouvoir arrêter et corriger l'irradiation, si le parcours estimé ne correspond pas à celui prévu par la planification du traitement.

1.2 Principe et techniques de contrôle en ligne de l'hadronthérapie

Les systèmes de monitoring de l'hadronthérapie se basent majoritairement sur la détection de différents types de particules secondaires émises par le hadron durant son parcours dans la matière (KNOPF et al., 2013 ; KRAAN, 2015 ; PARODI et al., 2018).

1.2.1 Particules secondaires d'intérêt du point de vue d'un contrôle en ligne de l'hadronthérapie

Les trois particules secondaires que les systèmes de contrôle en ligne de l'hadronthérapie proposent majoritairement d'utiliser sont les émetteurs β^+ , les Gamma Prompts (*Prompt-Gamma*, PG en anglais) et les protons secondaires si l'on exclue la protonthérapie. Des méthodes plus marginales sont également proposées (neutrons (YTRE-HAUGE et al., 2019), ultrason (LEHRACK et al., 2017) ou IRM (UH et al., 2018)). Elles sont générées suite aux collisions nucléaires entre la particule incidente et la matière. En prenant l'exemple d'un hadron dans la gamme d'énergie utilisée en physique médicale, les processus qui conduisent à l'émission de ces particules peuvent être décrits comme une séquence de trois phases différentes successives. Elles sont implémentées dans la majorité des codes Monte Carlo utilisés en physique des particules et médicale (KRAAN, 2015) : (1) l'*Intra-nuclear cascade*, (2) le pre-equilibrium et (3) la de-excitation du noyau.

L'**Intra-nuclear cascade** (SERBER, 1947), se résume en l'interaction de la particule incidente avec le noyau considéré comme étant un gaz de fermi (c'est-à-dire que le noyau est supposé composé d'un gaz de fermions qui n'interagissent pas entre eux). Ces interactions génèrent des particules secondaires de haute énergie par diffusion élastique, pouvant à leur tour aller diffuser dans le même noyau, ou s'échapper, etc.

Le **pre-equilibrium** décrit le moment où les particules secondaires initialement de haute énergie ont atteint un certain seuil en énergie (de quelques dizaines de MeV), mais où le noyau excité n'est pas encore à l'équilibre thermique. Les réactions nucléaires, représentées par des collisions nucléons-nucléons, conduisent à nouveau à l'émission de particules secondaires (protons, neutrons, fragments légers) qui laisse le noyau dans un pseudo-état d'équilibre.

La dernière phase est représentée par la **de-excitation du noyau**. Cette étape dépend du noyau excité et de son énergie, qu'il peut dissiper de plusieurs manières :

- l'évaporation nucléaire, qui correspond à l'émission de fragments légers (α , d^3 , H^3 , He) ;
- le *Fermi-breakup* où un noyau léger (jusqu'au ^{16}O) se désassemble en de plus petits fragments ;
- la fission où le noyau cible se divise en plusieurs noyaux (peu pertinent dans le cadre de la physique médicale) ;
- l'émission de PG ;

Ces particules secondaires émises sont toutes corrélées aux parcours des hadrons, et leur détection peut permettre de monitorer leurs parcours. En excluant la protonthérapie, il y a en plus des particules secondaires déjà décrites émises par le noyau cible la fragmentation du projectile, qui conduit à l'émission de neutrons et de protons secondaires de haute énergie cinétique, pouvant à leurs tours générer des PG, peu corrélés au parcours du hadron. Les protons secondaires émis ont des énergies qui peuvent leur permettre de sortir du patient. Des systèmes de monitoring de la carbonothérapie sont basés sur ce principe (TRAINI et al., 2019), en faisant coïncider la trajectoire initiale du faisceau de hadrons avec la trajectoire mesurée des protons secondaires. L'utilisation des protons secondaires pour le contrôle en ligne de la hadronthérapie ne sera pas présenté dans ce manuscrit.

1.2.2 Détection des γ générés par les émetteurs β^+

Les γ de 511 keV sont émis suite à l'annihilation du positon issu de la de-excitation d'un émetteur β^+ avec un électron du cortège électronique du milieu. L'annihilation engendre majoritairement la création de deux γ de 511 keV émis dans des directions opposées.

La tomographie par émission de positons

Tous les systèmes de détection pour réaliser un contrôle en ligne du parcours des hadrons à partir des émetteurs β^+ se proposent d'utiliser les imageurs développés pour la tomographie par émission de positon (TEP) (Positron Emission Tomography, PET en anglais). En imagerie TEP, on injecte un traceur dont on connaît la pharmacocinétique pour obtenir une image de l'organe cible. Ce traceur, généralement du glucose, est marqué par un élément (typiquement le fluor) émetteur β^+ . La détection en coïncidence des deux photons 511 keV par l'imageur TEP forme une ligne de réponse (une ligne reliant les positions des deux γ détectés), et la superposition de ces lignes de réponse permet de localiser le lieu de leur émission et donc la concentration du traceur en chaque point de l'organe. La localisation estimée de l'annihilation peut être améliorée au moyen des méthodes dites de TOF-PET (Time-Of-Flight PET) (KARP et al., 2008). Ces méthodes mesurent la différence temporelle sur l'arrivée des deux photons issus de l'annihilation pour déterminer le plus précisément possible au sein de la ligne de réponse construite la position d'émission des deux photons. L'amélioration des résolutions temporelles des détecteurs γ utilisés en TOF-PET est actuellement un sujet de recherche actif, avec notamment le défi 10 ps (LECOQ et al., 2020), qui propose de créer des détecteurs avec une résolution temporelle de 10 ps FWHM (largeur à mi-hauteur, FWHM pour *Full Width at Half Maximum* en anglais). À de telles résolutions, la reconstruction du point d'émission serait millimétrique et la reconstruction tomographique ne serait plus nécessaire.

Imagerie du parcours des hadrons par la détection des γ de 511 keV

En hadronthérapie, les éléments radioactifs sont créés directement à partir des collisions nucléaires avec la particule incidente. L'imageur TEP image en 3D le parcours des particules incidentes en reconstruisant la position de l'annihilation des émetteurs β^+ . La Figure 1.6 montre la corrélation entre l'activité des émetteurs β^+ et le dépôt de dose d'un faisceau de protons 110 MeV (gauche) et avec un faisceau de carbone de 220 MeV/u (droite).

La création de ces émetteurs β^+ nécessite la production d'un neutron et le franchissement de la barrière coulombienne du noyau cible. L'énergie cinétique du hadron n'est donc plus suffisante pour générer ces émetteurs plusieurs millimètres avant le pic de Bragg, entraînant une importante chute de leur taux de création dans cette région (Figure 1.6). De plus, le β^+ émis parcourt une certaine distance avant de s'annihiler, qui est de l'ordre de quelques millimètres également. Ces deux phénomènes engendrent de manière concomitante une dégradation de la résolution spatiale de la reconstruction tomographique.

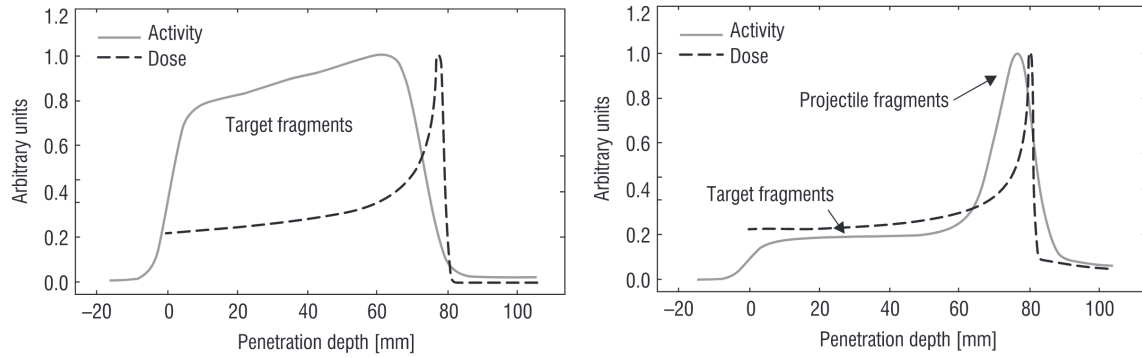


Figure 1.6 – Corrélation entre l'activité des émetteurs β^+ mesurés par un imageur TEP et le dépôt de dose d'un faisceau de protons de 110 MeV (gauche) et un faisceau de carbone de 220 MeV/u (droite). Extrait de PARODI, 2012.

Utilisation de l'imageur TEP pour le contrôle en ligne de l'hadronthérapie

Il existe actuellement trois façons de mesurer l'annihilation du positon en hadronthérapie : la TEP en ligne (*in-beam* PET), la TEP hors salle (*off-room* PET) et la TEP en salle (*in-room* PET).

La TEP en ligne (PARODI et al., 2002) se propose de mesurer pendant le traitement les annihilations des positons au moyen d'un ensemble de détecteurs TEP à faible champ de vue dédié à la mesure du parcours des hadrons (BISOONI et al., 2016; FERRERO et al., 2018). La mesure ne peut être réalisée durant le traitement au vu du bruit de fond élevé (typiquement neutrons et PG). La mesure du parcours des hadrons est donc réalisée soit à la fin du traitement, soit elle est asservie à la structure temporelle du faisceau (Tableau 1.1) pour effectuer la mesure entre deux bunschs consécutifs. Cette procédure, actuellement en développement, présente une précision millimétrique sur la détermination du parcours des protons pour des doses équivalentes à celles déposées durant le traitement (BISOONI et al., 2016).

La TEP hors salle nécessite le transfert du patient de la salle de traitement à la salle d'imagerie diagnostique où se trouve l'imageur TEP. Ce sont les premières méthodes proposées pour monitorer le parcours des hadrons à l'aide des émetteurs β^+ générés durant l'irradiation. Au vu des faibles demi-vies des émetteurs β^+ présentées dans le Tableau 1.1, le délai induit par le transfert des patients réduit considérablement le rapport signal sur bruit de

l'image générée. Cet effet est en partie compensé par le fait que les imageurs TEP utilisent une couronne complète de détecteurs, augmentant ainsi l'efficacité de détection aux γ de 511 keV. Cependant, la dégradation du SNR (rapport signal sur bruit, SNR pour *Signal to Noise Ratio* en anglais) est aggravée par le *wash-out* métabolique. Ce phénomène est induit par le fait que les émetteurs β^+ générés sont dispersés et évacués du corps, notamment par les flux sanguins. Le *wash-out* et la demi-vie courte des émetteurs β^+ obligent à faire des acquisitions d'une trentaine de minutes pour avoir la statistique suffisante pour mesurer le parcours des hadrons.

La TEP en salle (ZHU et al., 2011) propose une méthode alternative, qui utilise un anneau TEP mobile qui est positionné au niveau du patient après l'irradiation. Cette manière de procéder permet de réduire l'impact du *wash-out* et la demi-vie courte des émetteurs β^+ , tout en augmentant l'efficacité de détection du système en comparaison aux méthodes de TEP en ligne qui ne peuvent utiliser une couronne complète de détecteurs au vu des contraintes sur l'irradiation.

1.2.3 La détection des gamma prompts

Caractéristiques des gamma prompts

L'autre solution présentant d'importants développements expérimentaux pour mesurer le parcours des hadrons est basée sur la détection des PG émis de manière quasi-isotrope durant l'irradiation (KRIMMER et al., 2018). Un tableau de raies γ les plus fréquentes générées suite aux collisions nucléaires est présenté dans le Tableau 1.3.

Ce tableau révèle que le spectre en énergie des PG d'intérêt se situe principalement entre 1 et 10 MeV. Ce sont des énergies bien plus élevées qu'en médecine nucléaire ou en TEP, et nécessitent le développement d'un système de détection dédié. La majorité des raies PG présentées dans le Tableau 1.3 sont générées à des temps d'émission inférieurs à la picoseconde, à l'exception de trois raies importantes : la raie γ de 0.718 keV de vie moyenne de l'ordre de la nanoseconde, celle à 6.128 MeV de vie moyenne 27 ps et la raie γ de 3.736 MeV de vie moyenne 29 ps. Néanmoins, ces raies peuvent être considérées comme promptes vis-à-vis de la résolution temporelle des systèmes de détection de PG actuels. Ce sont donc les particules secondaires les plus corrélées temporellement au parcours des hadrons. De plus, (1) *a contrario* des émetteurs β^+ , ils ne nécessitent pas la production d'un neutron pour être générés et (2) ils sont émis directement par le noyau excité. Donc, dans le cadre de la protonthérapie, les vertex des γ sont plus spatialement corrélés à l'irradiation que la position

Energie [MeV]	Réaction	Vie moyenne [ps]
0.718	$^{12}\text{C}(\text{p},\text{x})^{10}\text{B}^*$	1000
2.124	$^{12}\text{C}(\text{p},\text{x})^{11}\text{B}^*$	0.0055
2.313	$^{16}\text{O}(\text{p},\text{x})^{14}\text{N}^*$	0.098
2.742	$^{16}\text{O}(\text{p},\text{p}')^{16}\text{O}^*$	0.18
3.736	$^{40}\text{Ca}(\text{p},\text{p}')^{40}\text{Ca}^*$	29
4.438	$^{12}\text{C}(\text{p},\text{p}')^{12}\text{C}^*$	0.061
	$^{16}\text{O}(\text{p},\text{x})^{12}\text{C}^*$	
4.44	$^{12}\text{C}(\text{p},2\text{p})^{11}\text{B}^*$	5.6×10^{-6}
6.129	$^{16}\text{O}(\text{p},\text{p}')^{16}\text{O}^*$	27
7.115	$^{16}\text{O}(\text{p},\text{p}')^{16}\text{O}^*$	0.012
7.299	$^{16}\text{O}(\text{p},\text{x})^{15}\text{N}^*$	0.00014

Table 1.3 – Principales raies PG générés dans le corps humain en protonthérapie. (KOZLOVSKY et al., 2002)

de de-excitation des β^+ (Figure 1.7).

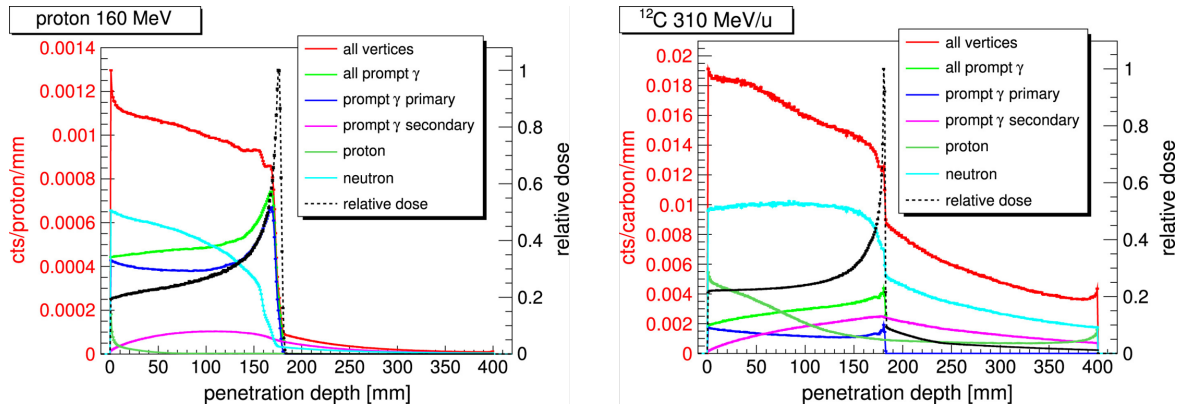


Figure 1.7 – Simulation des profils des vertex des particules secondaires d'énergie supérieure à 1 MeV générées par un faisceau de protons de 160 MeV (gauche) et par un faisceau d'ions carbone de 310 MeV/u (droite) dans de l'eau. Extrait de KRIMMER et al., 2018.

On rappelle que ces protons secondaires peuvent eux aussi avoir des collisions nucléaires, aboutissant à l'émission de PG après le pic de Bragg du faisceau d'ions carbone. Cela génère un bruit de fond γ plus important qu'en protonthérapie et plus faiblement corrélé au faisceau de carbone. Les systèmes de détection de PG appliqués à la carbonothérapie doivent tenir

compte de ce processus qui représente environ 30% des émissions totales de PG (Figure 1.7 droite).

La figure met également en avant le faible taux de production des PG. En effet, les collisions nucléaires ne sont pas fréquentes, et en moyenne, on a respectivement un taux de $\sim 0.6\%$ et 3% de PG émis par cm de parcours de protons et de carbones dans l'eau (KRIMMER et al., 2018). Cependant, l'estimation du taux de PG est un sujet de recherche actif, et les modèles de simulation utilisés ont des variations sur l'estimation de ce taux d'environ 20-25% (PINTO et al., 2016). Pour finir, même si le carbone produit ~ 5 fois plus de PG que les protons par cm de parcours (KRIMMER et al., 2018), ce résultat est à nuancer par le fait qu'un carbone, à parcours égal au proton, dépose ~ 20 fois plus d'énergie (Figure 1.1) que le proton, réduisant *de facto* le nombre de particules envoyées et le nombre de PG générés (4 fois moins qu'en protonthérapie). Les systèmes de détection de PG développés doivent donc maximiser leurs efficacités de détection aux PG incidents pour estimer au mieux le parcours des hadrons.

L'idée d'utiliser la corrélation spatiale entre PG et le parcours des protons est proposée pour la première fois par STICHELBAUT et al., 2003. Une preuve de concept de la corrélation entre le profil des vertex des PG et le parcours des protons a été démontrée par MIN et al., 2006. La corrélation entre PG et le parcours de carbone a aussi été mise en évidence deux années plus tard (TESTA et al., 2008), où le temps mesuré a été utilisé en tant qu'observable pour discriminer les PG du bruit de fond causé par les autres particules secondaires émises (protons secondaires et neutrons) du fait des collisions nucléaires carbone-matière. Suite à ces observations, de nombreuses propositions de systèmes de monitoring du parcours des hadrons par détection de PG sont en cours de développement, systèmes décrits dans les paragraphes suivants. La collaboration CLaRyS (Contrôle en Ligne de la hAdrontherapie par détection de RaYonnements Secondaires), composé du CPPM (Centre de Physique des Particules de Marseille), de l'IP2I (Institut de Physique des 2 Infinis) de Lyon, du LPSC (Laboratoire de Physique Subatomique et Cosmologie) de Grenoble et de CREATIS (Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé) de Lyon a d'ailleurs participé de manière notable aux développements de plusieurs de ces modalités, dont la caméra collimatée, la caméra Compton, le PGPI (*Prompt Gamma Peak Integral*) et le PGT (*Prompt gamma Timing*).

Systèmes d'imagerie des vertex des PG

Les systèmes collimatés. Ces systèmes proposent d'utiliser comme caméra des scintillateurs à haute densité couplés à des photomultiplicateurs ainsi qu'une collimation

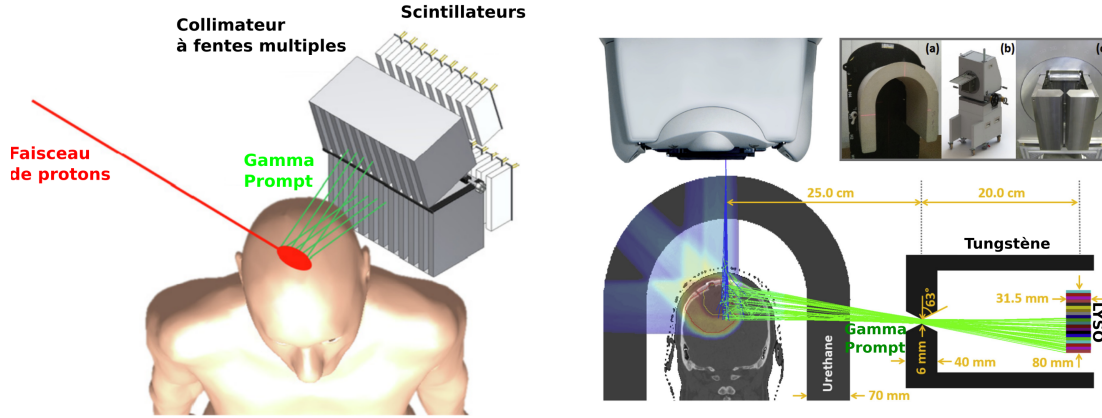


Figure 1.8 – Gauche : Représentation d'une caméra multi-collimatée (extrait de PARK et al., 2019)
Droite : Représentation de la caméra à fente *knife-edge* (extrait de XIE et al., 2017)

mécanique, typiquement du plomb ou du tungstène, pour contraindre les angles auxquels les PG peuvent être détectés. On distingue deux types de caméras : la multi-collimatée (Figure 1.8 gauche) (PARK et al., 2019 ; PINTO et al., 2014 ; SMEETS et al., 2012) et celle à fente *knife-edge* (Figure 1.8 droite) (PERALI et al., 2014 ; RICHTER et al., 2016 ; XIE et al., 2017). La première propose d'utiliser plusieurs lames de collimateurs parallèles entre elles, placées avant le scintillateur, pour ne sélectionner que les PG strictement corrélés au faisceau, mais l'efficacité de détection du détecteur s'en voit grandement réduite. La seconde, développée en collaboration avec IBA (Ion Beam Application), utilise le principe de "trou d'épingle" déjà utilisé en optique. Cette ouverture, créée par des collimateurs, à laquelle est accolée une série de détecteurs γ , permet de détecter les PG tout en remontant à leurs positions d'émission. Toutefois, le champ de vue des caméras de type *knife-edge* est plus réduit, même si l'efficacité de détection est plus élevée (SMEETS et al., 2012). Ces deux caméras proposent de discriminer les PG détectés des neutrons secondaires émis durant l'irradiation par des mesures de temps de vol des particules (ROELLINGHOFF et al., 2014). La caméra développée en collaboration avec IBA a pu être testée en diffusion passive (RICHTER et al., 2016) et en PBS (XIE et al., 2017). La caméra d'IBA possède environ 2 mm de sensibilité expérimentale à 1σ sur le parcours des protons (RICHTER et al., 2016), tandis que la caméra collimatée a une sensibilité simulée millimétrique à 1σ (PINTO et al., 2014). Ces deux sensibilités ont été obtenues avec 10^8 protons générés.

La caméra Compton. La caméra Compton remplace la collimation mécanique par une collimation dite "électronique" (DRAEGER et al., 2018 ; KISHIMOTO et al., 2015 ; KRIMMER et al., 2015 ; LLOSÁ et al., 2013 ; MUÑOZ et al., 2017 ; ROELLINGHOFF et al.,

2011 ; THIROLF et al., 2016). Cette collimation repose sur la détection en coïncidence du PG par deux détecteurs différents : le(s) diffuseur(s) et l'absorbeur. Le premier détecteur fait diffuser le PG, tandis que le second absorbe l'énergie restante du PG qui a subi une diffusion Compton ou plus. Connaissant l'énergie du PG déposée dans l'absorbeur et le diffuseur, il est possible d'utiliser la cinématique Compton pour remonter à l'angle d'incidence du PG avec le diffuseur. Cet angle définit un cône baptisé le cône Compton dont la surface extérieure représente les positions possibles du vertex du PG au sein de la cible irradiée. Le recoupement des différents cônes Compton générés par la détection des PG crée une image 3D des vertex des PG. Néanmoins, c'est une technologie extrêmement sensible au bruit de fond généré par les particules secondaires, qui vont déclencher des coïncidences aléatoires entre diffuseur et absorbeur (ROHLING et al., 2017). De tels systèmes sont pour le moment capables d'avoir une précision de l'ordre de 10 mm sur le parcours des protons (SOLEVI et al., 2016).

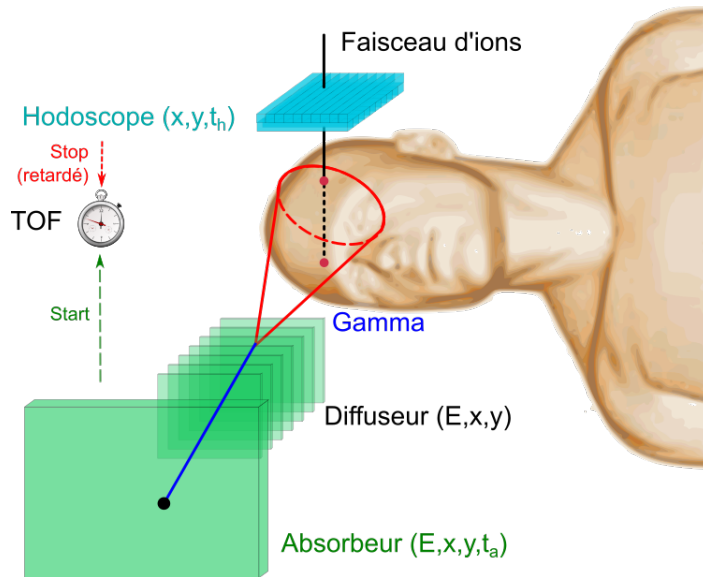


Figure 1.9 – Schéma d'une caméra Compton couplée à un moniteur faisceau extrêmement résolu en temps. Extrait de CURTONI, 2020.

Récemment, la collaboration CLARYS (Figure 1.9) a montré par simulation qu'une information sur le temps de vol du PG de ~ 200 ps rms combinée à l'utilisation d'un moniteur faisceau (CURTONI, 2020) permet potentiellement de déterminer une solution unique sur le vertex du PG (LIVINGSTONE et al., 2021). Cela permettrait d'augmenter drastiquement la précision et la simplicité des algorithmes de reconstruction de la caméra Compton.

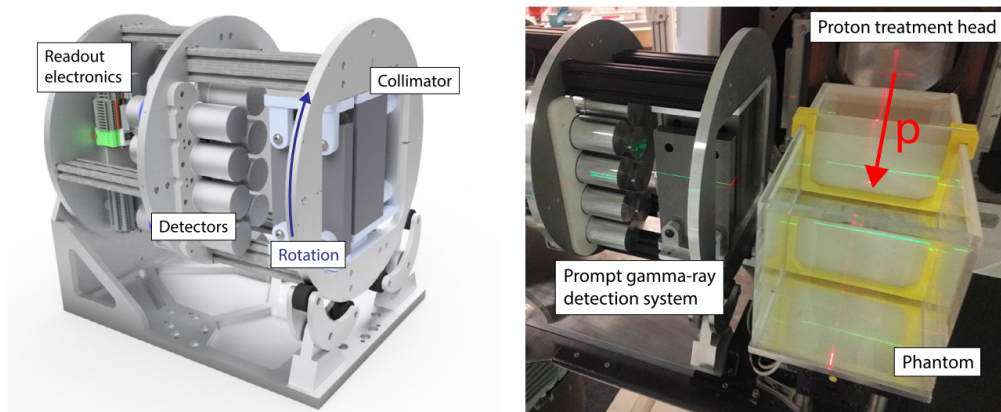


Figure 1.10 – Gauche : modèle du prototype clinique utilisé, composé d'un collimateur en tungstène et de 8 scintillateurs. Droite : photo du système de détection. La flèche rouge montre la direction du faisceau de protons. Extrait de HUESO-GONZÁLEZ et al., 2018.

Autre systèmes et techniques de mesure du parcours des hadrons

Prompt Gamma Spectroscopy (PGS). La technique PGS, appliquée à la protonthérapie, propose d'estimer le parcours des protons au travers d'une analyse spectroscopique quantitative des PG. En effet, à partir de la connaissance précise des sections efficaces de création des PG en fonction de l'énergie du proton, du noyau excité et du parcours équivalent-eau des protons (VERBURG et al., 2013; VERBURG et al., 2012), il est possible de générer un modèle de référence de spectre en énergie des PG à une irradiation et un champ de vue donnés. Ce modèle de spectre est ajusté au spectre expérimental pour déterminer le parcours des protons. La composition chimique des matériaux ainsi que le parcours réel des protons sont des paramètres libres du modèle. Cette méthode fournit ainsi une mesure du décalage du parcours des protons sans autres a priori que les sections efficaces des PG. Des expériences sur fantôme ont été réalisées (VERBURG et al., 2014) avec un premier prototype à taille réduite, où une sensibilité de 1-1.4 mm a été déterminée pour un spot de 5×10^8 protons. Un prototype à taille réelle (Figure 1.10) a été développé (HUESO-GONZÁLEZ et al., 2018) où une résolution millimétrique à 2σ a été atteinte pour une dose déposée de 0.9 Gy, en regroupant les spots de faisceau par cylindres de 10 mm de rayon et 10 mm de profondeur. Il est cependant à noter que cette méthode est extrêmement sensible à l'empilement de signaux dans le détecteur (VERBURG et al., 2014). Une analyse plus qualitative, dans le cadre de l'irradiation de la prostate a été réalisée (MAGALHAES MARTINS et al., 2021). Un ballon endorectal, stabilisant la prostate durant le traitement, génère une raie PG de 1.78 MeV utilisable pour le monitoring du parcours des protons lors d'un traitement de la

prostate. Il peut donc être estimé au travers de l'intensité du pic de PG mesuré à 1.78 MeV la proportion du faisceau et l'énergie du faisceau à l'emplacement du ballon endorectal, ce qui permet un contrôle du parcours des protons.

Prompt Gamma Peak Integral (PGPI). Le PGPI, proposé par KRIMMER et al., 2017, est une autre méthode de mesure indirecte du parcours des protons. Cette méthode n'utilise pas non plus de détecteurs collimatés, exacerbant la statistique en PG détectés. La méthode consiste en l'estimation du *ratio* du nombre de PG détectés entre plusieurs détecteurs placés de part et d'autre de la cible à irradier. Un décalage du *ratio* mesuré par rapport à une valeur de *ratio* de référence permettrait de remonter à un décalage du parcours des protons. Des simulations ont été réalisées avec des protons de 63 et 160 MeV irradiant une cible sphérique de 20 cm de PMMA (Polymethyl methacrylate). La cible est entourée de 8 détecteurs disposés de manière homogène autour de la cible irradiée. La cible a ensuite été décalée dans les trois dimensions. La simulation a mis en évidence la corrélation entre le *ratio* du nombre d'événements mesurés par les détecteurs autour de la cible et le décalage implémenté de la cible. Des déviations de quelques pourcents de la valeur du *ratio* seraient détectables. Cela correspondrait, selon KRIMMER et al., 2018, à une sensibilité de 3 mm rms sur la mesure du parcours de protons de 65 MeV pour 10^8 protons incidents. Les auteurs de KRIMMER et al., 2017 travaillent à la détermination expérimentale de la sensibilité des méthodes de PGPI au décalage du parcours des protons. Ils travaillent également à l'utilisation de la mesure du décalage temporelle induit par la modification du parcours des protons pour rejeter le bruit de fond neutronique et améliorer la sensibilité intrinsèque de la méthode.

Prompt Gamma Timing (PGT). Le PGT propose de mesurer le parcours des protons en mesurant l'addition du temps de vol du proton et du PG, information corrélée à la profondeur de pénétration des protons dans la cible (Figure 1.11). Un PG est émis le long de l'axe du faisceau à un temps de transit t_p du proton. Le PG parcourt la distance qui le sépare du détecteur en un temps $t_{\gamma\text{TOF}}$. La mesure du temps $t_p + t_{\gamma\text{TOF}}$ est corrélée à la profondeur de pénétration du proton dans la cible. Les équations de Bethe-Bloch (Equation 1.1.1) permettent de formaliser la relation entre le temps de transit du proton et son énergie initiale (GOLNIK et al., 2014).

Les méthodes de PGT ont été initialement proposées par GOLNIK et al., 2014, au travers de l'irradiation d'une cible de graphite ou de PMMA par des protons de 150 MeV. Le temps d'arrivée des PG (t_{GAGG}) est mesuré via un couple scintillateur GAGG et PM. Le temps de pénétration du proton de la cible est donné par le signal radiofréquence (RF) généré lors de

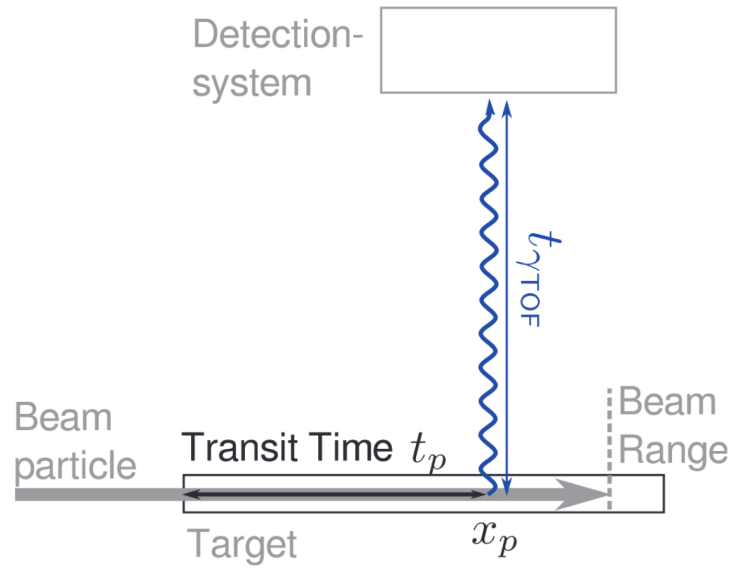


Figure 1.11 – Schéma représentant l'émission de PG durant une irradiation par faisceau de protons. Extrait de GOLNIK et al., 2014.

l'extraction des paquets de protons du cyclotron, auquel est ajoutée une constante liée au temps de trajet du proton du cyclotron jusqu'à la cible (t_{RF}).

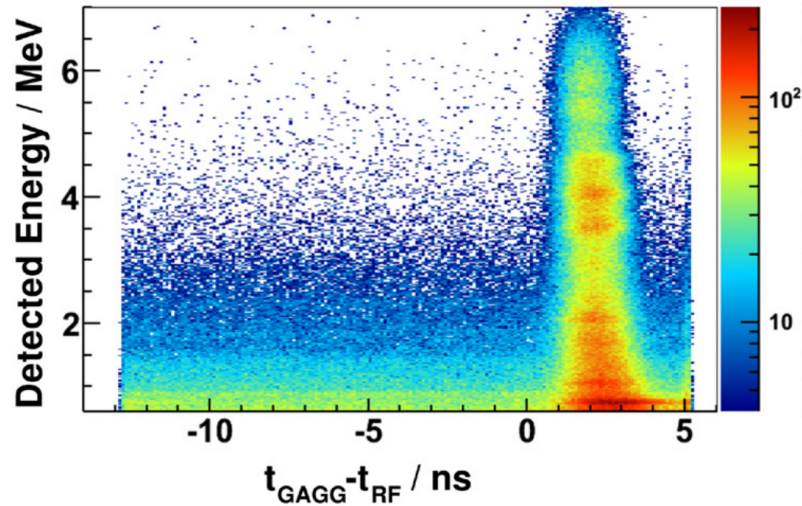


Figure 1.12 – Distribution 2D des temps de vol du proton + PG mesurés pour un faisceau de protons de 150 MeV traversant du PMMA. Extraite de GOLNIK et al., 2014.

La Figure 1.12 montre que le temps de trajet proton + PG ($t_{GAGG} - t_{RF}$) est corrélé au parcours des protons, avec une distribution temporelle d'une largeur de 3-4 ns. Les auteurs ont mis en évidence qu'un décalage de la position de la cible irradiée engendre un

décalage de la valeur moyenne de la distribution des temps de trajet et qu'une augmentation du parcours des protons dans la cible entraîne un élargissement du profil temporel mesuré. HUESO-GONZÁLEZ et al., 2015 ont mis en évidence expérimentalement qu'un insert épais d'os (2 cm) entraînait une hausse locale du nombre de PG générés. Cette hausse est visible sur les distributions temporelles mesurées. Il a également mis en évidence un déphasage entre le signal RF (RadioFréquence) de la ligne du faisceau et l'extraction des ions par le cyclotron. Ce déphasage peut générer plus de 300 ps de différence sur le temps d'extraction fourni par le signal radio fréquence. Pour le corriger, PETZOLDT et al., 2016 proposent d'utiliser un moniteur de bunch placé en amont de la cible à irradier. Ces moniteurs fournissent une référence sur le temps d'arrivée du micro-bunch de protons qui est indépendante de la structure du faisceau, et qui permet de corriger du déphasage entre signal RF et extraction des protons. SCHELLHAMMER et al., 2022; WERNER et al., 2019 présentent plusieurs procédures pour standardiser les analyses pour les méthodes de PGT. Cela passe par la définition et l'estimation des observables d'intérêt pour le PGT, ainsi que par les procédures de correction du déphasage du signal RF. Les sensibilités atteignables par les méthodes de PGT sont de l'ordre de 5 mm à 1σ pour 10^8 protons incidents et un seul détecteur utilisé (HUESO-GONZÁLEZ et al., 2015). Ce résultat est corroboré par PAUSCH et al., 2016 qui estiment que 10^4 PG détectés suffisent avec les méthodes de PGT pour détecter un décalage du parcours des protons de 5 mm. PAUSCH et al., 2016 affirment également que les détecteurs actuellement utilisés en PGT ont des performances suffisantes pour une utilisation du PGT dans des conditions cliniques. Ces performances reposeraient sur une résolution temporelle de 200 ps FWHM, des taux de comptage supérieurs à 600 kcps, et une résolution spectroscopique de l'ordre de 5% à 662 keV. Cependant, l'excellente résolution temporelle de leur système de détection est dégradée par la taille temporelle du micro-bunch de protons (de l'ordre de la nanoseconde rms), dégradant fortement la résolution temporelle de la méthode de détection. Pour pallier cela, DAUVERGNE et al., 2020 proposent de combiner l'utilisation d'un moniteur faisceau avec une diminution de l'intensité du faisceau de protons pour étiqueter individuellement chacun des protons qui le traverse, afin de maximiser la résolution temporelle des méthodes de PGT. La preuve de concept de cette méthode a été réalisée par MARCATILI et al., 2020. Chaque proton du faisceau de protons de 68 MeV utilisé, d'intensité 0.37 protons/micro-bunchs, est étiqueté en temps par un moniteur faisceau en diamant. La résolution temporelle du moniteur à la détection de protons de cette énergie a été estimée 157 ps FWHM. Les PG générés dans une cible de PMMA sont détectés par des scintillateurs inorganiques rapides (BaF_2 et LaBr_3). La résolution temporelle expérimentale en coïncidence de ce système de détection a été estimée à 238 ps FWHM. Il a été évalué, par simulation,

qu'une telle résolution temporelle permettrait d'avoir une sensibilité de 1 mm à 1σ sur le parcours des protons pour 10^8 protons envoyés.

1.3 Les détecteurs conventionnels de rayons γ

Comme présenté en section 1.2.3, de nombreux systèmes de détection ont été développés pour détecter les PG (Figure 1.13). La majorité de ces systèmes et méthodes (PGT, PGPI, PGS ...) utilise un cristal qui convertit l'électron secondaire issu de l'interaction du PG dans le détecteur en photons optiques. Ces photons optiques diffusent dans le cristal jusqu'à leur absorption ou leur détection par un photodétecteur accolé au cristal. Ce dernier convertit le photon optique détecté en un nombre d'électrons défini par le gain du photodétecteur utilisé. Le signal généré en sortie est généralement pré-amplifié, puis amplifié et mis en forme, dans le but de créer en sortie de la chaîne électronique un signal caractéristique de la particule incidente, que ce soit dans la durée, l'amplitude ou la forme du signal.

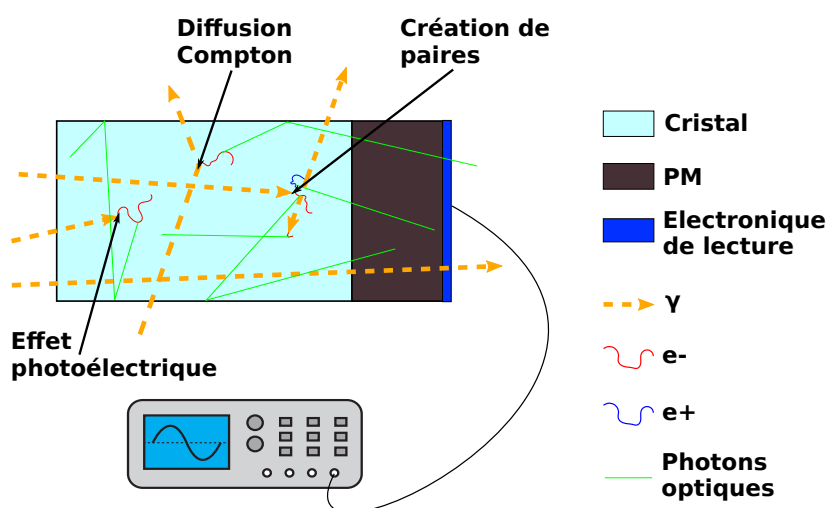


Figure 1.13 – Schéma présentant le fonctionnement global d'un détecteur utilisé pour détecter les γ . Les différents moyens d'interaction des γ (effet photoélectrique, Compton et création de paires) sont représentés. Il est présenté à titre d'exemple un photon optique par particule chargée. L'impact de l'indice de réfraction sur la trajectoire des photons n'est pas représenté.

1.3.1 Les scintillateurs

Un scintillateur idéal possède les caractéristiques suivantes : il convertit l'énergie déposée de la particule incidente en une lumière "détectable" avec une haute efficacité de détection. Son rendement lumineux est le plus élevé possible tout en étant proportionnel à l'énergie

déposée par la particule incidente. De plus, le scintillateur utilisé est transparent à sa propre lumière générée, pour maximiser la collection de lumière. Les temps caractéristiques d'émission des photons optiques par le scintillateur sont les plus courts possibles, pour diminuer les probabilités d'empilement des signaux. Enfin, le scintillateur utilisé est adapté au photodétecteur utilisé, en termes d'indice de réfraction, proche de celui de la photocathode utilisée (~ 1.5), et de longueur d'onde des photons optiques émis, centrée sur celle qui maximise l'efficacité de détection du photodétecteur utilisé.

Scintillateurs inorganiques

Ce type de scintillateur est généralement constitué d'un matériau de haut numéro atomique et de haute densité, pour augmenter les probabilités d'interaction des rayons γ . Le rendement lumineux ainsi que les temps caractéristiques d'émission de lumière sont variables selon le type de scintillateur utilisé. Cependant, les cristaux utilisés dans la détection ont généralement un rendement lumineux autour des 30 000 - 40 000 photons/MeV émis sur la dizaine ou centaine de nanosecondes (Tableau 1.4). Ce sont les cristaux les plus utilisés dans le cadre de la détection γ , et les propriétés décrites leur confèrent une excellente résolution en temps et en énergie, respectivement de 200 ps FWHM et 3% pour un cristal de CeBr₃ à 4 MeV (ROEMER et al., 2015).

Scintillateurs organiques

Les matériaux qui constituent les scintillateurs organiques ont une efficacité de détection faible aux rayons γ , compte tenu de leurs numéros atomiques faibles, de leurs faibles densités et de leurs rendements lumineux de $\sim 10\,000$ photons/MeV. Ce sont par contre des détecteurs très rapides (temps de décroissance faible, de l'ordre de la nanoseconde). Ces détecteurs ont des propriétés qui ne sont pas optimales vis-à-vis de la détection γ .

1.3.2 Les photodétecteurs

Les Tubes Photomultiplicateur (PMT)

Un tube photomultiplicateur (PMT pour Photomultiplier Tube en anglais) est un photodétecteur se présentant sous la forme d'un tube électronique (Figure 1.14). Lors de l'interaction d'un photon optique avec une photocathode, l'électron émis est amplifié en cascade par une série de dynodes fortement polarisées (~ 1000 V entre l'anode et la cathode du PMT). C'est un photodétecteur qui peut être sensible de l'ultraviolet à l'infrarouge proche selon la technologie choisie, avec des temps de réponse de l'ordre de la nanoseconde, un

Scintillateur	ρ (g/cm ³)	LY (ph/MeV)	τ_{sc} (ns)	λ_{max} (nm)
NaI : Ti	3.67	43 000	230	415
BGO	7.13	8 200	300	505
CsI	4.51	16 800	10	310
LSO/LYSO	7.4	27 000	40	420
LuAG	4.55	11 000	70	550
BaF ₂	4.88	1 800, 10 000	0.8, 630	310
LaBr	5.08	73 000	25	385
PbWO ₄	8.28	100, 300	2, 6, 30	420
CeBr ₃	5.1	60 000	19	380

Table 1.4 – Récapitulatifs des paramètres physiques d'intérêts pour les scintillateurs organiques les plus utilisés en détection γ . ρ représente la densité du matériau, LY le rendement lumineux (*Light Yield* en anglais) de la scintillation, τ_{sc} la constante de temps moyenne de la scintillation et λ_{max} la longueur d'onde du pic d'émission maximale. Les virgules en troisième et quatrième colonnes séparent les valeurs associées à une caractéristique donnée lorsque plusieurs processus de fluorescence interviennent pour le même scintillateur. Données extraites de FOLLIN, 2021, ROEMER et al., 2015.

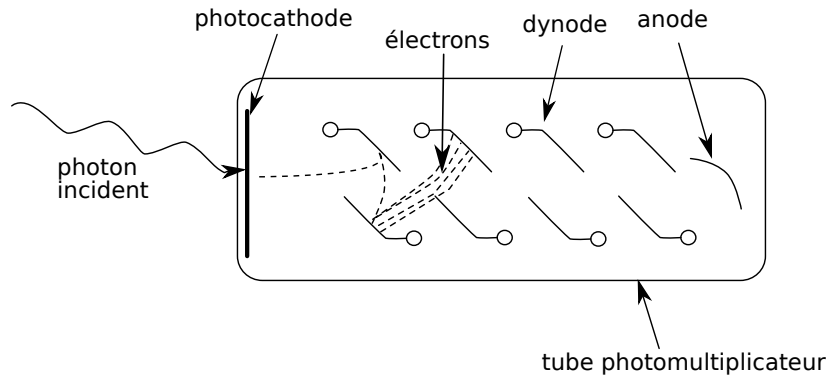


Figure 1.14 – Principe de fonctionnement d'un tube photomultiplicateur. Les photo-électrons initiaux sont amplifiés en cascade par une suite de dynodes pour générer en sortie d'anode un signal électrique mesurable.

gain de 10^5 - 10^7 et une PDE (efficacité de photo-détection pour *PhotoDetection Efficiency* en anglais) variable de 10 à 50 % selon la technologie choisie et la longueur d'onde d'intérêt.

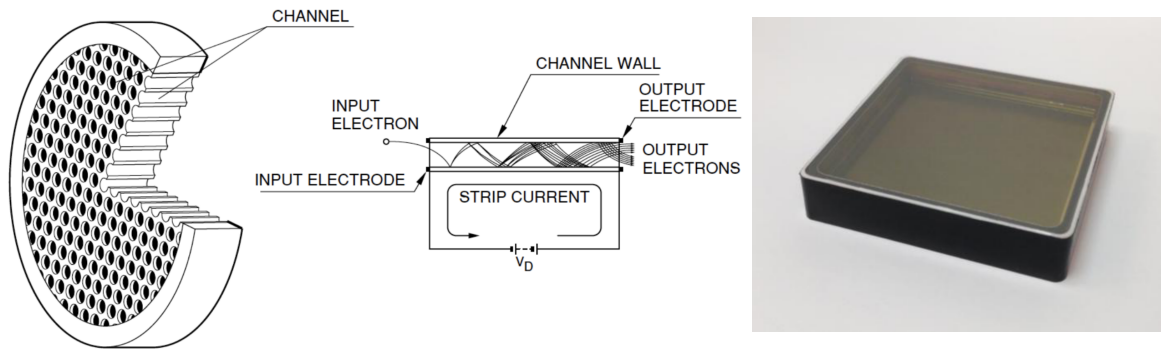


Figure 1.15 – Gauche : Schéma de principe d'un MCP-PMT. Droite : Photo d'un MCP-PMT de type Planacon XP85122, Extrait de HAMAMATSU, 2022a ; PLANACON, 2022

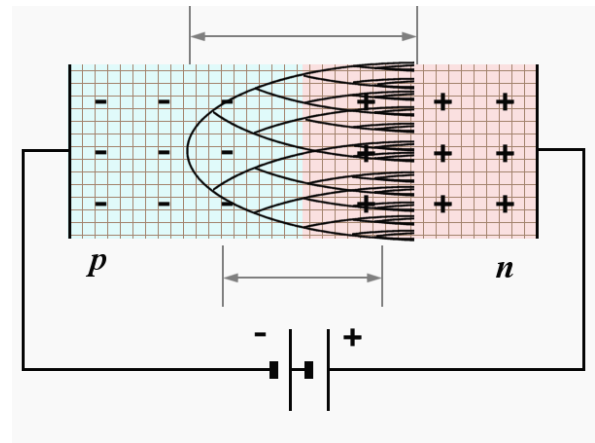
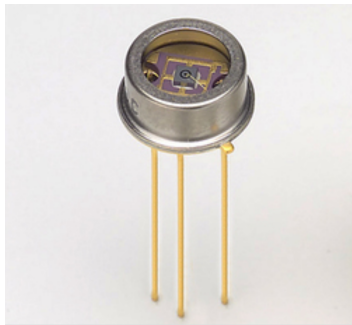


Figure 1.16 – Gauche : Photo d'une APD. Extrait de HAMAMATSU, 2022d. Droite : Représentation du phénomène d'avalanche au sein d'une jonction PN. Les porteurs de charges sont accélérés jusqu'au point où, lorsqu'ils percutent des atomes, ils libèrent d'autres porteurs de charges : leur nombre augmente alors rapidement et déclenche ledit phénomène d'avalanche.

Le MCP-PMT

Le tube photomultiplicateur à galette à microcanaux (MCP-PMT pour *MultiChannel Plate PhotoMultiplier Tube* en anglais) (Figure 1.15) amplifie les électrons en cascade dans les parois de chacun des microcanaux qui le compose. Ce sont des détecteurs extrêmement rapides (40-50 ps rms de résolution temporelle à photon unique (SPTR pour *Single Photon Time Resolution* en anglais) intrinsèque), avec un excellent gain (10^6), mais avec une PDE (efficacité de photo-détection, PDE pour *PhotoDetection Efficiency* en anglais) au maximum de 20 % à 400 nm.

Les photodiodes à Avalanche (APD)

Une photodiode à avalanche (APD pour *Avalanche PhotoDiode* en anglais) (Figure 1.16 gauche) est un semi-conducteur basiquement représenté comme une jonction p-n, c'est-à-dire la surface de contact entre deux semi-conducteurs dopés différemment, l'un un dopage positif (P), typiquement avec du bore, et l'autre un dopage négatif (N), typiquement avec du phosphore. Lors de l'absorption d'un photon optique par effet photo-électrique, ce dernier génère une paire électron-trou. Les porteurs de charge libres générés sont accélérés par un champ électrique lié à la polarisation de la diode, qui accélère respectivement les électrons vers la couche dopée N et les trous vers la couche dopée P. Cette accélération a comme conséquence la multiplication de la création des paires électron-trou, conduisant à un phénomène d'avalanche (Figure 1.16 droite). Le courant ainsi induit génère un signal qui est proportionnel au nombre de porteurs de charges générés. Le gain de ce genre de système est de l'ordre de 50-100 pour des tensions d'alimentation allant de 300 à 400 V (HAMAMATSU, 2022d), et ils ont une excellente PDE qui peut atteindre 90 % dans le bleu.

Le photomultiplicateur au silicium (SiPM)

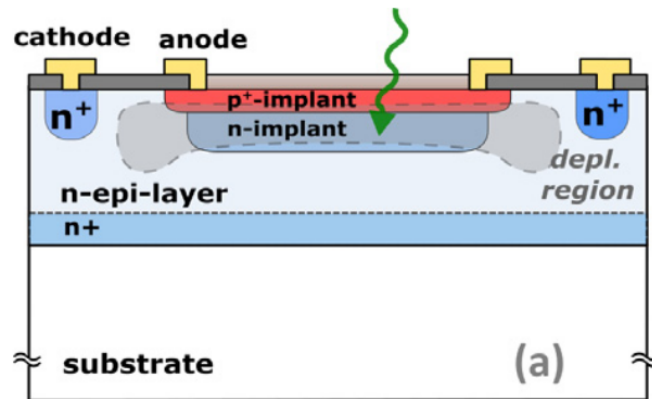


Figure 1.17 – Schéma du dessin d'une SPAD. La détection d'un photon incident par une SPAD avec une jonction de type p sur n y est représentée. Extrait de ACERBI et al., 2019.

La SPAD. La Figure 1.17 présente la SPAD (*Single Photon Avalanche Diode* en anglais). Elle consiste essentiellement en une APD micrométrique dessinée pour fonctionner en régime Geiger. En effet, à partir d'une certaine polarisation inverse appliquée à la diode, le champ électrique au niveau de la jonction est extrêmement intense ($\sim 10^5$ V/cm). Lorsqu'un photon optique génère une paire électron-trou au niveau de la jonction, le phénomène d'ava-

lanche (Figure 1.16 droite) déclenché est auto-entretenu et crée le début du signal. Le front de montée de ce dernier peut être extrêmement rapide (~ 10 ps) (ACERBI et al., 2019). Cette amplification est limitée par une résistance de *quenching* qui vient arrêter le phénomène d'avalanche, correspondant à la fin du signal généré. Le fonctionnement en régime Geiger induit le fait que le gain d'une SPAD (10^5 - 10^7) est nettement supérieure à celui d'une APD.

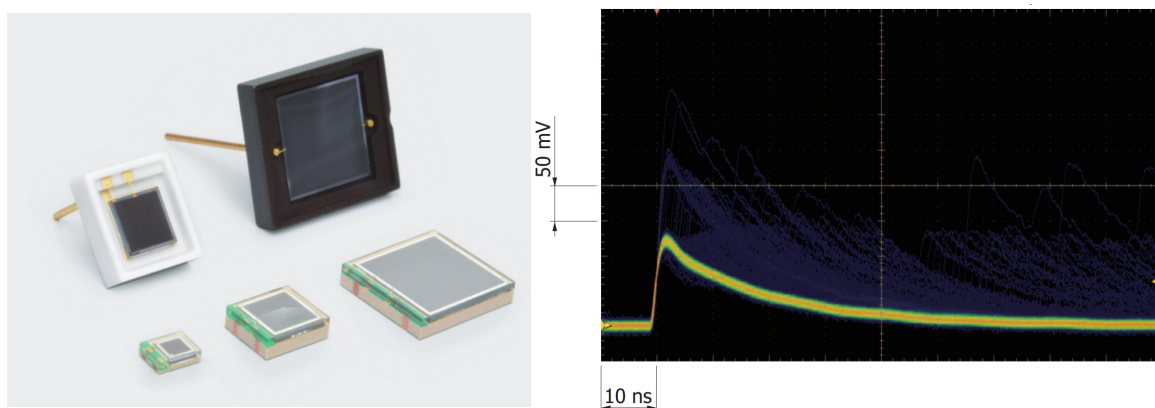


Figure 1.18 – Gauche : photo de différents SiPM HPK (Hamamatsu Photonics K.K.). Droite : Signal en sortie d'un HPK S13360-3050CS. Extrait de HAMAMATSU, 2022b.

Le SiPM. Le SiPM (Figure 1.18 gauche) correspond à une matrice de SPAD connectées en parallèle (entre 285 à 57 600 selon le modèle de SiPM). Le signal en sortie sera donc proportionnel au nombre de SPAD déclenchées. Lorsqu'une avalanche est générée au sein d'une SPAD, les autres SPAD peuvent continuer de détecter les photons optiques incidents. Les capacités de chaque SPAD en parallèle se somment, ce qui dégrade le front de montée du signal généré à environ 1 ns (Figure 1.18 droite) (fonction du SiPM) en sortie d'une SPAD, proportionnellement au nombre de SPAD connectées entre elles. La PDE des SiPM est élevée et peut atteindre 60% à 420 nm (HAMAMATSU, 2022b), leurs SPTR intrinsèques peut être au mieux de 60 ps rms (GUNDACKER et al., 2019).

Le Tableau 1.5 récapitule les différents paramètres d'intérêt de chacun des photodétecteurs présentés.

Photodétecteur	Gain	PDE (%)	SPTR intrinsèque (ps rms)
MCP-PMT	10^5 - 10^7	20 à 400 nm	40
APD	10^2	90 à 420 nm	×
SiPM HPK	10^5 - 10^7	60 à 420 nm	60

Table 1.5 – Récapitulatifs des performances principales des photodétecteurs présentés. Extrait de CATES et al., 2018 ; HAMAMATSU, 2022b, 2022d ; PLANACON, 2022.

1.4 Le projet TIARA (Time of fight Imaging Array)

1.4.1 Un principe de reconstruction original, des objectifs scientifiques d'imagerie 3D associés à des développements techniques innovants

Comme nous venons de le voir, de nombreux dispositifs de surveillance dédiés basés sur la détection de PG sont actuellement en cours de développement. Cependant, de par leur conception, aucun d'entre eux n'offre de véritables capacités d'imagerie 3D en temps réel. La détection PG a un cahier des charges spécifique qui requière des développements novateurs. On pourrait résumer ainsi la problématique liée à la détection des PG : un signal rare dans un fond très bruité. En effet, un peu plus de 0,1 PG sont produits par proton de 160 MeV, le long de son trajet d'environ 15 cm dans les tissus, qui doivent être discriminés des signaux internes (produits dans le patient) et externes (produits dans la ligne d'irradiation) tels que des neutrons et des rayons γ induits par les neutrons. Les énergies caractéristiques élevées des PG allant de 1 à 10 MeV peuvent également représenter un élément défavorable : leur détection nécessite de très grands détecteurs (à scintillation) et des systèmes de collimation volumineux or l'utilisation d'un collimateur physique réduit la sensibilité de détection et, en même temps, augmente le fond neutronique.

L'originalité du projet TIARA (Time of fight Imaging Array) est de concevoir un détecteur en rupture avec l'existant ainsi qu'une méthode de reconstruction originale : le Prompt Gamma Imaging (PGTI). Cette nouvelle modalité d'imagerie a pour objectif d'imager la distribution des vertex des PG chez le patient, en temps réel, grâce à la mesure exclusive du temps de vol des particules (TOF). Sur le plan de l'instrumentation, TIARA se propose d'opérer une mesure en coïncidence entre un moniteur faisceau en technologie diamant et un ensemble de détecteurs γ composé d'une trentaine de cristaux Cherenkov disposés au plus près du patient, et lus par des SiPM (Figure 1.19).

La reconstruction PGTI permet de combiner la lecture de détecteurs placés à différentes positions angulaires (difficile avec la technique de PG Timing classique) pour, d'un côté,

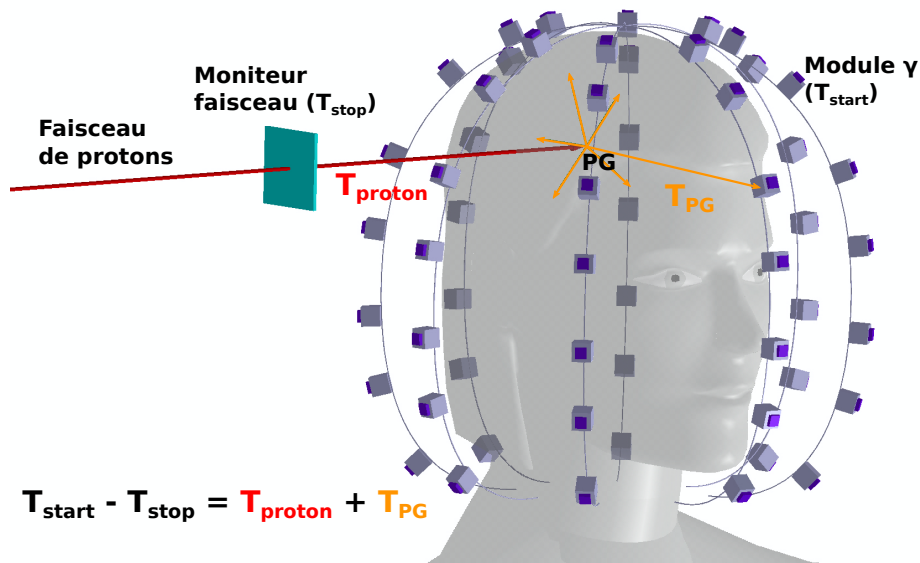


Figure 1.19 – Schéma de principe du PGTI.

augmenter l'efficacité de détection ($\sim 1\%$) et de l'autre acquérir des données contenant une information 3D sur le parcours des protons. Le moniteur faisceau en technologie diamant utilise les propriétés intrinsèques de ce matériau semi-conducteur à grand gap : rapidité, bas bruit, résistance aux radiations qui sont particulièrement adaptées au cahier des charges d'un système qui doit être à la fois extrêmement résolu en temps et capable d'opérer dans un milieu hautement radiatif.

L'utilisation de détecteur Cherenkov (PbF_2) plutôt que des scintillateurs plus classiques, offre de nombreux avantages : une meilleure efficacité de détection grâce au Z efficace élevé à la haute densité du PbF_2 ; un empilement des signaux réduit grâce à des signaux plus courts, un seuil naturel pour la rejection des raies gamma non-prompt, notamment le 511 keV et les PG émis par le ^{10}B , enfin, une rejection naturelle du fond neutron, ce qui permet d'obtenir de rapport signal sur bruit très élevé et donc une sensibilité plus élevée. De plus, le projet TIARA se propose de contrôler en ligne le faisceau sous trois intensités de faisceaux différentes. Ces trois régimes sont entièrement dépendants de la structure temporelle et plus généralement des paramètres de l'accélérateur utilisés (Tableau 1.1). Cependant, dans le cadre du projet, on considérera que l'accélérateur de référence est le S2C2, notamment utilisé au Centre de protonthérapie Antoine Lacassagne à Nice, partenaire de TIARA.

1.4.2 Un système pensé pour fonctionner à différents régimes sur un accélérateur de référence en clinique, le S2C2

Le régime à proton unique

On propose de contrôler en ligne le parcours des protons au début de chaque irradiation à une intensité réduite de faisceau (~ 1 proton, en moyenne, par micro-bunch). Comme réduire l'intensité du faisceau implique de rallonger significativement la durée du traitement, ce contrôle serait réalisé sur le premier spot de faisceau (10^7 - 10^8 protons). Ce contrôle ne prend que quelques minutes avec le S2C2, ce qui, au vu des durées de traitements en salle, soit de l'ordre de la demi-heure, est, *a priori*, tout à fait acceptable. L'objectif dans TIARA est de reconstruire le vertex des PG avec une ultra-haute résolution temporelle, c'est-à-dire avec 235 ps FWHM de résolution temporelle sur le système de détection proposé. Un contrôle au début du traitement permet de corriger des erreurs qui sont liées à des erreurs de paramétrages de l'accélérateur ou sur le positionnement du patient (PAGANETTI, 2012). Cela permet aussi de corriger des paramètres liés au calcul de dose à l'échelle du premier spot d'irradiation. Cette méthode aura par contre plus de difficultés à corriger des effets de calibration du CT ou des hétérogénéités traversées par le faisceau qui sont dépendants du spot du faisceau délivré par le système PBS.

Le régime à intensité clinique

Le régime à intensité clinique est celui, par définition, utilisé pour le traitement des patients, en "routine clinique". Dans chaque micro-bunch délivré par l'accélérateur, on n'a plus un unique proton mais plusieurs milliers. A ce moment là, le moniteur faisceau diamant du système TIARA permet non plus d'étiqueter "le" proton unique à l'intérieur du "micro-bunch" qui le contient mais de marquer chaque "micro-bunchs" contenant "plusieurs milliers" de protons. La résolution temporelle serait par conséquent limitée par la taille temporelle de ce micro-bunch, large de 8 ns, dans le cas du S2C2 (Figure 1.4). La reconstruction serait donc réalisée à résolution temporelle dite "dégradée" par rapport au régime précédent : on passe typiquement de la centaine de picosecondes à la nanoseconde rms. Ce régime mesurerait le parcours des protons à partir de la statistique en protons fournie par un groupement de spots, soit de l'ordre de 10^9 protons.

Le régime à haute intensité

L'accélérateur S2C2 a été conçu de telle sorte qu'il peut couvrir une large plage d'intensité, allant de moins d'un proton par micro-bunch, jusqu'à environ 3.6×10^7 protons par

micro-bunch. On se place ici dans le cas d'un régime à haute intensité. L'objectif est de concevoir TIARA, dès les prémices du projet, de façon à ce que le contrôle en ligne du parcours des protons puisse être réalisé, même à ces très hautes intensités. C'est un élément clé pour les futurs traitements en hadronthérapie. Cependant, par rapport à ce qui a été dit précédemment, pour les deux autres types de régime, on peut concevoir, qu'à l'intensité maximale du faisceau, il serait extrêmement difficile d'avoir une information temporelle pour les détecteurs PG ou pour le moniteur faisceau qui composent TIARA. En effet, le taux d'acquisition de chacun des détecteurs γ serait d'environ 25 GHz. C'est pour cela qu'on propose, à ce très haut régime, d'utiliser les détecteurs γ en tant que de simples modules de comptages de PG. Le centre de gravité de la position de ces détecteurs dans l'espace environnant le patient, pondéré par le nombre de PG détectés par ces derniers, permettrait alors d'obtenir une information sur le décalage potentiel du parcours des protons, et ce sans information temporelle additionnelle. Il s'agit ici d'une méthode adaptée du PGPI proposée par KRIMMER et al., 2017 que la conception même de TIARA pourrait permettre d'exploiter.

Une étude par simulation de la sensibilité des méthodes proposées, en fonction de l'intensité du faisceau et des observables mesurables pour chacun des régimes décrits, sera discutée au Chapitre 4

1.4.3 Une méthode de reconstruction associée, le Prompt Gamma Time Imaging (PGTI)

Le PGTI exploite le fait que le temps de vol du PG peut être décrit comme la somme de trois composantes différentes (voir Figure 1.19) :

- le TOF du proton (T_{proton}) entre le moniteur faisceau et le vertex de l'interaction nucléaire ;
- le temps de dé-excitation du noyau cible (T_{decay}) associé à l'émission d'un PG ;
- le TOF entre le vertex de l'interaction et le point de détection du PG (T_{PG}).

À partir de ces considérations, on peut définir le temps de vol total mesuré TOF :

$$TOF = T_{proton}(\mathbf{r}_v, \mathbf{r}_m) + T_{decay} + T_{PG}(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_v) \quad (1.4.3)$$

où $\mathbf{r}_d (x_d, y_d, z_d)$ est le vecteur de coordonnées de l'impact du PG dans le détecteur γ , $\mathbf{r}_v (x_v, y_v, z_v)$ est le vecteur de coordonnées du vertex du PG et $\mathbf{r}_m (x_m, y_m, z_m)$ sont les coordonnées de l'impact du proton sur le moniteur faisceau, que l'on ramènera par la suite au centre du moniteur faisceau. La contribution de T_{decay} dans l'Equation 1.4.3 peut être négligée au vu de

la résolution temporelle supposée de notre système de détection (KOZLOVSKY et al., 2002). De plus, le TOF des γ (T_{PG}) peut être déterminé analytiquement à partir de la distance géométrique entre le vertex et la position de détection du PG :

$$T_{PG} = \frac{1}{c} \|\mathbf{r}_d - \mathbf{r}_v\| \quad (1.4.4)$$

À partir de ces considérations, l'Equation 1.4.3 devient :

$$TOF = T_{proton}(\mathbf{r}_v, \mathbf{r}_m) + \frac{1}{c} \|\mathbf{r}_d - \mathbf{r}_v\| \quad (1.4.5)$$

Cette équation décrit la distribution des vertex des PG dans les trois dimensions. La précision sur la reconstruction des vertex opérée est d'autant plus précise que le système de détection est résolu en temps. Cette reconstruction passe par la résolution d'un problème inverse. Les méthodes permettant de le résoudre sont actuellement en cours de développement au Centre de Physique des Particules de Marseille (CPPM), partenaire du projet TIARA et ne seront pas exposées dans ce manuscrit.

1.4.4 L'instrumentation détecteur associée au projet.

1.4.4.1 Le moniteur faisceau en technologie diamant

Le cahier des charges

Le projet TIARA, dans la continuité des développements entrepris dans la collaboration CLARYS, dans le cadre du projet CLARYS-UFT (Ultra Fast Timing) (CURTONI, 2020), propose d'utiliser le diamant en tant que moniteur faisceau, pour répondre au cahier des charges suivant :

- une **durée du signal générée par le proton inférieure à 8 ns**, dans le but de distinguer parfaitement deux micro-bunchs du Proteus One consécutifs aux énergies auxquelles on va travailler pour les traitements des patients.
- une **résolution temporelle du détecteur inférieure à 235 ps FWHM** pour une mesure précise du temps de vol, au proton unique, et une discrimination du bruit de fond généré par les particules secondaires.
- une **haute résistance aux radiations**, pour soutenir des irradiations répétées à haute intensité.

Propriétés intrinsèques du diamant

Ces propriétés sont récapitulées dans le Tableau 1.6 où elles sont comparées à celle d'un matériau semi-conducteur de référence, le silicium :

Propriété	Diamant	Si
Gap [eV]	5.47	1.12
Mobilité des électrons [$\text{cm}^2 \text{V}^{-1} \text{s}^{-1}$]	2000*	1350
Mobilité des trous [$\text{cm}^2 \text{V}^{-1} \text{s}^{-1}$]	2300**	480
Vitesse de saturation [cm s^{-1}]	10^7	10^7
Densité [g cm^{-3}]	3.517	2.33
Numéro atomique moyen	6	14
Constante diélectrique	5.72	11.9
Énergie de déplacement [eV]	43	13 - 20
Énergie de création de paire électron/trou [eV]	13.1 [†]	3.62

* Valeur fréquente. Les mesures fluctuent entre 1900 et 4500

** Valeur fréquente. Les mesures fluctuent entre 1800 et 3800

[†] Valeur prédominante. Les mesures fluctuent entre 11.6 et 16

Table 1.6 – Récapitulatif des propriétés intrinsèques du diamant, comparées aux propriétés intrinsèques du silicium. Extrait de CURTONI, 2020 ; POMORSKI, 2008.

- le diamant est un matériau semi-conducteur à grand gap (5.4 eV), il peut donc être utilisé pour créer un détecteur bas bruit fonctionnant à température ambiante.
- le diamant est un détecteur plus rapide que le silicium, du fait de la grande mobilité des porteurs de charges au sein du diamant bien plus élevée que celle mesurée dans le silicium, et pratiquement identique pour les électrons et les trous. Cela permet de générer des signaux brefs et étroitement corrélés en temps au passage de la particule incidente.
- le diamant est plus résistant aux radiations (BAUER et al., 1995) que le silicium. En effet, l'énergie à fournir pour créer un défaut (éjection d'un atome de son site dans le réseau cristallin) au sein du diamant (l'énergie de déplacement) est plus de deux fois

plus importante.

Les types de diamants

Les diamants utilisables en tant que détecteurs de particules sont produits suivant la méthode CVD (Croissance Chimique en phase Vapeur). Cette méthode de production de diamant synthétique permet un meilleur contrôle de la teneur en impureté (atomes de Bore et d'Azote) que la méthode HPHT (Haute Pression Haute Température) qui cherche à mimer la synthèse naturelle du diamant. Les diamants CVD sont séparés en plusieurs catégories, suivant leurs qualités cristallines liés à leur mode de croissance (gemme(s) versus substrat(s)).

- **Les diamants monocristallins**, qui sont très purs. Ils présentent peu d'impuretés telles que des atomes résiduels de Bore ou d'Azote et très peu de défauts structuraux de type 1D comme les dislocations. Cela les rend utilisables pour faire des mesures précises non seulement d'étiquetage en temps mais aussi de mesure en énergie. Cependant, leur surface de détection reste faible ($4.5 \times 4.5 \text{ mm}^2$).
- **Les diamants polycristallins**, de qualités inférieures : présence, outre les défauts précités, de défauts de type 2D appelés "joints de grains" inhérents au principe de croissance et de la coalescence de cristaux correspondants à plusieurs gemmes diamant distribués sur le substrat de base. Ils sont cependant disponibles à faible coût ("Element Six", 2022), et peuvent être fabriqués à des dimensions bien plus importantes.
- **Les diamants sur substrat d'iridium (DOI)**, de qualité cristalline très inhomogène avec la présence de nombreuses dislocations liées à la différence de paramètre de maille cristalline entre le substrat d'iridium et la gemme diamant qui est distribué sur cette base pour permettre la croissance ultérieure du substrat (BERDERMANN et al., 2019 ; GALLIN-MARTEL et al., 2021), mais dont des performances temporelles peuvent égaler celles des diamants monocristallins (CURTONI et al., 2021 ; MARCATILI et al., 2020).

La formation du signal au sein du diamant

Le diamant, en tant que moniteur faisceau, est utilisé comme une chambre d'ionisation solide (Figure 1.20). Les diamants sont métallisés (dépôt en surface d'une fine couche de métal, par exemple de l'aluminium, d'une épaisseur de quelques centaines de nanomètres), afin de créer des électrodes en configuration "sandwich", et sont polarisés : typiquement un champ de $1\text{V}/\mu\text{m}$ est appliqué entre les électrodes. Lors du passage d'une particule ionisante incidente, des paires électron-trou sont générées le long de la trajectoire. Sous l'action du

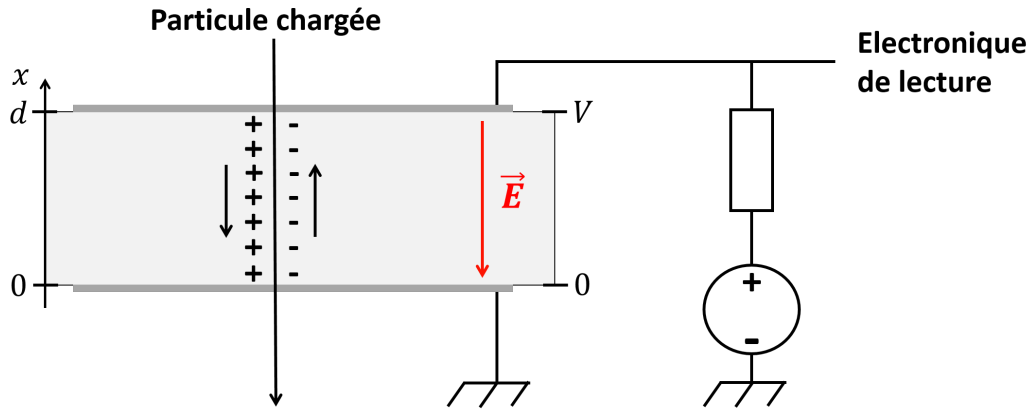


Figure 1.20 – Principe d’une chambre d’ionisation solide appliquée à la détection de particules ionisantes traversantes. Extrait de CURTONI, 2020.

champ électrique externe appliqué, ces charges dérivent jusqu’aux électrodes. Cela génère un courant électrique dont l’amplitude, la durée et même la forme (carré pour des particules qui s’implantent et triangulaire pour des particules traversantes typiquement dans un diamant monocristallin) sont décrites par le théorème de Shockley-Ramo (RAMO, 1939 ; SHOCKLEY, 1938). Ce courant est mesurable sur chaque face du diamant. Étant de faible amplitude, il nécessite la présence d’un préamplificateur, par exemple de courant-tension (pour les mesures de résolution temporelle), ou de charges (pour les mesures en énergie), avant numérisation par le système d’acquisition.

Caractéristiques des signaux du moniteur faisceau diamant

Le diamant que j’ai utilisé au cours de ma thèse est un diamant monocristallin de $4.5 \times 4.5 \times 0.55 \text{ mm}^3$ métallisé pleine face des deux côtés, polarisé à $+ 500 \text{ V}$ et où chacune des faces est préamplifiée par un préamplificateur courant-tension CIVIDEC C2-HV (CIVIDEC, 2022) qui est décrit au Chapitre 2. Cela permet de générer un signal rapide ($\sim 1 \text{ ns}$ de temps de montée) large d’une dizaine de nanosecondes (Figure 1.21).

La durée du signal observée est déterminée par l’intervalle de temps entre le moment où l’ionisation débute et le moment où le dernier porteur de charge généré atteint l’une des électrodes (théorème de Shockley-Ramo RAMO, 1939 ; SHOCKLEY, 1938). Elle peut donc être décrite par le temps de dérive du porteur de charge le plus lent, ici les électrons (t_{e-}), sur toute l’épaisseur du diamant (Equation 1.4.6).

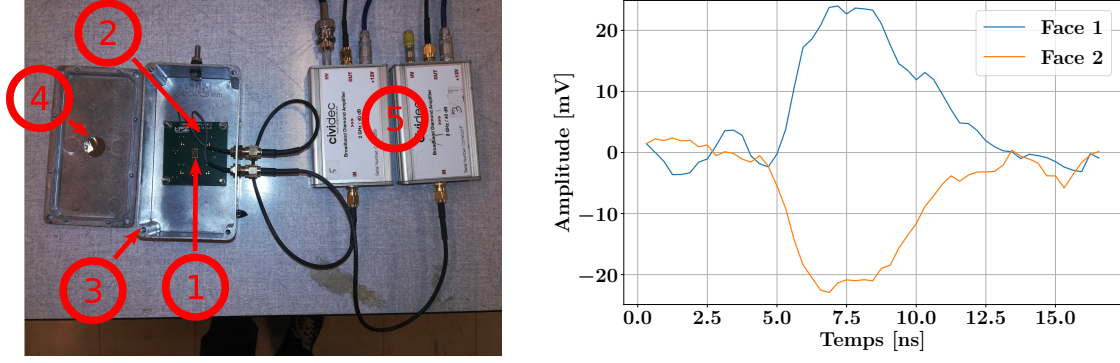


Figure 1.21 – Gauche : moniteur faisceau diamant et électronique de lecture associée où correspond au ① diamant monocristallin métallisé de $4.5 \times 4.5 \times 0.55 \text{ mm}^3$, ② au circuit imprimé du diamant, ③ au conditionnement utilisé en tant que cage de Faraday, ④ à la feuille de Mylar et ⑤ aux préamplificateurs courant - tension (CIVIDEC, 2022). Droite : exemple de signaux en sortie des deux faces du diamant générés par le passage d'un proton de 148 MeV.

$$t_{e^-} = d/v_{e^-} \quad (1.4.6)$$

où d représente l'épaisseur du diamant et v_{e^-} la vitesse de dérive d'un électron. Cette dernière peut être décrite par un modèle empirique basé sur l'équation de Caughey-Thomas (CANALI et al., 1975; CAUGHEY et al., 1967) (Equation 1.4.7) :

$$v_{e^-} = \frac{E\mu_{e^-}}{1 + \frac{E\mu_{e^-}}{v_{sat}}} \quad (1.4.7)$$

où μ_{e^-} représente la mobilité des électrons à faible champ, E représente la norme du champ électrique au sein du diamant, et v_{sat} la vitesse dite de saturation atteinte par les électrons à grand champ (asymptote). Ces différents paramètres, intervenant dans l'Equation 1.4.7, ont été caractérisés en laboratoire et sous faisceaux (CURTONI et al., 2021), et permettent de déterminer la durée d'un signal en sortie du détecteur. Une durée d'environ $\sim 10 \text{ ns}$ avec un diamant de $4.5 \times 4.5 \times 0.55 \text{ mm}^3$ et des protons de 148 MeV a été mesurée au Centre Antoine Lacassagne (CAL) sur le S2C2 voir figure 1.21. L'Equation 1.4.6 souligne aussi qu'une augmentation du champ électrique ($> 1 \text{ V}/\mu\text{m}$ valeur typique de référence) ou

un amincissement du diamant ($< 550 \mu\text{m}$ pour le diamant utilisé ici) peut permettre de raccourcir la durée du signal.

Le diamant exhibe à la fois une mobilité élevée des porteurs de charges mais aussi une capacité très faible, de l'ordre du pF (CURTONI, 2020). En conséquence, le front de montée mesuré sur le signal (environ 1 à 2 nanosecondes Figure 1.21 droite) résulte majoritairement de l'action conjuguée des capacités parasites et bandes passantes des circuits imprimés, des câbles et des préamplificateurs utilisés dans la chaîne de lecture de cette surface active.

L'amplitude du signal généré en sortie du préamplificateur est liée à l'énergie déposée par la particule incidente mais dépend également de l'électronique. Celle-ci, plus ou moins bruitée, peut être à l'origine de fluctuations, plus ou moins importantes (gain) sur la ligne de base du signal susceptibles de dégrader la résolution temporelle du moniteur faisceau utilisé. Le Tableau 1.7 récapitule l'énergie déposée pour des particules au minimum d'ionisation et aux énergies d'intérêts thérapeutiques, ainsi que l'amplitude moyenne mesurée avec une même chaîne de lecture utilisée dans le cadre de ma thèse.

Type de particules	Energie incidente [MeV]	Energie déposée [MeV]	Amplitude [mV]
Protons	MIP	0.36	8.7
	148	0.95	23
Carbone	MIP	12.75	307.5
	400/u	19.5	471.3
Hélium	MIP	1.42	34.3

Table 1.7 – Récapitulatif des énergies déposées et de l'amplitude du signal correspondant en sortie du diamant utilisé au cours de ma thèse au minimum d'ionisation (MIP pour *Minimum Ionizing Particles*) ainsi qu'aux énergies cliniques des particules utilisées en hadronthérapie.

1.4.4.2 Le système de détection γ de TIARA

Le cahier des charges du module de détection

Le détecteur TIARA, dans sa forme actuellement à l'étude dans le cadre de ma thèse, est composé d'une trentaine de modules de détection γ disposés de manière uniforme, au plus proche de la cible à irradier. Cet arrangement permet de (i) maximiser l'angle solide de détection des PG et donc l'efficacité de détection du système et de (ii) mesurer avec

une même précision le parcours des protons quel que soit l'angle d'incidence du faisceau. Ce système doit néanmoins ne couvrir qu'une fraction des 4π sr autour de la cible pour ne pas être interceptif vis-à-vis du faisceau de protons. Les modules de détection à développer doivent en conséquence posséder les caractéristiques suivantes :

- **une résolution temporelle** inférieure à 235 ps FWHM.
- **des signaux brefs**, de l'ordre de quelques nanosecondes, pour éviter l'empilement de ces derniers lors d'une détection multiple de PG au régime à haute intensité.
- **transparent aux particules secondaires** autres que les PG et présentes en hadronthérapie (neutrons, protons secondaires, γ de 511 keV et électrons de basses énergies).
- **une haute efficacité de détection** au PG, pour que l'efficacité globale du système TIARA soit de $\sim 0.5\%$, pour des détecteurs situés à ~ 15 cm du centre de la cible.
- **compact**, pour maximiser conjointement l'efficacité de détection et les espaces vides autour du patient.
- **bas bruit**, d'au moins $\sim$ un ordre de grandeur inférieur au taux de détection de PG.
- **une résolution en énergie** de l'ordre du MeV rms, dans le but de ne sélectionner que les γ corrélés au faisceau de protons.

Ce niveau de résolution temporelle et d'efficacité de détection permettrait d'obtenir une sensibilité sur la mesure du parcours des protons (capacité de la mesure à déterminer s'il y a un décalage du parcours des protons) millimétrique à 2σ , en régime à proton unique (JACQUET et al., 2021).

Dans le cadre de ce projet, on se propose d'utiliser un radiateur Cherenkov (le PbF_2) couplé à un système de SiPM (Figure 1.22). La formation du signal au sein d'un tel dispositif est identique à celle exposée en section 1.3, avec l'électron secondaire issu de l'interaction du PG qui est converti en photons optiques *via* l'émission Cherenkov, ces derniers pouvant être détectés par le SiPM.

Le cristal de détection : le PbF_2

Les caractéristiques intrinsèques d'intérêts. Elles sont récapitulées dans le Tableau 1.8.

Le PbF_2 possède des caractéristiques intrinsèques qui sont en accord avec le cahier des charges et qui font de lui le cristal de détection de prédilection qui est utilisé au sein du projet TIARA :

- sa longueur d'onde de coupure est de 250 nm.
- c'est un pur radiateur Cherenkov, ce qui fait de lui un détecteur rapide, et qui génère

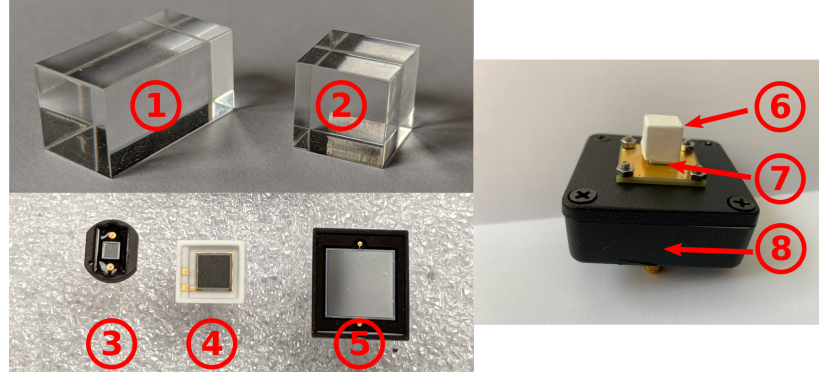


Figure 1.22 – Gauche : Récapitulatif des différents éléments composant le module de détection γ du système TIARA. ① correspond à un PbF₂ de $1 \times 1 \times 2$ cm³ et ② à un PbF₂ de $1 \times 1 \times 1$ cm³. On retrouve des exemples de SiPM pouvant être couplés aux détecteurs ci-dessus avec en ③ un SiPM Hamamatsu de 1.3×1.3 mm², en ④ un de 3×3 mm² et en ⑤ un de 6×6 mm². Droite : Exemple de module de détection assemblé composé de : ⑥ un PbF₂ de $1 \times 1 \times 1$ cm³ gainé de téflon, ⑦ un SiPM Hamamatsu de 3×3 cm² et ⑧ un préamplificateur au sein d’une cage de faraday.

Type de cristal	PbF ₂	PbWO ₄	BGO
Processus de conversion de l’énergie déposée	Cherenkov	Scintillation Cherenkov	Scintillation Cherenkov
Densité [g.cm ⁻³]	7.77	8.28	7.13
Numéro atomique (Z) efficace	76.6	73.6	71.5
n ($\lambda = 400$ nm)	1.8	2.3	2.2
Seuil Cherenkov (e ⁻) [keV]	104	56	63
Longueur d’onde de coupure [nm]	250	350	320
LY du processus Cherenkov à 511 keV	16.5	~16	17

Table 1.8 – Récapitulatif des propriétés intrinsèques d’intérêt des différents cristaux générant des photons Cherenkov utilisables en détection γ . Informations extraites de CRYSTRAN, 2022 ; KORPAR et al., 2011 ; KRATOCHWIL et al., 2021 ; KRATOCHWIL et al., 2020 ; MALITSON et al., 1969 ; SAINT-GOBAIN, 2022 ; WILLIAMS et al., 1996 et NIST(National Institute of Standards and Technology)-XCOM. Les Z efficaces ont été approximés à partir d’une loi de puissance (TAYLOR et al., 2012). Le LY du PbWO₄ a été obtenu par simulation Monte Carlo (KORPAR et al., 2011).

des signaux brefs contrairement aux signaux issus de la scintillation.

- l’absence de scintillation engendre que son efficacité de détection aux neutrons est *a priori* négligeable, éliminant ainsi le bruit de fond lié au faisceau qui pourrait nuire à

la détection de la particule d'intérêt pour TIARA : le PG.

- le cristal est à haut Z et à haute densité, ce qui favorise l'interaction du PG, et donc la création d'un module de détection compact.

Interaction du PG dans le PbF₂. Les PG issus des collisions nucléaires proton-matière peuvent interagir classiquement avec le cristal par l'un des trois effets suivants : l'effet photo-électrique, la diffusion Compton et la création de paires. Ces trois processus aboutissent à la génération d'un électron/positon qui dissipe son énergie au sein du cristal par interactions coulombiennes. La Figure 1.23 récapitule les coefficients d'atténuation linéique μ des différents processus d'interaction des γ dans du PbF₂. On y constate que, dans la gamme d'énergie des PG, le processus d'interaction majoritaire est la diffusion Compton jusqu'à 5 MeV, remplacée ensuite par la création de paires.

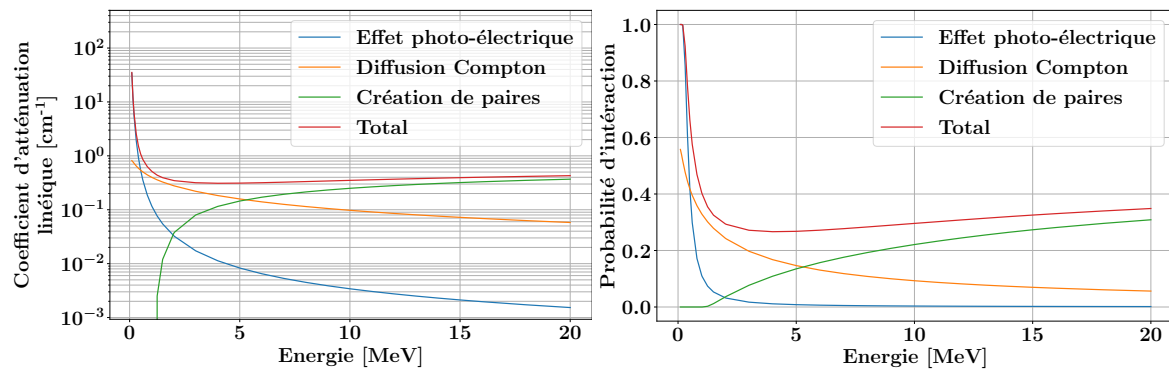


Figure 1.23 – Gauche : μ des différents processus d'interactions photon-matière au sein du PbF₂. Droite : Probabilités d'interactions liées aux différents processus pour 1 cm de parcours dans le PbF₂. Informations extraites de NIST-XCOM.

Le rayonnement Cherenkov. Lors du parcours de l'électron/positon dans le PbF₂ à une vitesse supérieure à celle de la lumière dans ce dernier, ces derniers émettent des photons Cherenkov (CHERENKOV, 1934). En effet, le PbF₂, en tant que diélectrique, est électriquement neutre, mais présente, à l'échelle moléculaire, des dipôles électrostatiques. Le champ électrique appliqué par l'électron/le positon les polarisent, s'ensuit une dé-excitation, d'une durée de l'ordre de la picoseconde, par l'émission d'une onde électro-magnétique évanescente (ROBIN, 1950) dont les différents fronts d'ondes forment par interférences constructives, pour des vitesses supérieures à celle de la lumière dans le milieu, une onde conique : la lumière Cherenkov (Figure 1.24).

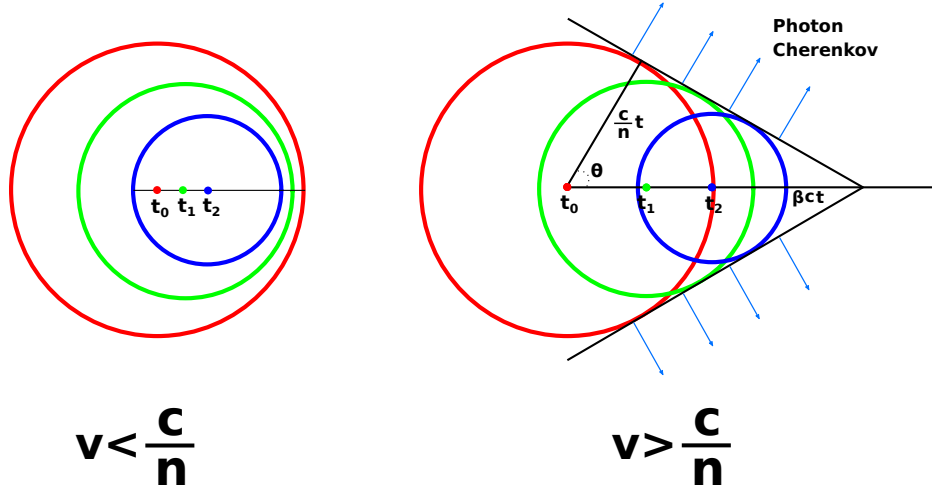


Figure 1.24 – Description du phénomène conduisant à l'émission de photons Cherenkov pour une particule chargée avec une trajectoire droite, dans le cas où cette dernière a une vitesse (v) inférieure (gauche) et supérieure (droite) à celle de la lumière dans le milieu ($\frac{c}{n}$).

À partir des considérations géométriques définies sur la Figure 1.24, on peut définir l'angle caractéristique du cône d'émission Cherenkov, θ , de la manière suivante (Equation 1.4.8) :

$$\cos(\theta) = \frac{\frac{c}{n}t}{\beta ct} = \frac{1}{\beta n} \quad (1.4.8)$$

où n est l'indice de réfraction de la lumière dans le milieu et β équivaut à $\frac{v}{c}$, avec v la vitesse de la particule chargée et c la vitesse de la lumière. On constate que plus la vitesse de la particule incidente augmente, plus l'angle du cône augmente lui aussi. L'électron/le positon traversant le PbF_2 change sans cesse de direction, favorisant une isotropie globale de l'émission des photons, même si une légère anisotropie a pu être mesurée dans un cristal de PbF_2 (KRATOCHWIL et al., 2021).

Le nombre de photons Cherenkov produits peut être décrit par l'Equation 1.4.9 (FRANK et al., 1937) :

$$\frac{d^2 N}{dx d\lambda} = \frac{2\pi\alpha z^2}{\lambda^2} \left(1 - \frac{1}{\beta^2 n^2(\lambda)} \right) \quad (1.4.9)$$

où λ correspond à la longueur d'onde du photon émis, N est le nombre de photons Cherenkov générés, α est la constante de structure fine, x est la distance parcourue par la particule chargée dans le milieu, z est la charge de la particule incidente et n représente l'indice de réfraction du milieu. On constate au travers de l'équation que le nombre de photons générés est proportionnel au parcours de la particule et suit une loi en $\frac{1}{\lambda^2}$, favorisant une émission des photons dans le proche UV (Figure 1.25). Néanmoins, le rendement lumineux du processus Cherenkov est très faible, typiquement de 16-17 photons Cherenkov pour une interaction d'un γ de 511 keV au sein d'un cristal de PbF_2 .

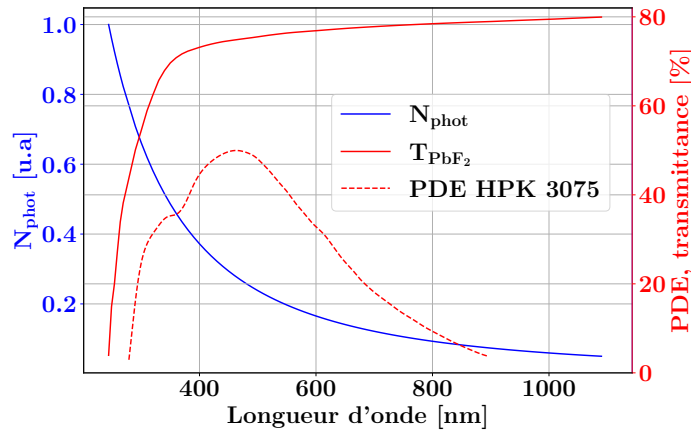


Figure 1.25 – Observables d'intérêts en fonction de la longueur d'onde : le nombre de photons créés N_{phot} (axe de gauche), la PDE d'un SiPM S13360-3075CS (axe de droite) et la transmittance du PbF_2 (T_{PbF_2}) (axe de droite). Informations extraites de CRYSTRAN, 2022 ; HAMAMATSU, 2022b.

Propagation des photons optiques dans le PbF_2 . Ils s'y propagent avec une atténuation caractéristique liée à la transmittance du cristal et à la longueur d'onde du photon émis (Figure 1.25). On constate que malgré une émission proche UV, le transport des photons optiques émis dans le bleu et au-delà est largement favorisé par la transmittance du cristal. Le temps de transit des photons est croissant avec l'augmentation du volume du cristal (KORPAR et al., 2011), typiquement de l'ordre de 300-400 ps pour le module de détection présenté en Figure 1.22. Leurs comportements aux interfaces cristal/air sont définis par le revêtement choisi pour le cristal. Il ne sera traité dans ce manuscrit que la réflexion lambertienne (téflon, peinture blanche ...) ayant la propriété de réfléchir de manière quasi-isotrope les photons optiques arrivant à la surface du cristal.

Le photodétecteur : le SiPM

Le photodétecteur doit permettre la détection la plus rapide possible d'un faible nombre de photons, préférentiellement dans le bleu, et ce, au travers d'un dispositif compact. Pour cela, ce dernier doit posséder idéalement :

- une résolution temporelle la plus faible possible pour profiter des temps d'émission extrêmement courts de l'émission Cherenkov.
- un photodétecteur compact.
- une PDE élevée vers 400-450 nm.
- un gain élevé pour générer un signal mesurable par le système d'acquisition à photon unique.
- un taux de bruit de comptage faible vis-à-vis du taux de détection de PG.

Pour répondre à ces problématiques, on se propose d'utiliser les SiPM, qui permettent de satisfaire plusieurs des contraintes imposées par le cahier des charges, notamment son excellente résolution temporelle (Tableau 1.5) et sa compacité. Les autres paramètres d'intérêts, dans le cadre du projet, seront discutés en suivant. Ils sont pour la plupart (PDE, gain, DCR (Taux de bruit de comptage pour *Dark Count Rate* en anglais) et SPTR) fortement dépendants de la surtension (OV pour *OverVoltage* en anglais) appliquée. La tension de claquage du photodétecteur qui va être choisi est donc un élément clé. Cette dernière dépend de l'architecture des microcellules du SiPM, notamment de l'épaisseur de la jonction p-n (PIEMONTE et al., 2019) (Figure 1.17), et est comprise entre des valeurs de 26 V (ADVANSID, 2022) et plus de 50 V (HAMAMATSU, 2022b). Cette valeur, à SiPM définie, augmente avec la température (PIEMONTE et al., 2019). En effet, plus cette dernière augmente, plus le mouvement aléatoire des particules augmente et plus le porteur de charges perd de l'énergie par unité de longueur traversée. Il faut donc générer un plus grand champ électrique au sein de la jonction p-n pour compenser cet effet.

L'efficacité de photodétection. Elle dépend de la conception du SiPM. On la définit de la manière suivante (Equation 1.4.10) :

$$PDE = QE(\lambda) \times P_T(V, \lambda) \times FF \quad (1.4.10)$$

où $QE(\lambda)$ représente l'efficacité quantique du détecteur, $P_T(V, \lambda)$ la probabilité de déclencher l'avalanche des différents porteurs de charges et FF (*Fill Factor* en anglais) la proportion de surface active du SiPM normalisée à la surface totale de celui-ci. Cette équation, appliquée

à la détection de photons émis par le PbF_2 , génère un cahier des charges quant au choix du type de SiPM :

- la jonction p-n doit être en surface du SiPM, vu que la lumière bleue est majoritairement absorbée à la surface de celui-ci (Figure 1.26 gauche).
- l'avalanche doit être déclenchée par les électrons, dont la valeur de $P_T(V, \lambda)$ est plus élevée que celle des trous (OLDHAM et al., 1972). Ceci définit le sens du champ électrique et donc le sens de la jonction p-n, pour que l'électron issu du photon optique puisse traverser toute la zone à haut champ électrique. Les SiPM utilisés pour détecter les photons centrés sur des valeurs de 400-450 nm sont donc basés sur une jonction p sur n (Figure 1.26 droite), et possèdent une excellente PDE à ces longueurs d'onde, pouvant aller jusqu'à 60 % (HAMAMATSU, 2022b).
- $P_T(V, \lambda)$ augmente avec la surtension d'alimentation, impliquant de maximiser la polarisation des SiPM.
- la surface active des microcellules utilisées doit être la plus élevée possible, pour maximiser le FF. En effet, le nombre de microcellules au sein du SiPM est, *a minima*, à deux ordres de grandeurs du nombre de photons Cherenkov émis (Tableau 1.8), pour les SiPM couramment utilisés (HAMAMATSU, 2022b). On cherchera donc ici à utiliser des SiPM avec les microcellules exhibant la plus grande surface de détection possible, typiquement avec 75 μm de pas (*pitch* en anglais).

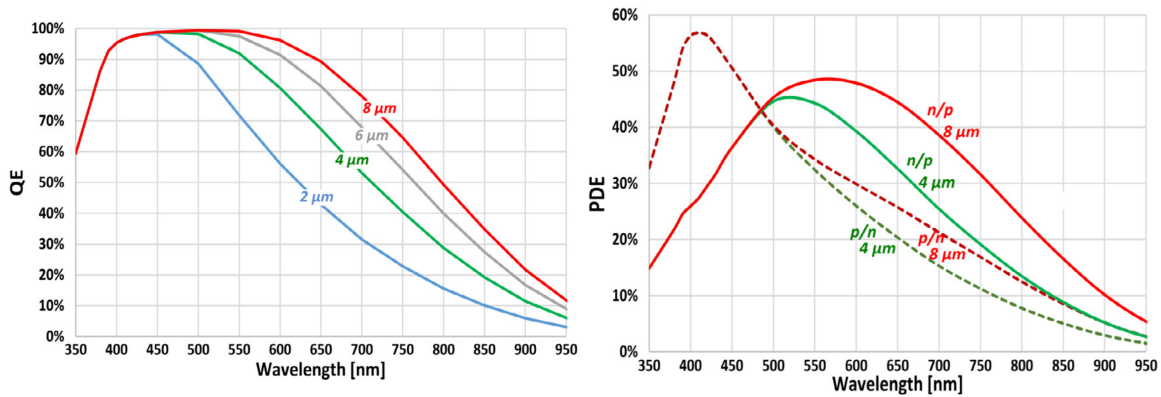


Figure 1.26 – Gauche : Modèle analytique de l'évolution de l'efficacité quantique de détection en fonction de la longueur d'onde pour plusieurs épaisseurs de région d'absorption. Droite : Modèle analytique de l'efficacité de détection du SiPM pour plusieurs types de jonction p-n et en fonction de la longueur d'onde incidente du photon optique. Extrait de ACERBI et al., 2019.

Le gain. Il est défini au premier ordre de la manière suivante (Equation 1.4.11) :

$$Gain = \frac{V_{OV} \times C_D}{q} \quad (1.4.11)$$

où V_{OV} définit la surtension appliquée au SiPM, q représente la charge élémentaire et C_D la capacité du SiPM. Il est de l'ordre de 10^6 (HAMAMATSU, 2022b), mais varie fortement en fonction de l'architecture du SiPM et de la surtension appliquée à celui-ci. La détection du faible nombre de photons issu du processus Cherenkov pourrait suggérer une augmentation la plus élevée possible du gain du SiPM, et donc de la surtension à appliquer au SiPM. Cependant l'augmentation du gain implique une augmentation du DCR.

Le Dark Count (DC). Le bruit de comptage est généré lorsqu'une SPAD du SiPM se déclenche sans excitation lumineuse extérieure. Il génère des signaux à photon unique à un taux de l'ordre du MHz, et représente donc un problème majeur lors de la détection d'un faible nombre de photons optiques, typiquement dans le cadre d'une application alliant un SiPM et un radiateur Cherenkov.

On distingue deux types de bruits de comptage. **Le bruit de comptage dit non corrélé**, où les SPAD s'activent aléatoirement sans déclenchement externe, et **le bruit de comptage dit corrélé**, correspondant aux déclenchements des SPAD générés par le déclenchement en amont d'une autre SPAD. Le bruit de comptage non corrélé ou bruit de comptage primaire correspond majoritairement aux avalanches déclenchées par des porteurs de charges thermiquement générés. C'est un phénomène qui dépend majoritairement de la température. Il a été mesuré qu'une augmentation de quelques degrés (dépendant du SiPM) doublait le bruit de comptage primaire (OTTE et al., 2017). Cependant, le système de détection TIARA se propose de placer les détecteurs γ au contact du volume à irradier, ce qui représente une contrainte du point de vue du refroidissement des SiPM, qui seront donc utilisés à température ambiante.

Le bruit de comptage corrélé, suite au déclenchement d'une SPAD, déclenche d'autres SPAD, soit par le phénomène de **post-impulsion** (*afterpulsing* en anglais), soit par le phénomène de **diaphonie optique** (*optical crosstalk* en anglais).

La post-impulsion (Figure 1.27 B) est générée lorsqu'un porteur de charges ou un photon généré durant l'avalanche est piégé dans le SiPM et est consécutivement relâché après un certain temps, ce qui génère une seconde avalanche, d'amplitude de signal moins élevée

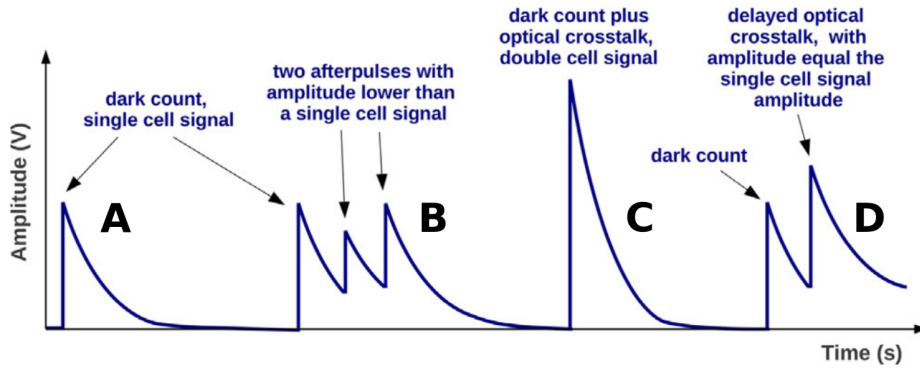


Figure 1.27 – Signal généré respectivement par un bruit de comptage primaire (*Dark Count* en anglais) et par la superposition de bruit de comptage corrélé au bruit de comptage primaire. Extrait de ACERBI et al., 2019.

que celle générée par la détection d'un photon ou par le bruit de comptage primaire. Les temps caractéristiques impliqués dans ce phénomène sont variables, allant de la nanoseconde (constante de temps de dépiégage) à quelques dizaines de nanosecondes (constante de temps de dépiégage plus transit du porteur de charge généré hors de la jonction p-n) (PIEMONTE et al., 2012). Appliqués au système TIARA, les signaux seront filtrés de manière à avoir des signaux courts, et une majeure partie des post-impulsions mesurées n'auront pas de conséquence sur la mesure de temps réalisée sur le signal.

Le second phénomène générant du bruit de comptage corrélé est la **diaphonie optique**. Cela correspond à l'émission de photons optiques durant l'avalanche qui vont aller déclencher une avalanche chez les SPAD voisines. En effet, chaque électron ou trou de l'avalanche génère en moyenne 3×10^{-5} photons optiques par avalanche (PIEMONTE et al., 2019). On distingue la **diaphonie directe** (*prompt crosstalk* en anglais), phénomène extrêmement rapide, où le photon émis interagit dans la zone à haut champ électrique de la SPAD voisine et déclenche directement une avalanche (Figure 1.27 C), de la **diaphonie indirecte ou retardée** (Figure 1.27 D), de l'ordre de quelques nanosecondes (PIEMONTE et al., 2012), où les photons optiques génèrent des porteurs de charges loin de la jonction p-n. La diaphonie peut être limitée en incluant entre les SPAD des "tranchées" (BUZHAN et al., 2006), qui ont pour but d'empêcher les photons optiques de déclencher des SPAD voisines, mais qui diminue en conséquence le FF des SiPM. La diaphonie directe d'un signal issu de l'interaction d'un γ réduit la corrélation entre nombre de photons reçus et énergie déposée. Cependant, cela n'aura que peu d'impact sur le développement du module de détection pour TIARA, au vu de la corrélation faible entre énergie incidente et déposée et des faibles contraintes imposées sur la résolution en énergie par le cahier des charges.

Chacune des contributions au DCR décrites précédemment augmente drastiquement avec la surtension appliquée aux bornes du SiPM. En effet, une augmentation du champ électrique entraîne une augmentation de la probabilité de générer une avalanche ainsi qu'une augmentation du nombre de charges et de photons générés durant ladite avalanche. De plus, lors du couplage avec un cristal, les photons générés lors de l'avalanche peuvent, par réflexion sur les parois, être détectés par une autre SPAD du même SiPM (GOLA et al., 2012), ou même par un autre photodétecteur couplé au même cristal. Cet effet, combiné au faible rendement lumineux du processus Cherenkov, implique qu'il faut limiter la valeur des surtensions appliquées au SiPM, en comparaison de celles couramment utilisées dans le cadre de l'utilisation des photodétecteurs les plus récents (GUNDACKER et al., 2019 ; NEMALLAPUDI et al., 2016). Cela aura comme conséquence de diminuer la PDE et le gain du SiPM, et donc la SPTR du SiPM associé à son électronique.

1.5 Conclusions

Dans ce premier chapitre ont été présentés successivement : la problématique du contrôle en ligne de l'hadronthérapie, différentes techniques de reconstruction de particules secondaires générées (PG, rayonnement β ,) dans le patient par le faisceau incident, associées à différents systèmes de détection, pour permettre d'opérer ce contrôle, et un projet, TIARA, dont l'objectif scientifique est d'apporter une solution innovante qui peut être mise en oeuvre en clinique. TIARA a la particularité d'allier une méthode de reconstruction originale des vertex des PG : le PGTI et un ensemble de détection, hautement résolu en temps, constitué d'un moniteur faisceau diamant en coïncidence temporelle avec un radiateur Cherenkov lu par un SiPM.

Chapitre 2

Outils et méthodes mis en oeuvre dans la thèse

Sommaire

2.1	Introduction	54
2.2	Dispositifs expérimentaux	54
2.2.1	Le banc de tests développé au laboratoire	54
2.2.2	Le moniteur faisceau : le diamant	56
2.2.3	Le radiateur Cherenkov du module de détection γ : les cristaux de PbF ₂	56
2.2.4	Le système de lecture des modules γ : les SiPM	56
2.2.5	L'électronique de lecture du moniteur faisceau diamant et des mo- dules γ	57
2.2.6	Les systèmes d'acquisition	59
2.3	Méthodes d'analyse des signaux issus des différents détecteurs .	60
2.3.1	Réponse en énergie	60
2.3.2	Mesure en temps	61
2.4	Caractérisation du SiPM et de son électronique de lecture en laboratoire	64
2.4.1	Tension de claquage	64
2.4.2	Bruit de comptage	64
2.4.3	Résolution temporelle à photon unique	66
2.4.4	Résolution temporelle en fonction du nombre de photons	68
2.4.5	Spectre en photo électrons	69
2.4.6	Synthèse	70
2.5	Les outils de simulations Monte-Carlo	71
2.5.1	La physique associée	71
2.5.2	Les modules de détection	71
2.6	Conclusion	74

2.1 Introduction

Dans ce second chapitre, je présenterai en premier lieu les dispositifs expérimentaux que j'ai mis en oeuvre, en laboratoire ou en expérience sous faisceaux, pour les tests des différents systèmes de détection associés au projet TIARA. Je préciserai les caractéristiques techniques de la surface active diamant, du radiateur Cherenkov, des SiPM ainsi que les électroniques de lecture et les systèmes d'acquisition associés. Je décrirai ensuite les méthodes d'analyse des signaux générés que j'ai mises au point : réponse en énergie et mesure en temps. Les détecteurs SiPM jouant un rôle clé dans le système de détection des PG, je détaillerai leur caractérisation complète en laboratoire : tension de claquage, bruit de comptage, résolutions temporelles au photon unique et en fonction du nombre de photons ainsi que spectre en photo-électrons. Enfin, je conclurai sur les outils de simulations que j'ai développés et que j'utiliserai, dans la suite de ce manuscrit, en support à l'analyse de données.

2.2 Dispositifs expérimentaux

2.2.1 Le banc de tests développé au laboratoire

Les dispositifs expérimentaux que je vais à présent détailler incluent l'ensemble du matériel utilisé pour caractériser le système de détection en laboratoire et sont représentés sur la Figure 2.1.

L'enceinte étanche à la lumière ou "boîte noire"

Toutes les mesures en laboratoire se font dans une enceinte que j'appellerai par la suite "**boîte noire**" garantissant que les mesures effectuées avec le photodétecteur ne sont pas perturbées par la lumière ambiante. Cette boîte noire est reliée à la masse pour minimiser le bruit parasite induit par l'électronique de lecture.

Les alimentations haute tension

Des alimentations de type Keitley sont utilisées en tant que sources de tension nous permettant aussi la mesure du courant de fuite des détecteurs utilisés. Celle utilisée pour alimenter les SiPM qui sont couplés au module de détection γ est un Keitley 2450 *sourcemeter*. Cette dernière, en plus de fournir une tension de 0 à 72 V avec une précision de $\sim 0.015\%$ + 24 mV, mesure le courant en sortie avec une précision nanométrique. Elle sera identifiée en tant que **Keithley 1** au cours du manuscrit. Celle utilisée pour l'alimentation des diamants, qui constituent le moniteur faisceau, est un Keithley 6487. C'est un pico-ampèremètre qui

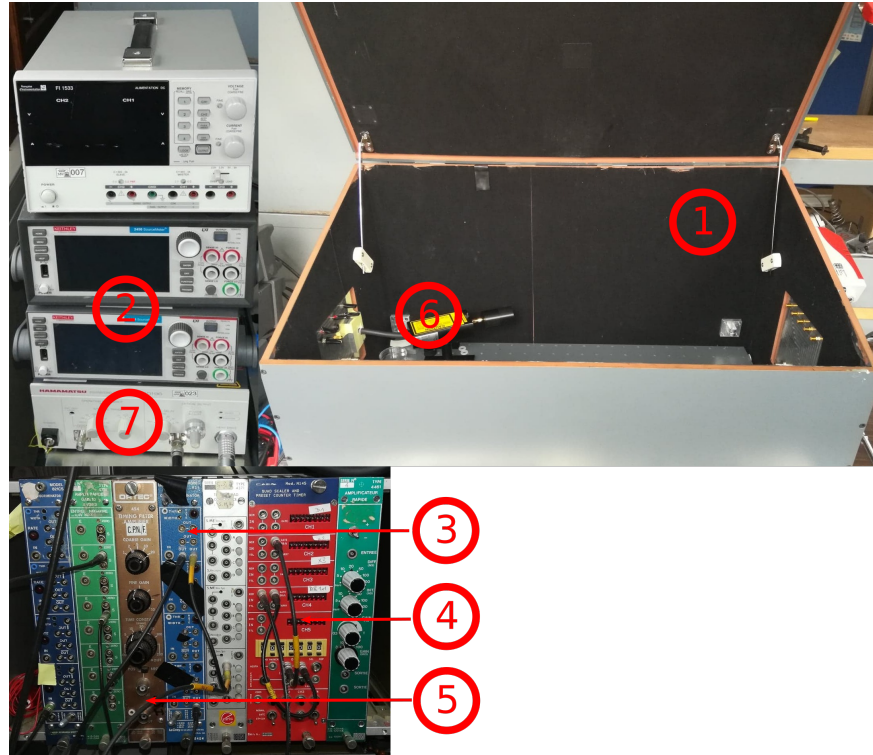


Figure 2.1 – Banc de test utilisé pour caractériser les SiPM. ① correspond à la boîte noire, ② au Keitley 2450 *sourcimeter*, ③ au discriminateur à seuil, ④ au module de comptage, ⑤ à un préamplificateur rapide, ⑥ à la diode laser et ⑦ au contrôleur de la diode laser.

fournit une tension d'alimentation de -505 à 505 V avec une précision de $\sim 0.15\% + 40\text{ mV}$. Il sera identifié en tant que **Keithley 2** au cours du manuscrit.

Le discriminateur à seuil constant

C'est un discriminateur NIM (Nuclear Instrumentation Module) utilisé pour générer une fonction porte lorsqu'un signal dépasse le seuil imposé par ce dernier. Le seuil en tension peut être placé entre 30 mV et 1 V. La largeur à 20 % de la hauteur de la fonction porte générée est réglée à 5.5 ns. Il sera nommé **LED NIM** au cours du manuscrit.

Préamplificateur NIM

Il est utilisé en sortie des préamplificateurs développés pour les SiPM pour suffisamment amplifier le signal pour que ce dernier puisse être correctement discriminé par le **LED NIM**. Le gain du préamplificateur est réglable entre 1 et 100. Il sera nommé **Préamplificateur NIM** au cours du manuscrit.

Module de comptage NIM

Il est utilisé pour compter le nombre de fonctions portes générées par le **LED NIM** sur une période donnée. Cette période est ajustable et ce module ne possède pas de temps mort à l'échelle de la dizaine de MHz. Il sera nommé **module de comptage NIM** au cours du manuscrit.

La diode laser

Cette diode permet de caractériser la réponse temporelle des SiPM lorsque ceux-ci détectent un ou plusieurs photons optiques générés par la diode. La diode laser utilisée est une *PLP-10 Laser diode head 400 nm* fournie par Hamamatsu qui émet des photons de longueur d'onde centrée sur 405 nm par paquet allant jusqu'à 48 ps FWHM de large. La fréquence ainsi que l'intensité lumineuse émise est déterminée par le *Controller for PLP-10 C10196* (HAMAMATSU, 2022c). Elle sera nommée **diode laser** au cours du manuscrit.

2.2.2 Le moniteur faisceau : le diamant

Le substrat utilisé a été fourni par la société Element6 ("Element Six", 2022). Il s'agit d'un diamant monocristallin CVD, abrégé en "diamant" dans la suite du manuscrit. Il s'agit d'un cristal de dimension $4.5 \times 4.5 \times 0.55 \text{ mm}^3$.

2.2.3 Le radiateur Cherenkov du module de détection γ : les cristaux de PbF_2

Les cristaux utilisés sont des cristaux de PbF_2 dont les principales caractéristiques sont résumées en Tableau 1.8. Ils sont fournis soit par la compagnie Advatech (ADVATECH, 2022), soit par la compagnie SICCAS (SICCAS, 2022). Les deux cristaux utilisés sont des parallélépipèdes rectangle de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ et $1 \times 1 \times 2 \text{ cm}^3$.

2.2.4 Le système de lecture des modules γ : les SiPM

Les trois SiPM caractérisés et utilisés pendant la thèse sont :

- le S13360-3050CS que l'on nommera **HPK 3050**,
- le S13360-3075CS que l'on nommera **HPK 3075**,
- le S13360-6075CS que l'on nommera **HPK 6075**.

Le Tableau 2.1 (HAMAMATSU, 2022b) récapitule leurs différentes caractéristiques et permet de souligner notamment les différences existantes en terme de dimensions ou de performances attendues.

Type de SiPM	Surface active (mm ²)	Pas des pixels (pitch) (μ m)	Capacité (pF)	PDE (%)	Diaphonie (%)	Bruit de comptage (kHz)	Gain
HPK 3050	3×3	50	320	40	3	500	1.7×10^6
HPK 3075	3×3	75	320	50	7	500	4×10^6
HPK 6075	6×6	75	1280	50	7	2000	4×10^6

Table 2.1 – Récapitulatif des caractéristiques des SiPM utilisés (HAMAMATSU, 2022b) alimentés à leurs surtensions nominales et présentés au cours du manuscrit.

Les SiPM présentés, fournis par Hamamatsu Photonics (HAMAMATSU, 2022b) (Tableau 2.1) possèdent des caractéristiques en accord avec le cahier des charges du projet TIARA. En effet :

- leur SPTR (non fournie par Hamamatsu mais mesurée au paragraphe 2.4.3) est faible, en conséquence ce sont des détecteurs rapides,
- le fournisseur Hamamatsu propose des SiPM avec des tailles de pitch allant jusqu'à 75 μ m, permettant d'avoir une PDE à 420 nm avoisinant les 60 %
- la production de tels SiPM est industrielle et reproductible donc il sera possible d'équiper, ultérieurement, l'ensemble des 30 modules pour les phases de prototypage.

2.2.5 L'électronique de lecture du moniteur faisceau diamant et des modules γ

Préamplificateur associé à la surface active diamant

Les signaux en sortie du diamant sont pré-amplifiés par un préamplificateur commercial CIVIDEC C2 (CIVIDEC, 2022), de 1 MHz à ~ 400 MHz (coupure à - 3 dB) de bande passante, avec environ 45 dB d'amplification (mesure réalisée au LPSC en Figure 2.2). L'écart-type sur la ligne de base est de 2 mV. Le schéma électronique de la carte n'est pas fourni par le fabriquant. Il sera identifié en tant que **cividec** au long du manuscrit.

Préamplificateurs associé au SiPM

J'ai utilisé deux types de préamplificateurs différents pendant ma thèse.

La carte ASD-EP-EB-PZ. Elle est fournie par Advansid (GOLA et al., 2013), et possède deux canaux de sorties OUT1 et OUT2 que l'on nomme respectivement *canal énergie* et *canal temps* (Figure 2.3).

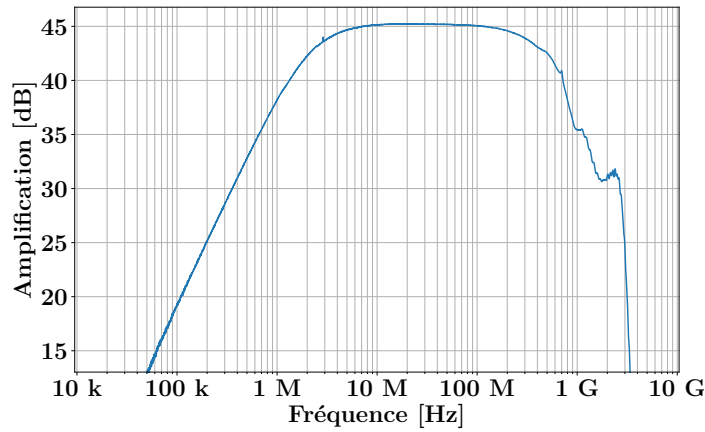


Figure 2.2 – Gain du **cividec** en fonction de la fréquence du signal.

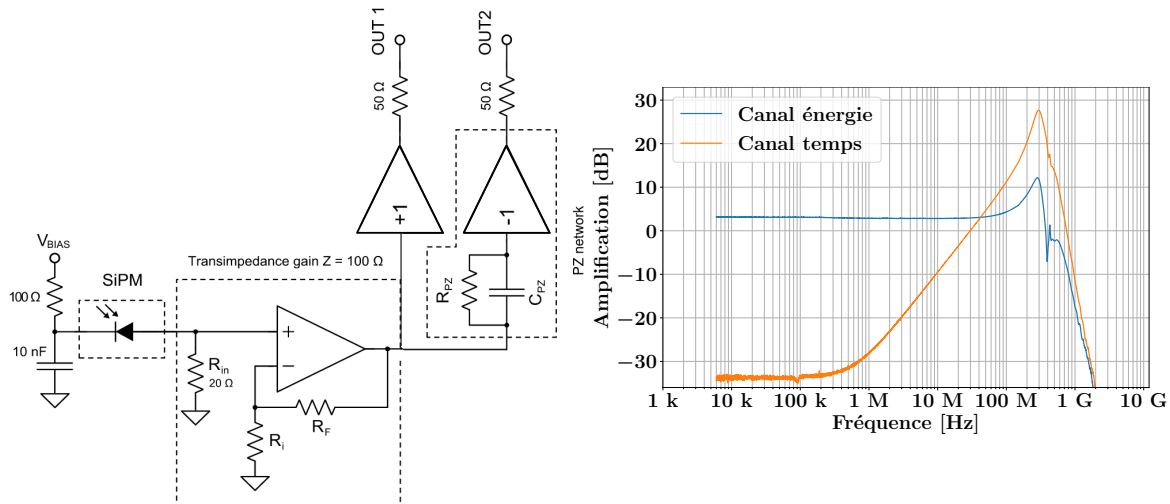


Figure 2.3 – Gauche : schéma électronique de la carte ASD-EP-EB-PZ (GOLA et al., 2013). Droite : Gain de la carte en fonction de la fréquence du signal.

Le *canal énergie* est utilisé pour évaluer la réponse en énergie des signaux enregistrés. Il les amplifie d'une dizaine de décibels sans modifier leurs formes. L'écart-type du bruit de fond intrinsèque du canal est de 0.25 mV. Le *canal temps* rajoute un étage de transimpédance différentielle avec une compensation de type Pole-Zero pour fournir une sortie très rapide pour les SiPM. Il permet de conserver le front de montée du signal tout en supprimant la queue de recharge caractéristique du SiPM, pour un retour rapide du signal à la ligne de base, limitant ainsi l'empilement des signaux. L'amplification maximale du *canal temps* est plus importante (28 dB). L'écart-type de la ligne de base du *canal temps* est de 1.1 mV. Cette carte sera nommée **préamplificateur Advansid** au cours du manuscrit.

Préamplificateur LPSC. Cette carte électronique, développée au laboratoire (HOARAU, 2022), est basée sur le modèle développé par CATES et al., 2018 ; MEHADJI, 2021 ; PIMENTA CHEBLE CAPLAN, 2020. Elle ne possède ici qu'une seule sortie et est composée de deux étages d'amplification ainsi que d'un filtre passe-haut pour accélérer le retour à la ligne de base (Figure 2.4). Le gain de cette carte, plus élevé que celui du **préamplificateur Advansid**, est au maximum de 32 dB. L'écart-type de ligne de base de la carte de 1 mV. Cette carte sera identifiée en tant que **préamplificateur LPSC** au cours du manuscrit.

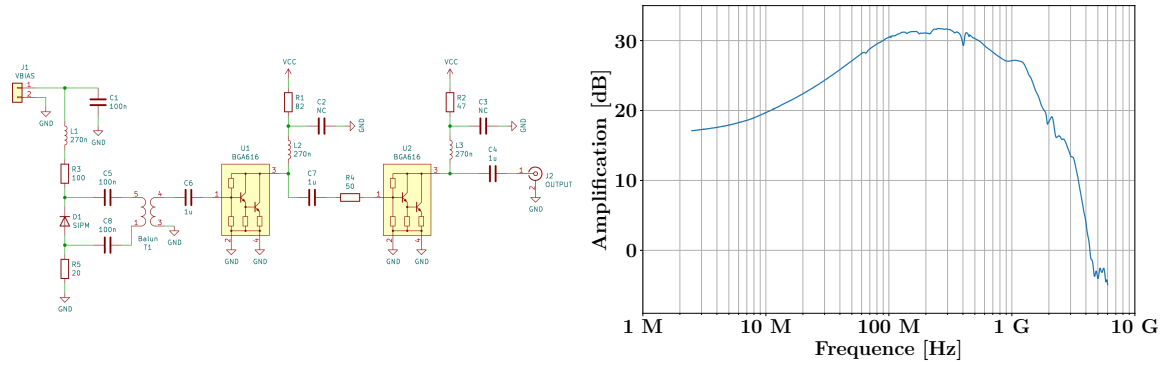


Figure 2.4 – Gauche : schéma électronique de la carte de préamplification LPSC. Droite : gain de la carte en fonction de la fréquence du signal.

2.2.6 Les systèmes d'acquisition

TELEDYNE LECROY HDO6104A-MS

Cet oscilloscope (LECROY, 2022) numérise les signaux avec les propriétés suivantes : 4 voies possibles, avec une cinquième utilisable en tant que déclencheur externe, 1 GHz de bande passante, un échantillonnage temporel de 10 Gs/s et 12 bits ADC. Il sera nommé **DSOLecroy** (*Digital Storage Oscilloscope* en anglais) au cours du manuscrit. Il permet l'acquisition d'un grand nombre de signaux qui vont être stockés en format binaire dans des fichiers qui seront utilisés pour être post-analysés.

WaveCatcher analyser

C'est un échantillonneur digital (BRETON et al., 2014) qui numérise les signaux de la manière suivante : 8 voies acquises sur 256 ns, 500 MHz de bande passante, un échantillonnage temporel de 3.2 Gs/s et 12 bits ADC. Le temps mort de ce dernier est compris entre deux et quelques centaines de microsecondes. Il sera nommé **Wavecatcher** au cours du manuscrit.

De même que le système précédent, il permet de stocker des données pour être post-analysées. Son avantage est le nombre de voies de lecture simultanées.

2.3 Méthodes d'analyse des signaux issus des différents détecteurs

Ces méthodes permettent d'extraire, à partir d'un signal enregistré par les système d'acquisition précédemment décrits, les observables d'intérêts qui le caractérise. Elles sont représentées schématiquement sur la Figure 2.5.

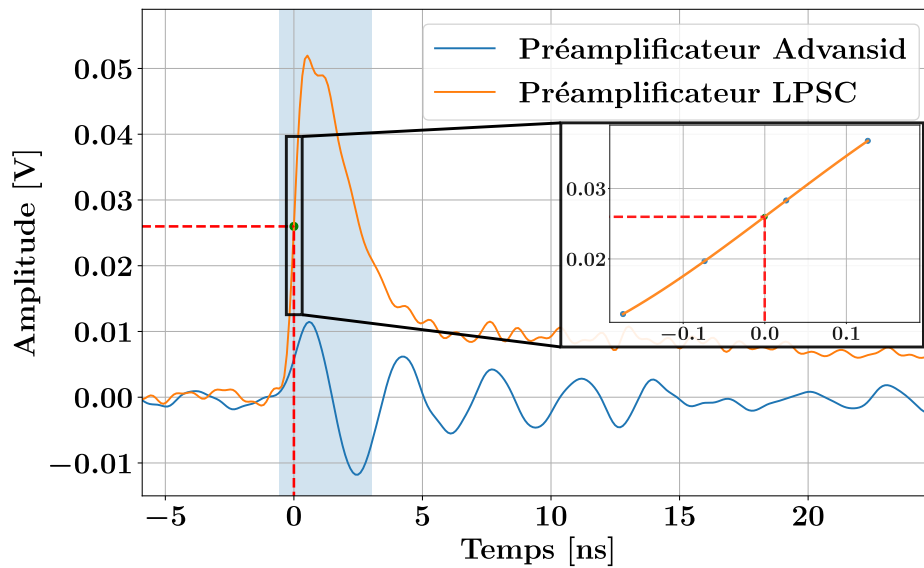


Figure 2.5 – Comparaison des signaux obtenus pour le bruit de comptage en sortie d'un SiPM S13360-3050CS alimenté à 7 V de surtension et de son électronique associée. Pour des raisons de clarté, les méthodes d'analyse, appliquées au signal en sortie du **préamplificateur LPSC**, sont uniquement présentées. La zone surlignée en bleu correspond à la fenêtre temporelle appliquée pour intégrer le signal (intervalle de temps fixé à 2.5 ns). L'encart est un zoom dans la région d'intérêt, pour présenter la méthode de mesure de temps avec un seuil à 50 % du maximum.

2.3.1 Réponse en énergie

Dans les différents dispositifs expérimentaux que j'utilise, ne vont pas figurer des préamplificateurs de charges mais, soit des préamplificateurs courant-tension pour le moniteur faisceau, soit les deux cartes détaillées précédemment pour la lecture des signaux issus des SiPM. J'ai donc élaboré une méthode où la réponse en énergie est définie au travers de l'histogramme de l'intégrale des signaux enregistrés par le système d'acquisition. La fenêtre d'intégration du signal est définie comme suit (zone surlignée en bleu sur la Figure 2.5) :

- le début correspond au point i , sur le signal échantillonné, qui remplit deux conditions : le signal devient monotone croissant pour atteindre ensuite un maximum en M et la valeur de tension mesurée en i est inférieure à deux fois l'écart-type, en tension, mesuré sur la ligne de base. Ces deux conditions permettent d'initialiser le calcul de l'intégrale au niveau de la ligne de base, juste avant le début de l'impulsion.
- La fin est fixée à un intervalle de temps constant après M .

La taille de la fenêtre dépend du détecteur utilisé.

L'histogramme des intégrales des signaux ainsi obtenu peut ensuite être calibré respectivement en nombre de p.e. (photo-électron) détectés pour les SiPM ou en nombre de protons détectés dans le cas du moniteur faisceau. Les différents pics sur le spectre seront ajustés à l'aide d'une fonction multi-gaussienne dans les analyses. Une droite de calibration permettra ensuite de faire correspondre chaque centroïde des gaussiennes au nombre de p.e./protons qui lui est associé.

2.3.2 Mesure en temps

Paramètres influençant la résolution temporelle sur la mesure du signal

Les fluctuations sur la mesure du temps réalisée (σ_t) peuvent être décrites à l'aide de la formule suivante :

$$\sigma_t = \sqrt{\sigma_{gen}^2 + \sigma_{ji}^2 + \sigma_{TW}^2 + \sigma_{samp}^2} \quad (2.3.1)$$

où :

- σ_{gen} est l'erreur liée à l'aspect stochastique des processus physiques à l'origine de la génération du signal, et dépend du type de détecteur étudié :
 - pour le moniteur faisceau en diamant, ce paramètre est lié à la variation temporelle sur la génération des paires électron-trou qui transitent au sein du matériau suite au dépôt d'énergie de la particule incidente. Cette variation est de l'ordre de la picoseconde.
 - pour le radiateur Cherenkov couplé au SiPM, ce paramètre dépend : (i) des variations sur le temps d'émission des photons Cherenkov, appelé $\sigma_{t,em}$ (de l'ordre de la picoseconde), (ii) des variations sur le temps de trajet des photons optiques dans le cristal, appelé $\sigma_{t,opt}$ (~ 350 ps rms pour des cristaux centimétrique), et (iii) de la résolution temporelle intrinsèque du SiPM au photon unique ou "SPTR (*Single*

Photon Time Resolution en anglais) intrinsèque”. Cette dernière est de l’ordre de 60-80 ps rms (NEMALLAPUDI et al., 2016). Elle est générée par les variations sur le temps de dérive des porteurs de charges qui viennent déclencher l’avalanche au sein du détecteur lors de la détection d’un photon optique.

- σ_{ji} est l’erreur réalisée sur la mesure de temps liée aux fluctuations du signal (on parle de *jitter* du signal), il peut être décrit par l’Equation 2.3.2 (SPIELER, 1982) :

$$\sigma_{ji} = \frac{\sigma_n}{\left(\frac{\partial V}{\partial t}\right)_{V_T}} \quad (2.3.2)$$

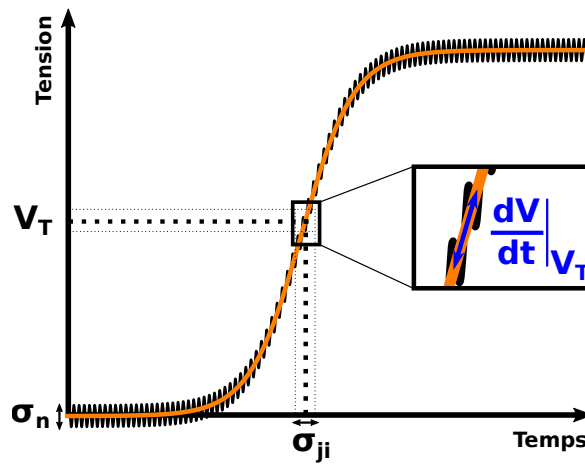


Figure 2.6 – Schéma explicatif des paramètres influençant le jitter sur le signal. Schéma inspiré de SPIELER, 1982.

où σ_n (n pour *noise*) correspond au bruit électronique et $\left(\frac{\partial V}{\partial t}\right)_{V_T}$ à la pente du signal où le temps est mesuré (Figure 2.6). Les paramètres influant sur le *jitter* du signal seront caractérisés pour estimer au mieux les performances intrinsèques du couple SiPM - préamplificateur.

- σ_{TW} (le *Time Walk* du signal) correspond à l’erreur réalisée sur la mesure de temps à un seuil en tension fixé de signaux d’amplitudes et/ou de formes différentes. Dans le cas où les signaux sont de formes identiques, le *Time Walk* est efficacement corrigé, par exemple, par une mesure de temps à seuil normalisé, où le temps sur le signal est extrait à un pourcentage donné de l’amplitude du signal, plutôt qu’à un seuil en tension fixé.
- σ_{samp} correspond à l’erreur réalisée sur la mesure de temps liée à l’échantillonnage

temporelle (le *sampling* en anglais) du système d'acquisition. La résolution temporelle étant mesurée par interpolation entre plusieurs points successifs du signal ; plus l'échantillonnage temporel est faible, moins la mesure de temps sera précise. Par exemple, l'erreur intrinsèque liée à l'échantillonnage du **Wavecatcher** est de 4.73 ps rms (BRETON et al., 2014). Les caractéristiques intrinsèques du **DSOLecroy** offrent, de fait, une meilleure précision sur le temps mesuré que celle du **Wavecatcher**. Même si cette dernière n'est pas spécifiée par le constructeur, j'ai pu l'estimer par des mesures comme étant ~ 1 ps rms.

Méthode de mesure de temps sur un signal

Le temps est mesuré à un seuil donné du signal par interpolation cubique du front de montée de ce dernier (encart de la Figure 2.5).

Estimation du temps de montée du signal. Le temps de montée 10-90% (ou 20-80%) d'un signal est obtenu, par définition, par soustraction de la valeur de temps mesurée à 10% (ou 20%) à celle mesurée à 90% (ou 80%) du signal.

Estimation de la résolution temporelle associée au signal. Elle est déterminée à partir de la largeur à mi-hauteur (FWHM pour Full Width at Half Maximum en anglais) de l'histogramme généré par la mesure de temps en coïncidence entre deux détecteurs (CTR pour *Coincidence Time Resolution*) à un seuil donné sur un ensemble de signaux. Le seuil est défini en pourcentage du maximum du signal (exemple de seuil à 50% sur la Figure 2.5), et est adapté en fonction du type de signal acquis pour optimiser la résolution temporelle mesurée. L'histogramme des temps réalisé est ensuite ajusté à l'aide d'une fonction représentant la somme de deux gaussiennes. La FWHM est calculée à partir de l'ajustement. Cette dernière représente la CTR du système de détection. Il pourra également être présenté la DTR (Detector Time Resolution), représentant la résolution temporelle intrinsèque d'un seul détecteur. La DTR est calculée par déconvolution de la CTR de l'impact d'un des deux détecteurs. Dans le cas de deux détecteurs identiques en coïncidence, la $CTR = \sqrt{DTR^2 + DTR^2} = \sqrt{2}DTR$. Dans la suite du manuscrit, je présenterai aussi parfois la largeur au dixième de hauteur (FWTM pour Full Width at Tenth Maximum en anglais) pour exprimer l'impact des queues de distribution sur l'histogramme des temps mesurés.

2.4 Caractérisation du SiPM et de son électronique de lecture en laboratoire

Les différentes propriétés intrinsèques du SiPM et du couple SiPM-préamplificateurs importantes pour la conception du détecteur γ sont détaillées au cours de cette sous-section.

2.4.1 Tension de claquage

La tension de claquage des SiPM (V_{bd} pour *Breakdown Voltage*) est mesurée de la manière suivante : chaque SiPM caractérisé est alimenté par le **keitley 1**. La tension appliquée aux bornes des SiPM varie sur une plage de tension englobant V_{bd} (typiquement 50-60 V). Les SiPM sont testées dans la boîte noire. Cela implique que ces derniers ne détectent pas les photons optiques issus de l'environnement. Les courants en sortie des SiPM sont mesurés par le **keitley 1**. Les courbes IV des courants de fuites en fonction de la tension appliquée sont générées pour chaque SiPM (Figure 2.7). V_{bd} est calculée par estimation du point d'inflexion en échelle semi-logarithmique de la courbe IV des SiPM (CHMILL et al., 2017).

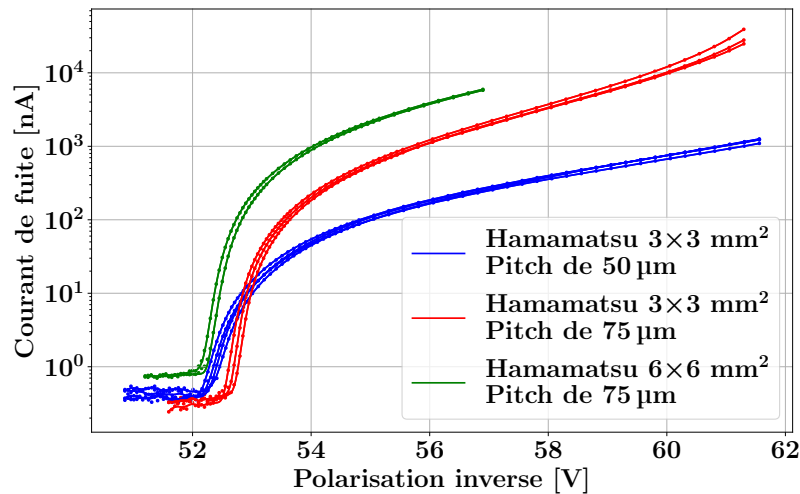


Figure 2.7 – Exemple de mesure de courant de fuite de différents SiPM en fonction de leurs tensions d'alimentation. Les différentes courbes correspondent à des splines de lissage des données expérimentales.

2.4.2 Bruit de comptage

Le *Dark Count Rate* (DCR), ou taux de bruit de comptage, est un des paramètres clés qui caractérise le SiPM et est l'un des paramètres pouvant être limitant lors de la détection d'un

faible nombre de photons optique (KRATOCHWIL et al., 2021). Il s'estime ici en comptant le nombre d'évènements générés par le SiPM par seconde en l'absence d'excitation lumineuse extérieure.

La Figure 2.8 résume le dispositif expérimental de l'expérience réalisée. Le signal en sortie du **préamplificateur LPSC** est amplifié par le **préamplificateur NIM** avant d'être discriminé par le **LED NIM**. Le **module de comptage NIM** est ensuite utilisé en sortie du **LED NIM**. La température ambiante est mesurée (par une sonde avec une précision de 0.1 degrés) pour chaque seuil appliqué en sortie du **LED NIM**, pour corriger les fréquences mesurées des conséquences d'une variation de température sur celles-ci.

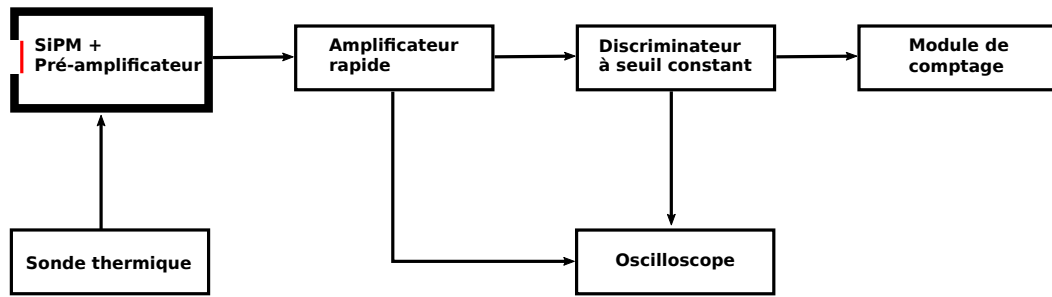


Figure 2.8 – Résumé de l'expérience réalisée pour mesurer le DCR des SiPM.

Le DCR est mesuré en fonction du seuil appliqué par le discriminateur à seuil et en fonction de la tension d'alimentation du SiPM. La durée de l'acquisition est adaptée de sorte qu'au moins 200 coups soient mesurés par le SiPM quel que soit son DCR (précision de 7%). Le nombre de coups comptés est ensuite normalisé par la durée de l'acquisition pour mesurer la fréquence du bruit de comptage en Hz.

Le DCR est corrigé de la température et présenté comme le DCR à $T_{\text{ref}} = 25 \text{ °C}$ au moyen de l'Equation 2.4.3 :

$$F_c(T) = \left(\frac{T_{\text{ref}}}{T} \right)^{\frac{3}{2}} \times \exp \left[-E_g \left(\frac{1}{2k_b T_{\text{ref}}} - \frac{1}{2k_b T} \right) \right] \quad (2.4.3)$$

où $F_c(T)$ correspond au facteur de correction à appliquer sur le nombre de coups estimé pour avoir une mesure DCR à T_{ref} , T est la température ambiante, E_g est l'énergie du gap du silicium et k_b est la constante de Boltzmann.

La Figure 2.9 présente les DCR corrigés de la température et mesurés pour les différents

SiPM caractérisés à différentes surtensions appliquées.

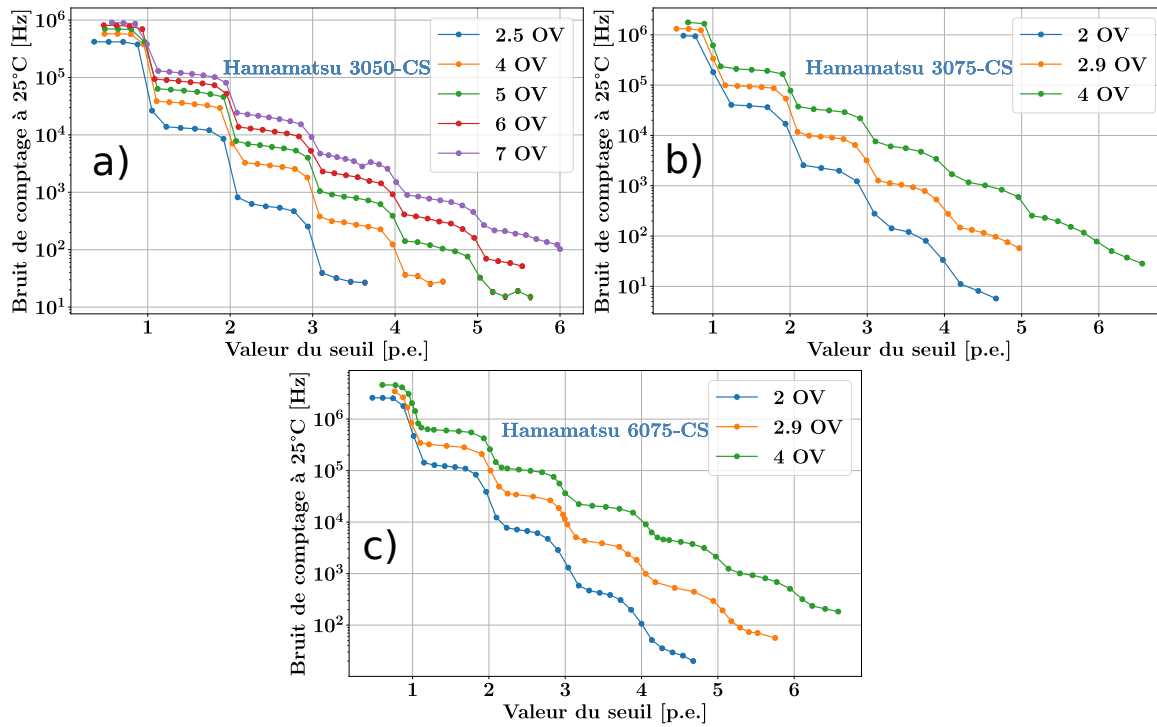


Figure 2.9 – DCR mesurés à 25 °C pour les HPK 3050 a) , 3075 b) et 6075 c), en fonction du seuil appliqué par le **LED NIM** et pour plusieurs surtensions (OV).

Les tendances des trois séries de courbes présentées ne varient pas selon le SiPM. Le DCR augmente en fonction de la surtension appliquée. Les événements enregistrés à un seuil supérieur à 1.5 p.e. sont majoritairement composés de bruits corrélés (diaphonie et post-impulsion) dont la fréquence augmente avec la surtension appliquée au SiPM.

2.4.3 Résolution temporelle à photon unique

La Figure 2.10 présente le montage expérimental pour mesurer la SPTR des SiPM dans la boîte noire en laboratoire.

La **diode laser** illumine deux couples SiPM-électronique de préamplification identiques placés l'un près de l'autre. Les signaux en sortie des préamplificateurs sont numérisés par le **DSOlecroy**.

La SPTR d'un SiPM est mesurée à partir de l'estimation de la DTR issue de la CTR (section 2.3.2) des deux SiPM pour les événements où chacun des SiPM n'a détecté qu'un seul photon sur le même pulse du laser. La contribution du laser à la mesure de la SPTR (48 ps FWHM de largeur temporelle) est négligeable. Les temps ont été mesurés aux valeurs de

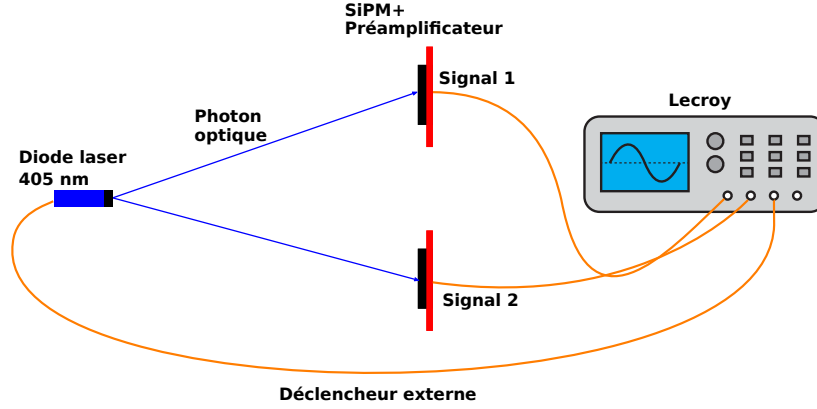


Figure 2.10 – Dispositif expérimental pour mesurer la SPTR du SiPM.

seuil qui optimisait la résolution temporelle des SiPM pour chaque type de préamplificateur, c'est-à-dire à 50 % du maximum du signal pour le **préamplificateur LPSC** et à 80 % du maximum du signal pour le **préamplificateur Advansid**. La CTR entre deux HPK 3075-CS alimentés à 7 V de surtension est présentée ici à titre d'exemple (Figure 2.11). Les queues de distribution sur la distribution temporelle présentée sont créées par la dérive des porteurs de charges générés relativement loin de la zone à haut champ électrique.

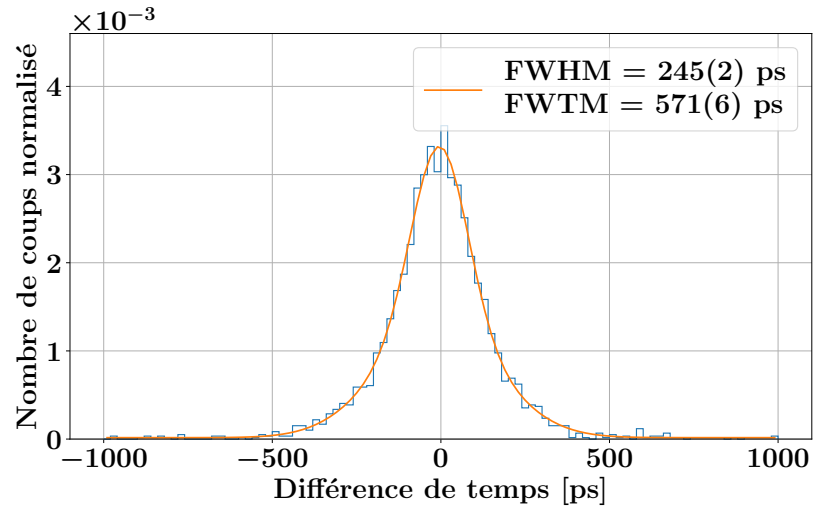


Figure 2.11 – CTR mesurée entre deux HPK 3075-CS alimenté à 7 V de surtension après une sélection à 1 p.e.

La Figure 2.12 gauche (respectivement droite) présente les SPTR obtenues en fonction de la surtension appliquée au SiPM pour le **préamplificateur Advansid** (respectivement le **préamplificateur LPSC**). Elle confirme les résolutions temporelles qu'on peut obtenir avec

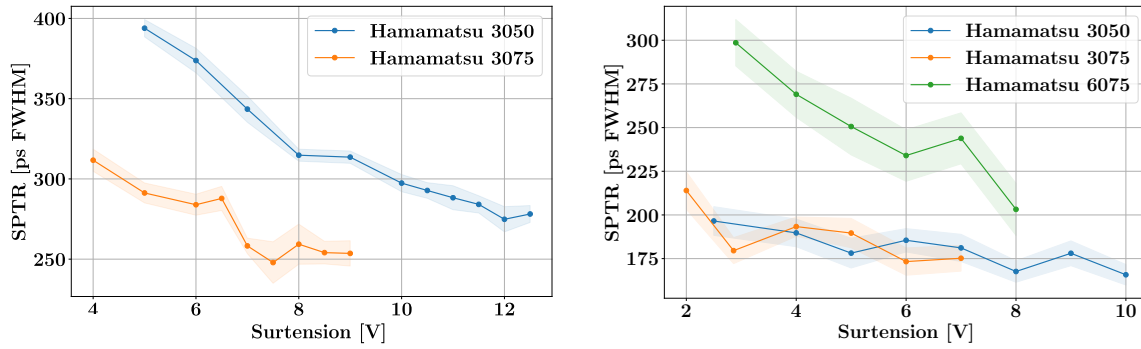


Figure 2.12 – SPTR mesurée en fonction de la surtension appliquée des SiPM couplés au **préamplificateur Advansid** (gauche) et au **préamplificateur LPSC** (droite).

le **préamplificateur LPSC** (~ 160 ps FWHM pour 10 V de surtension) sont nettement meilleures que celles obtenues avec le **préamplificateur Advansid** (~ 250 ps FWHM pour 7.5 V de surtension). Il est à noter que la méthode d'estimation de la SPTR des SiPM utilisés dans l'état de l'art (GUNDACKER et al., 2019; NEMALLAPUDI et al., 2016) diffère de celle présentée dans cette section. Dans ces deux références, la SPTR du SiPM correspond à la FWHM d'une distribution des temps mesurés sur les signaux d'un seul SiPM. Les SPTR obtenues par GUNDACKER et al., 2019 atteignent ~ 150 ps FWHM pour des Hamamatsu S13360-3050CS. Bien que les méthodes soient différentes, ceci est en accord avec les résultats obtenus avec le **préamplificateur LPSC** et la méthode que j'ai développée pour mesurer la SPTR des SiPM. L'avantage de la méthode proposée est d'extraire directement la SPTR du SiPM de la FWHM d'une fonction gaussienne.

2.4.4 Résolution temporelle en fonction du nombre de photons

Cette observable fournit, à un nombre de photons donné et à la surtension qui optimise la SPTR pour chaque SiPM (12 V pour le HPK 3050 et 7.5 V pour le HPK 3075), le seuil minimal atteignable par le SiPM en termes de résolution temporelle. Le dispositif expérimental et la méthode de mesure de temps sont les mêmes que lors de la détermination de la SPTR. La SPTR est présentée en fonction du nombre de photons optiques (Figure 2.13) pour plusieurs SiPM couplés au **préamplificateur Advansid**. Les courbes pleines en bleu et rouge représentent respectivement, pour un HPK 3050 et un HPK 3075, un ajustement des points avec une fonction du type $\frac{A}{\sqrt{N}}$, avec A une constante et N le nombre de p.e. détectés. Les courbes en bleu et en rouge en traitillé représentent l'ajustement des données par une fonction $\frac{A}{\sqrt{N}} + b$, où, par rapport à l'ajustement précédent, b une constante additionnelle liée à la résolution temporelle intrinsèque limite de notre système.

On retrouve les caractéristiques de résolution temporelle attendue, c'est-à-dire une loi en

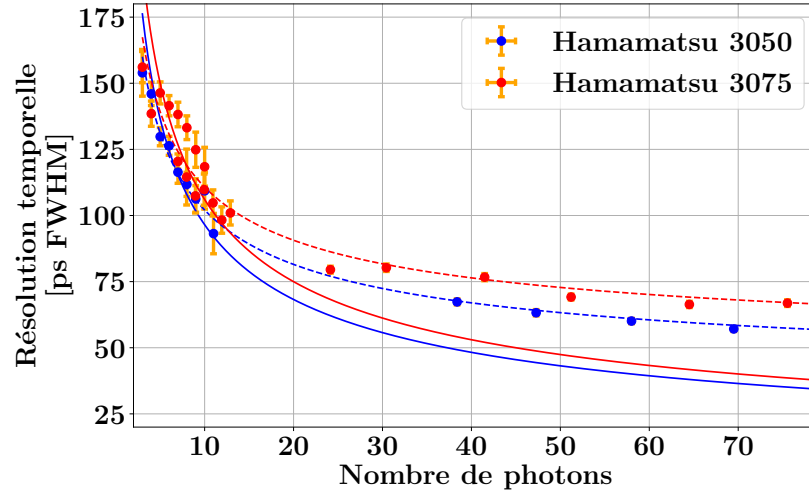


Figure 2.13 – Résolution temporelle en fonction du nombre de photons reçu pour deux SiPM différents couplés au **préamplificateur Advansid**.

$\frac{1}{\sqrt{N}}$ avec N le nombre de p.e détectés, avec une saturation aux alentours de 60-70 ps FWHM (GUNDACKER et al., 2013).

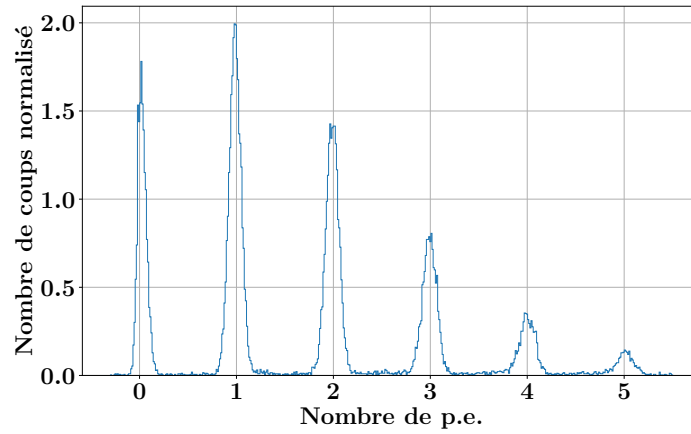


Figure 2.14 – Résolution spectroscopique intrinsèque du SiPM lors de l’illumination par une diode laser. L’intégrale des signaux a été calibrée en nombre de p.e. détectés.

2.4.5 Spectre en photo électrons

La Figure 2.14 présente la réponse spectroscopique d’un SiPM (ici un HPK 3050 alimenté à 7 V de surtension) en fonction de l’intégrale des signaux calibrée en nombre de p.e. détectés, lorsque ce dernier est illuminé par **la diode laser**. Le SiPM distingue clairement les différents nombres de p.e. détectés lorsque ces derniers arrivent dans un intervalle de 48 ps. ACERBI

et al., 2019 montrent que ce type de SiPM distingue jusqu'à une vingtaine de p.e dans des conditions similaires.

2.4.6 Synthèse

Le Tableau 2.2 récapitule les propriétés caractérisées des SiPM associés à leurs électroniques de lecture. Les valeurs moyennes d'amplitude sont présentées à titre indicatif, car assez dépendant de la longueur des câbles utilisés. La valeur moyenne d'amplitude du **préamplificateur advansid** est présentée en sortie du *canal énergie*, tandis que les autres caractéristiques ont été extraites à partir du *canal temps*. La SPTR intrinsèque présentée a été calculée conformément à la méthode présentée par CATES et al., 2018. Elle correspond à une déconvolution de l'électronique de lecture de la SPTR mesurée. Sa valeur a été estimée à chaque fois à partir des signaux en sortie du **préamplificateur LPSC**.

Type de SiPM	HPK 3050			HPK 3075		HPK 6075	
Sur tension	2.5 V	7 V	7 V	2.9 V	4 V	2.9 V	4 V
Préamplificateur	LPSC	LPSC	Advansid	LPSC	LPSC	LPSC	LPSC
DCR [MHz]	0.4	0.7	0.7	1.3	1.8	3.5	4.6
Amplitude [mV]	22	57	3.8	43	61	14	19
Temps de montée 20-80% [ps]	430	405	605	450	430	650	532
SPTR [ps FWHM]	200	175	344	181	194	298	263
SPTR intrinsèque [ps FWHM]	184	173	173	175	192	264	244

Table 2.2 – Récapitulatif des résultats obtenus lors de la caractérisation des couples SiPM et électronique de lecture.

2.5 Les outils de simulations Monte-Carlo

2.5.1 La physique associée

La simulation Monte-Carlo développée est basée sur GEANT4 (version 10.4.patch02) (AGOSTINELLI et al., 2003).

Les processus d'interaction rayonnement-matières sont décrits au travers de la *physiclist* prédéfinie QGSP_BIC_HP_EMY¹. La *physiclist* et la version de GEANT4 présentées sont celles recommandées pour les applications en protonthérapie (WROŃSKA et al., 2021). La majorité des simulations utilisées au cours du manuscrit enregistreront leurs données dans un fichier dit "d'espace des phases". Ce fichier stocke les données correspondant aux observables d'intérêts de chaque particule traversant un plan appelé plan d'espace des phases, abrégé dans le manuscrit par la suite en "espace des phases".

2.5.2 Les modules de détection

Simulation du cristal de détection

Les simulations Monte Carlo du module de détection incluent, en plus de la physique décrite précédemment, la génération et le transport des photons optiques créés par les électrons dans le cristal PbF₂ et issus de l'interaction gamma-matière. Le processus lié à l'émission Cherenkov est ajouté dans la simulation par utilisation de la classe correspondante. Le transport des photons optiques, au sein du cristal, et le comportement de ces derniers aux interfaces, sont décrits au travers du modèle UNIFIED défini dans GEANT4.

Le cristal de détection a été implémenté dans GEANT4 avec les spécificités suivantes (Figure 2.15). Sa densité est de 7.77 g.cm⁻³. Son indice de réfraction, dépendant de la longueur d'onde du photon optique, est précisément implémenté en utilisant le modèle issu de MALITSON et al., 1969. La transmittance interne du PbF₂ est calculée à partir de la transmittance externe du cristal fournie par Crystran² pour une épaisseur de cristal de 1 cm. Au vu des erreurs inhérentes associées à la caractérisation de la transmittance (CEMMI et al., 2022; CHRISTMANN et al., 2020) et de la faible variation de cette dernière à une augmentation de la longueur du cristal de l'ordre du centimètre, cette dernière sera considérée constante quels que soient les cristaux simulés au cours du manuscrit. La transmittance interne calculée est ensuite convertie en longueur d'absorption équivalente du photon optique dans le cristal (CHRISTMANN et al., 2020).

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

2. <https://www.crystran.co.uk/optical-materials/lead-fluoride-pbf2>

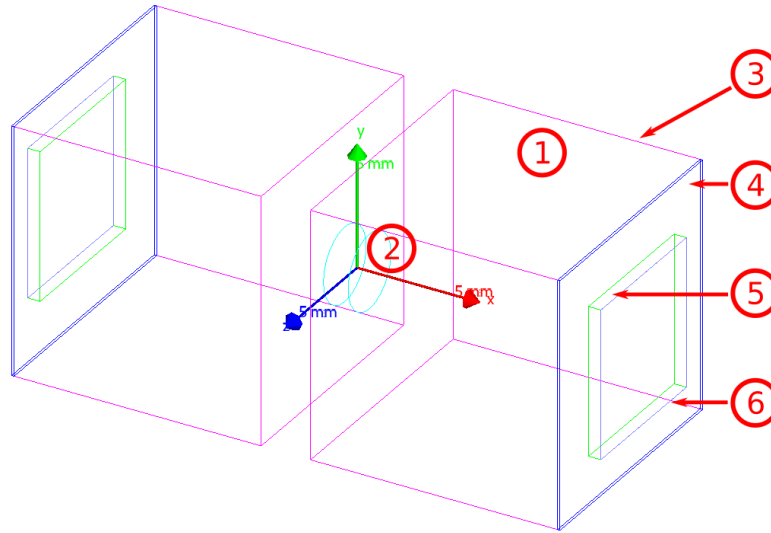


Figure 2.15 – Simulation de l'expérience d'irradiation de deux blocs de PbF_2 irradiés par une source de ^{60}Co . ① correspond au cristal de PbF_2 , ici de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$, ② à la source de ^{60}Co , ③ au réflecteur lambertien, ④ au matériau utilisé pour le couplage optique, ⑤ à la fenêtre en céramique et ⑥ à l'espace des phases représentant la surface de détection du SiPM.

Les cristaux sont revêtus de téflon, implémenté comme un miroir lambertien avec 95% de reflectance (JANECEK, 2012). Les différents couplages optiques cristal-photodétecteur utilisés, à savoir la graisse optique ($n = 1.465$) et la colle optique ($n = 1.58$), sont répartis uniformément en une couche de 0.1 mm sur la face arrière du cristal. Le SiPM est ensuite centré sur la face arrière du cristal. Sa géométrie comprend deux parties. Une première qui correspond à une fenêtre en céramique de 0.5 mm d'épaisseur accolée au couplage, d'indice de réfraction $n = 1.41$. La seconde partie est un espace des phases correspondant à la surface active du SiPM placé au contact de la fenêtre. Ce dernier enregistre le temps d'arrivée et l'énergie de chaque photon optique détecté.

Génération d'un signal réaliste

La Figure 2.16 détaille la méthode pour simuler le comportement réaliste d'un SiPM couplé à son électronique en sortie de la simulation GEANT4. Les encadrés en traitillé correspondent à une étape du traitement de données réalisé. Les encadrés en traits pleins correspondent à l'observable obtenue à un instant t du traitement de données. Les paramètres entrée/sortie sont écrits en rouge. La méthode consiste à superposer le signal moyen (Figure 2.17) des SiPM à photon unique et aléatoirement décalé selon leur SPTR intrinsèque (Tableau 2.2) aux différents temps d'arrivée des photons optiques générés par l'interaction du γ dans le cristal et fournis par la simulation GEANT4. Les fluctuations de la ligne de

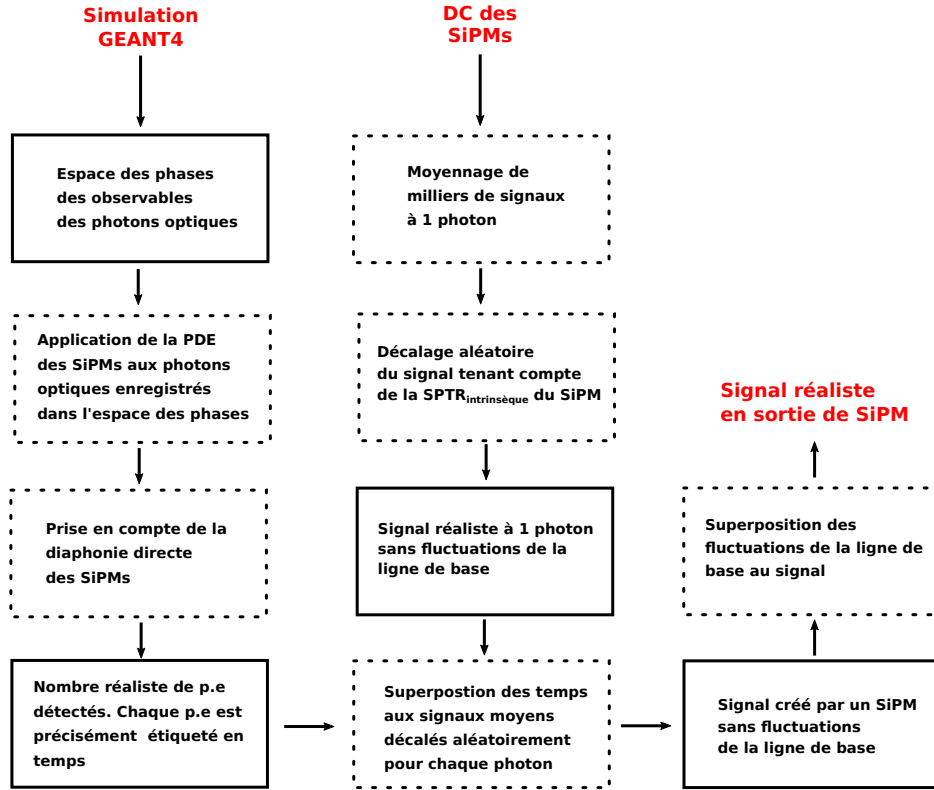


Figure 2.16 – Schéma récapitulatif de la prise en compte du comportement du SiPM et de son électronique.

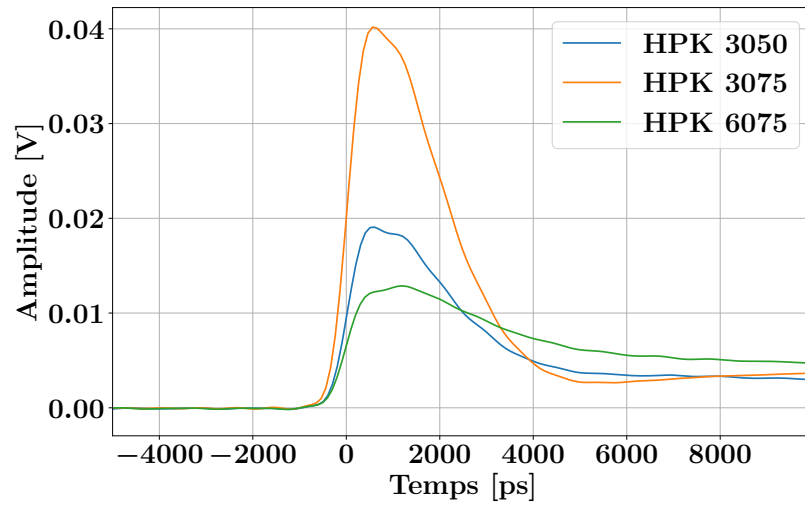


Figure 2.17 – Signaux de référence à 1 photon de différents SiPM + **préamplificateur LPSC**. Chaque signal est obtenu à la surtension nominale.

base sont ensuite rajoutées sur le signal à N p.e. ainsi généré.

Cette méthode est analogue à la méthode simulée dans GATE proposée par MEHADJI, 2021. Cependant, leur méthode a été développée à des fins de mesures en énergie et n'a pas

été validée pour des mesures en temps. Elle ne tient pas en compte de la SPTR intrinsèque du SiPM et utilise une équation analytique pour la génération du signal.

2.6 Conclusion

Ce chapitre jette les bases des aspects instrumentaux liés à la conduite du projet TIARA avec la caractérisation notamment des SiPM. Il a permis également de décrire les différentes méthodes conçues, tout d'abord pour l'analyse de données suivant deux aspects principaux, la réponse en énergie et la mesure en temps, et ensuite celles mises en oeuvre, dans GEANT4, pour simuler les interactions et la géométrie des détecteurs γ .

Chapitre 3

Développement d'un détecteur de gamma prompt

Sommaire

3.1	Introduction	76
3.2	Caractérisation des modules de détection en laboratoire	76
3.2.1	Réponse spectroscopique du module de détection	77
3.2.2	Résolution temporelle du module de détection	78
3.3	Caractérisation du cristal de PbF_2 par simulation Monte Carlo	81
3.3.1	Validation des simulations Monte Carlo	81
3.3.2	Comportement du détecteur lors de la détection de PG	82
3.3.3	Amélioration des performances du module de détection	86
3.4	Conclusion	92

3.1 Introduction

Je présenterai dans ce chapitre la recherche et le développement autour du module de détection qui composerait le système de détection TIARA. Les résultats de la caractérisation, en laboratoire, des différents couples cristal de PbF_2 -SiPM utilisés seront présentés. Ces résultats seront confrontés aux simulations à des fins de validation. Enfin, la simulation développée sera utilisée pour investiguer différentes possibilités d'optimisations du détecteur PG à développer dans le cadre du projet TIARA.

3.2 Caractérisation des modules de détection en laboratoire

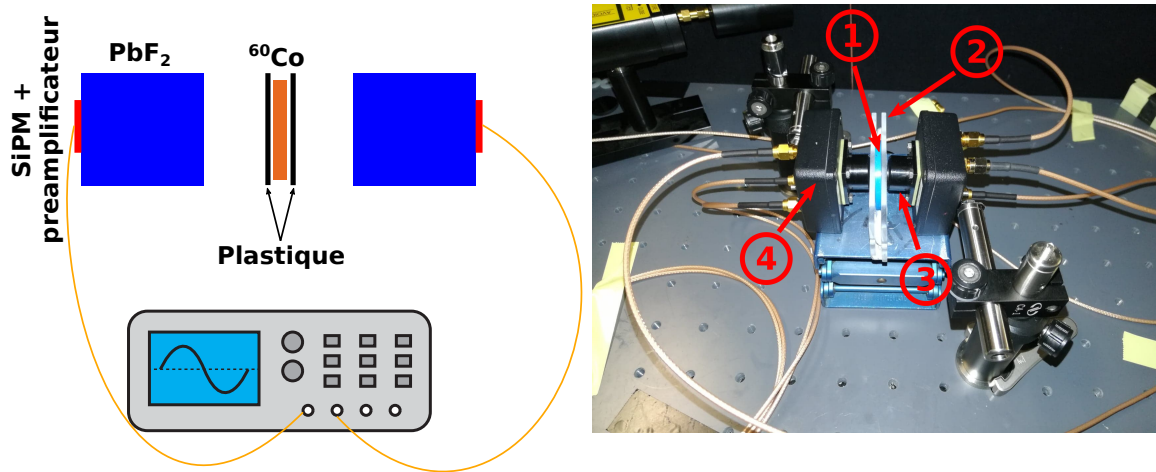


Figure 3.1 – Schéma récapitulatif (gauche) et photo (droite) de l'expérience réalisée pour caractériser les modules de détection. ① correspond à la source de ^{60}Co , ② au plastique, ③ au couple cristal de PbF_2 -SiPM et ④ au **préamplificateur LPSC** placé au sein d'une cage de Faraday.

Cette caractérisation est réalisée de part l'exposition des modules de détection aux radiations d'une source de ^{60}Co . Le schéma du dispositif est illustré par la Figure 3.1. Cette source est entourée de plastique arrêtant l'électron d'énergie maximale de 310 keV émis par la source. Elle irradie deux blocs de PbF_2 identiques, en coïncidence avec des γ de respectivement 1.17 et 1.33 MeV. Les faces des cristaux, exceptées leur face arrière, sont recouvertes de 6 couches de *Teflon Tape* (0.45 mm d'épaisseur), ce qui garantit $\sim 95\%$ de réflexion diffuse à la surface du cristal (JANECEK, 2012). La graisse optique BC 630 fournie par Saint Gobain ($n = 1.465$) est appliquée sur toute la face arrière du cristal, pour assurer le couplage optique entre cristal et photodiode. Les signaux en sortie des préamplificateurs sont

numérisés par le système d'acquisition **DSOlecroy**. Le seuil en p.e. qui permet de déclencher l'acquisition d'un signal est adapté en fonction du SiPM, de la surtension appliquée à celui-ci et du préamplificateur utilisé. Le **DSOlecroy** ne déclenche une acquisition que lorsque deux signaux d'amplitude supérieure au seuil définie en p.e. arrivent dans une fenêtre de coïncidence de 5 ns. Cette fenêtre appliquée est suffisamment large pour ne manquer aucune coïncidence, tout en limitant au maximum l'impact du DCR des deux SiPM. Ce dispositif permet d'évaluer la résolution temporelle et en énergie au travers de la détection de γ de ~ 1.25 MeV en fonction des dimensions du cristal, du SiPM utilisé, de la surtension appliquée à celui-ci, du seuil en p.e. appliqué et du type de préamplificateur utilisé (Tableau 3.1).

3.2.1 Réponse spectroscopique du module de détection

Les spectres en p.e. sont obtenus à partir de la méthode présentée en section 2.3.1. Les différents spectres sont présentés en Figure 3.2.

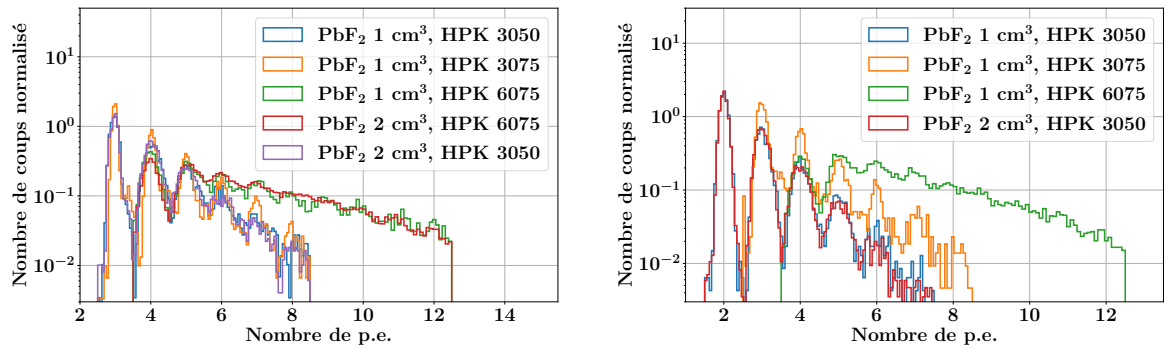


Figure 3.2 – Spectre du nombre de p.e. détectés lors d'une irradiation utilisant une source de ^{60}Co . Gauche : comparaison des spectres avec différents SiPM à gain équivalents. Droite : comparaison des spectres pour différents SiPM réglés à leurs tensions nominales.

Les différents spectres de la Figure 3.2 gauche permettent de comparer l'impact des différentes surfaces de détection des SiPM sur le nombre de p.e. mesurés. Les distributions présentées sont issues de l'intégrale des signaux en sortie du **préamplificateur LPSC**. La calibration réalisée pour les HPK 6075 est imparfaite, étant donné que les différents pics en p.e. détectés ne sont pas distinguables au-delà de 6-7 p.e. De plus, une augmentation de la taille des cristaux implique une amplification des différences de trajets des photons optiques à l'intérieur de celui-ci. Ceci dégrade d'autant plus la résolution sur le nombre de p.e. détectés. Une manière d'améliorer la résolution sur les différents pics de p.e. détectés serait d'augmenter sensiblement la taille de la fenêtre d'intégration, mais une correction doit

être effectuée ensuite afin de retirer les différentes sources de bruit corrélées du SiPM venant fausser l'estimation du nombre de p.e. détectés.

Les médianes du nombre de p.e. détectés sont présentées dans le tableau 3.1 à gain de SiPM équivalent. Ce dernier est fixé en adaptant les surtensions d'alimentation des différents SiPM utilisés (HAMAMATSU, 2022b). Elles sont présentées en fonction de l'architecture du pixel de détection. Les médianes calculées montrent que le nombre de p.e. détectés est conservé lorsque l'on compare des SiPM de même surface de détection. De même, ce nombre ne change pas sensiblement en fonction des épaisseurs de cristaux considérées, et ce même si une variation importante de la dimension du cristal est censée le diminuer (GUNDACKER et al., 2014).

Comme attendu, les HPK 6075 détectent largement plus de photons que les HPK 3050 et 3075. Effectivement, plus la surface active du SiPM augmente, plus le nombre de p.e. détectés augmente aussi.

Enfin, les spectres présentés sur la Figure 3.2 démontrent l'impossibilité de faire correspondre une énergie incidente définie avec un nombre de p.e. détectés. Cela est dû au faible rendement lumineux du processus Cherenkov, combiné au volume insuffisant des cristaux utilisés qui ne permettent pas une ré-absorption des γ incidents ayant réalisé une diffusion Compton en son sein.

3.2.2 Résolution temporelle du module de détection

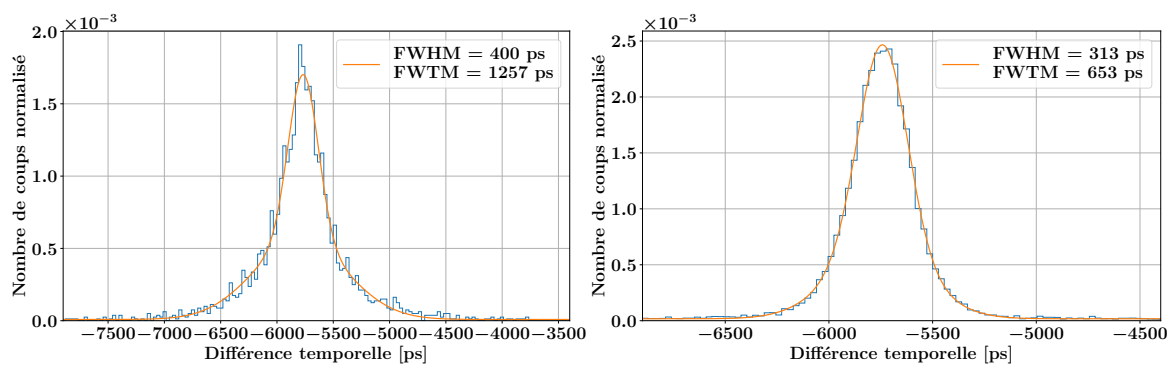


Figure 3.3 – Exemple des CTR obtenus *via* l'irradiation des modules de détection placés en coïncidence vis-à-vis d'une source de ^{60}Co . Les deux couples identiques de modules utilisés sont tout deux composés d'un cristal de PbF_2 de $1 \times 1 \times 2 \text{ cm}^3$, auquel est couplé respectivement un HPK 3050 (gauche) et un HPK 6075 (droite). Les gains des SiPM ainsi que les seuils en p.e. respectivement appliqués sont identiques. Les signaux ont été préamplifiés avec le **préamplificateur LPSC**.

La résolution temporelle est mesurée conformément à la méthode décrite en section 2.3.2. Le seuil utilisé est adapté en fonction du préamplificateur et du seuil en p.e. appliqué pour fournir la meilleure résolution temporelle possible (5% pour les **préamplificateurs LPSC**, et 50 % pour les **préamplificateur Advansid**). Les résolutions temporelles pour deux configurations différentes sont présentées à titre d'exemple sur la Figure 3.3. Cette figure souligne deux résultats distincts :

- pour une même taille de cristal, la résolution temporelle du détecteur s'améliore avec l'augmentation de la surface active du photodétecteur.
- l'utilisation d'un SiPM à grande surface active permet de supprimer les queues de distribution.

En effet, l'augmentation du nombre p.e. détectés (Tableau 3.1) a une conséquence majeure : la diminution des variations sur le temps de trajet optique du $N^{\text{ième}}$ photon optique sur lequel la mesure de temps a été effectuée ($\sigma_{t.\text{opt}_N}$), ce qui améliore *de facto* la résolution temporelle mesurée. De plus, une diminution de $\sigma_{t.\text{opt}_N}$ implique la création d'un signal dont la forme est plus reproductible, ce qui améliore l'efficacité de la correction du *Time Walk* du signal, améliorant encore la résolution temporelle. La diminution de $\sigma_{t.\text{opt}_N}$ augmente également la probabilité que le(s) premier(s) photon(s) composant le signal du SiPM ai(en)t été détecté(s) sans subir de diffusions dans le cristal, ce qui supprime les queues de distribution, lorsque la mesure est faite à $N = 1$ ($\sigma_{t.\text{opt}_1}$). Le *jitter* sur le signal est du même ordre de grandeur pour les deux résultats présentés, le nombre de p.e. venant plus ou moins compenser l'amplitude moindre le temps de montée plus élevé du signal en sortie du HPK 6075 (Tableau 2.2), et n'affecte donc pas outre mesure la résolution temporelle.

Type de SiPM	Dimension du cristal [cm ³]	Estimation de la médiane [nb p.e.]	Résolution temporelle [ps FWHM]	
			Préamplificateur LPSC	Préamplificateur Advansid
HPK 3050	1×1×1	3.9	388 ± 4	591 ± 16
HPK 3075		4	394 ± 4	499 ± 27
HPK 6075		6.2	285 ± 1	×
HPK 3050	1×1×2	3.9	400 ± 4	×
HPK 6075		6.3	313 ± 1	×

Table 3.1 – Tableau récapitulatif des résolutions temporelles et des médianes du nombre de p.e. détectés obtenues lors de la caractérisation des différents systèmes de détection.

Le Tableau 3.1 compare à gain égal de SiPM et à un seuil à 3.5 p.e. les résolutions temporelles des principaux modules de détection caractérisés. Celles obtenues avec le **pré-amplificateur Advansid** sont bien moindres, comparées à celles obtenues avec le **pré-amplificateur LPSC**, phénomène majoritairement explicable par la différence de performances entre ces deux électroniques de lecture. Les FWHM des systèmes de détection composés de cristaux de PbF_2 de 2 cm^3 ne sont que légèrement supérieures aux FWHM mesurées avec des cristaux de 1 cm^3 , montrant que la légère augmentation du temps de trajet des photons optiques affecte peu la résolution temporelle, à nombre de p.e. détectés identiques.

La Figure 3.4 présente la résolution temporelle de deux cristaux de PbF_2 de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ couplés respectivement à un HPK 3075 (gauche) et à un HPK 6075 (droite) en fonction de la surtension des SiPM et pour plusieurs seuils en p.e. appliqués.

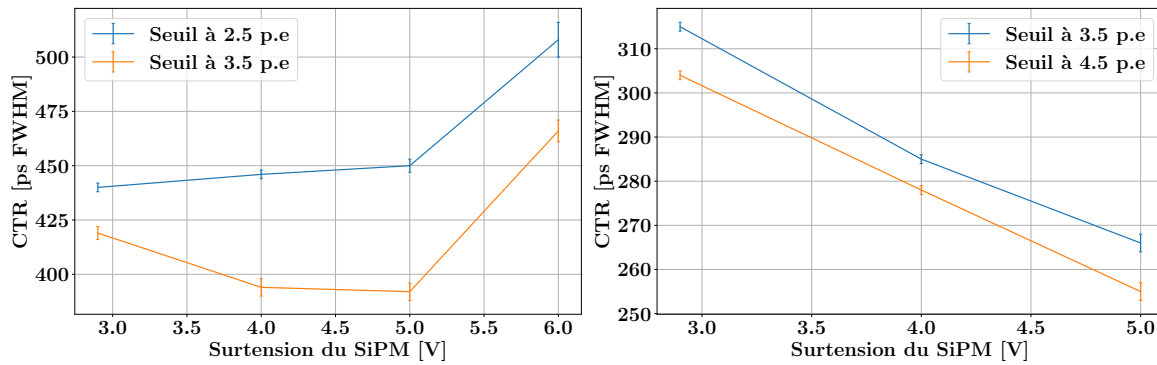


Figure 3.4 – Résolution temporelle en coïncidence de deux PbF_2 de 1 cm^3 couplés respectivement à un HPK 3075 (gauche) et à un HPK 6075 (droite) et préamplifiés par le **préamplificateur LPSC**.

Une augmentation du seuil en p.e. améliore la résolution temporelle, quel que soit le SiPM utilisé, même si cela est au détriment de l'efficacité de détection du module de détection.

La Figure 3.4 montre qu'une augmentation de la surtension du SiPM à seuil égal ne se traduit pas forcément par une amélioration de la résolution temporelle du SiPM. En effet, augmenter la surtension augmente le DCR, et notamment les déformations de la ligne de base induite par ce dernier qui viennent dégrader la précision de la mesure à 5% du signal. L'impact du bruit de comptage sur la mesure de temps dépend : (i) du nombre de p.e. détectés et (ii) de la durée de l'impulsion générée par le DC. En effet, plus le signal généré par le γ a une amplitude élevée relativement à l'amplitude du DC, moins la déformation induite par le DC ne perturbe la mesure de temps. De même, plus l'impulsion liée au DC est courte, plus sa probabilité d'influer sur la mesure de temps est faible. On constate que le DC impacte moins les signaux en sortie d'un HPK 6075, où la médiane de 6.2 photons

compense le signal généré plus long (Figure 2.17). En conséquence, l'amélioration du gain, de la PDE et de la SPTR intrinsèque du SiPM compense l'augmentation du DCR des HPK 6075, *a contrario* des HPK 3075. À noter que l'application d'un filtre passe haut permettrait de diminuer l'impact du DC, en accélérant le retour du signal à la ligne de base.

3.3 Caractérisation du cristal de PbF₂ par simulation Monte Carlo

Des simulations Monte Carlo (section 2.5.2) ont été réalisées dans le but d'étudier les performances intrinsèques du cristal et de définir le meilleur compromis sur le cristal et le SiPM à utiliser. On n'applique dans cette section, en sortie des données issues des simulations, que la réponse de SiPM alimentés à leur surtension de référence et préamplifiés par le préamplificateur LPSC.

3.3.1 Validation des simulations Monte Carlo

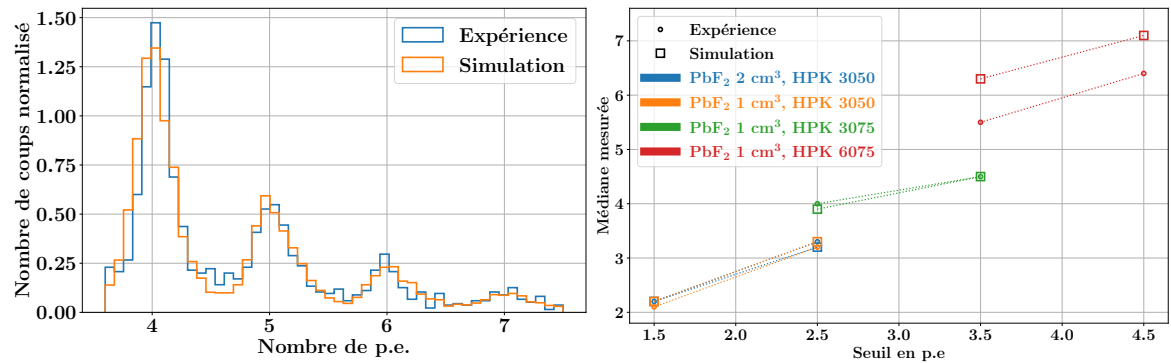


Figure 3.5 – Gauche : Comparaison du spectre en p.e. détectés expérimental avec ceux obtenus par la simulation décrite au Chapitre 2. Le détecteur présenté ici est un HPK 3075 couplé à un cristal de PbF₂ de 1×1×1 cm³. Droite : Nombre de p.e. détectés médians obtenus expérimentalement (cercle) et par simulation (carré) pour chacun des pixels de détection caractérisés. Seules les surtensions de référence seront utilisées pour chaque SiPM. Les erreurs statistiques liées à la simulation sont négligées. Les erreurs statistiques calculées sur la médiane expérimentale sont de l'ordre du pourcent et ne sont donc pas indiquées sur le graphique.

Résolution spectroscopique du détecteur. La Figure 3.5 gauche compare les distributions en p.e. obtenus expérimentalement à celle obtenue par simulation (section 2.5.2). L'amplitude et la largeur des différents pics correspondant à un nombre de p.e. fixé sont

équivalentes pour les deux distributions présentées. De plus, la Figure 3.5 droite montre que les médianes sur le nombre de p.e. détectés concordent avec l'expérience. Hélas, les médianes du nombre de p.e. détectés mesurées pour des HPK 6075, compte tenu de la calibration en p.e. imparfaite, souffrent d'erreurs systématiques et les valeurs présentées ne peuvent être comparées que qualitativement.

Résolution temporelle du détecteur. La Figure 3.6 récapitule les différentes résolutions temporelles obtenues expérimentalement. Elles sont comparées à celles fournies par la méthode de simulation utilisée.

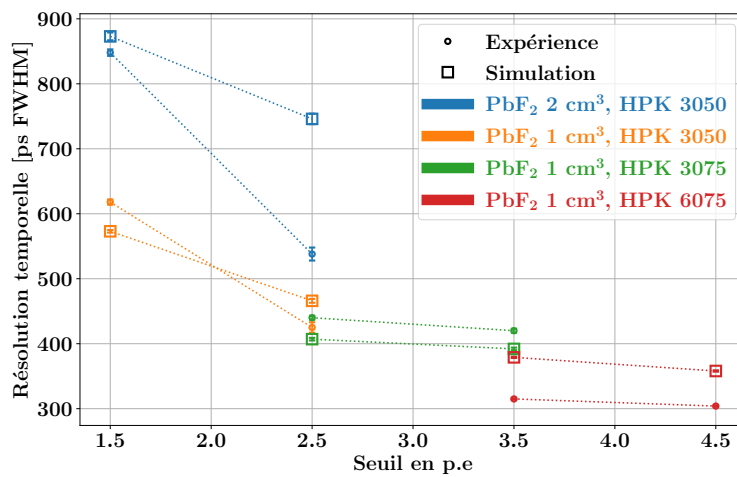


Figure 3.6 – Résolutions temporelles obtenues expérimentalement (cercle), et par simulation (carré) pour chacun des pixels de détection caractérisés.

Pour des cristaux symétriques, de 1 cm³, la simulation fournit des résultats proches de l'expérience à 10-15%. Pour le cristal asymétrique de 2 cm³, les résultats entre expérience et simulation sont nettement différents, mettant en exergue le fait que les trajets optiques au sein du cristal ne sont pas parfaitement simulés, et que les différences ont tendance à s'amplifier avec l'augmentation de l'asymétrie du cristal.

En conclusion, la simulation paraît suffisamment fiable pour pouvoir être extrapolée à la détection de PG.

3.3.2 Comportement du détecteur lors de la détection de PG

Les simulations du détecteur γ développées sont utilisées pour caractériser le module de détection lors de la détection de PG (Figure 3.7).

Une source isotrope de PG irradie en coïncidence deux modules de détection de γ placés

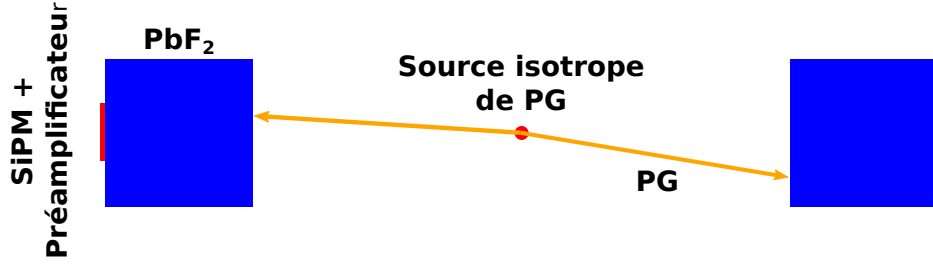


Figure 3.7 – Schéma de la simulation réalisée pour estimer les performances du module de détection lors de la détection de PG.

à 15 cm de la source. Le cristal de PbF_2 est simulé avec un volume de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$. Ce cristal est couplé soit à un HPK 3075, soit à un HPK 6075. Le seuil en p.e. (6.5 pour le HPK 3075 et 7.5 pour le HPK 6075) est défini de manière à respecter le cahier des charges du détecteur γ en termes de DCR, soit $\sim 1 \text{ Hz}$.

Caractérisation du cristal de PbF_2

La simulation est d'abord utilisée pour caractériser de manière indépendante le cristal Cherenkov.

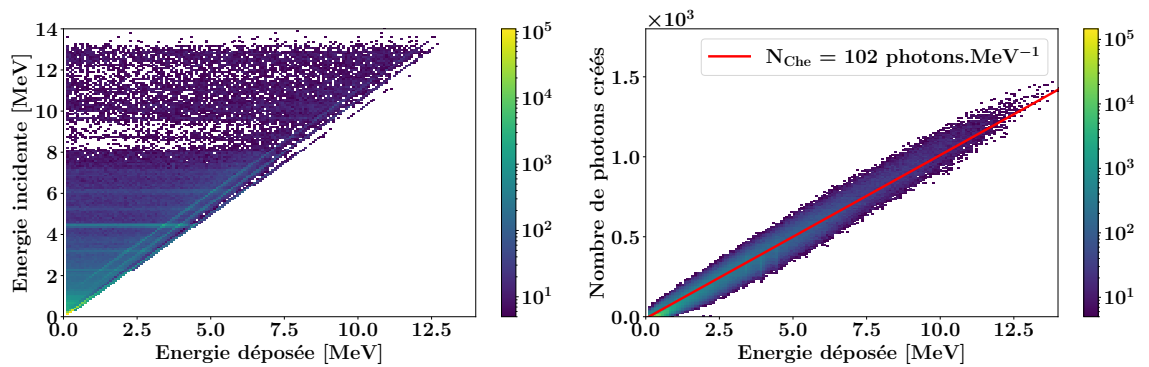


Figure 3.8 – Gauche : Énergie incidente du PG en fonction de l'énergie déposée dans le cristal par le γ . Droite : Nombre de photons Cherenkov N_{che} créés en fonction de l'énergie déposée par la particule au sein du cristal. Le nuage de point est ajusté à l'aide d'une fonction affine qui permet de donner une estimation du nombre de photons Cherenkov générés par MeV d'énergie déposée.

La Figure 3.8 renforce les résultats démontrés en section 3.2.1 : une faible corrélation entre énergie incidente et déposée par le PG, dûe au volume du cristal de détection. On constate également qu'une part non négligeable de ces PG interagissent par création de paires (présence de ligne de simple et double échappement).

La Figure 3.8 droite révèle que le nombre de photons Cherenkov produits lors de l'interaction d'un γ est étroitement corrélé à l'énergie déposée dans le cristal. En effet, l'Equation 1.4.9 montre que le nombre de photons créés est proportionnel au parcours de la particule chargée au sein du module de détection. Un ajustement linéaire de ces données permet d'estimer le rendement lumineux d'un tel cristal, qui est de ~ 100 photons Cherenkov par MeV d'énergie déposée. A noter que l'ajustement réalisé, supposé linéaire, surestime le nombre de photons Cherenkov produits lors de l'interaction de γ d'énergie inférieure au MeV.

Réponse en énergie des modules de détection

La Figure 3.9 présente les résolutions spectroscopiques des différents modules de détection simulés. Les spectres ont été calibrés en termes de nombre de p.e.

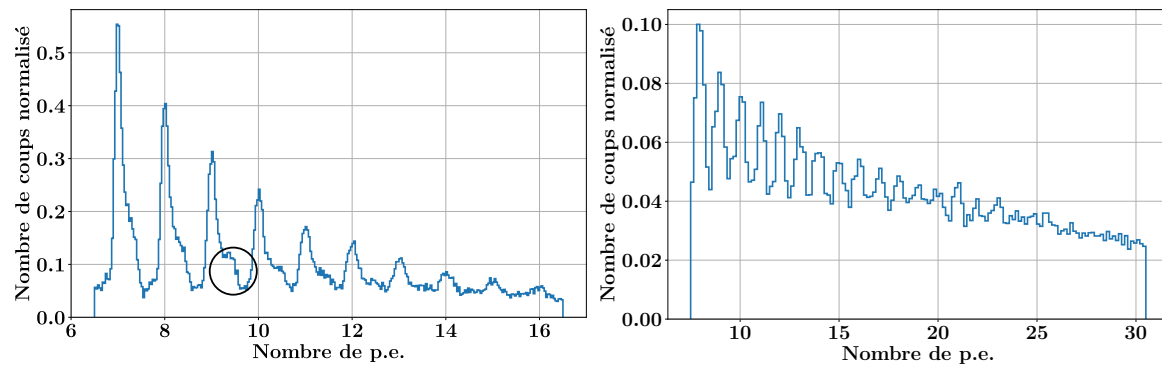


Figure 3.9 – Réponse spectroscopique simulée du PbF_2 couplé au HPK 3075 (gauche) et HPK 6075 (droite) lors de la détection de PG. L'une des secondes composantes générées par la méthode de calcul d'intégrale est entourée en noire.

Les médianes du nombre de p.e. détectés sont bien supérieures à celles présentées en Figure 3.2 gauche, avec :

- ~ 11 p.e. (Figure 3.9 gauche) contre ~ 3 p.e. pour un seuil de 2.5 p.e.
- ~ 22 p.e. (Figure 3.9 droite) contre ~ 6 p.e. avec un seuil à 3.5 p.e.

Le nombre de photons Cherenkov créés est bien supérieur lors de la détection des PG, comparé à celle des γ de 1.25 MeV issus du ^{60}Co , du fait de l'augmentation de l'énergie moyenne des électrons secondaires avec l'accroissement de l'énergie des γ incidents. On constate également, au sein de la distribution de gauche, que chaque pic en p.e. possède une seconde composante en bordure de celui-ci. Une de ces composantes est entourée en noire à titre d'exemple. Elle est générée par les photons optiques qui ont subi plusieurs réflexions au sein du cristal avant d'être détectés par le SiPM. Cela dégrade le temps de

montée de ces signaux spécifiques, et élargit en conséquence la fenêtre du signal généré à intégrer, provoquant une asymétrie sur l'intégrale moyenne mesurée.

Résolution temporelle des modules de détection

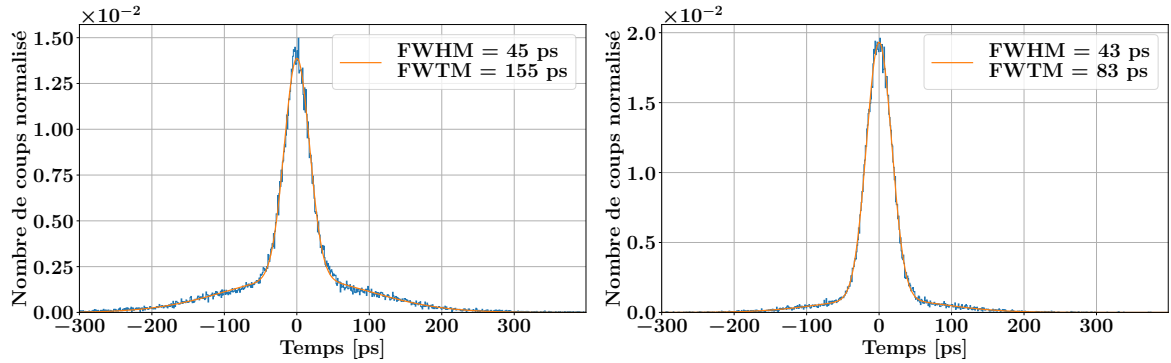


Figure 3.10 – CTR au premier photon entre deux couples de modules de détection : un cristal de PbF_2 de 1 cm^3 couplé à un HPK 3075 (gauche) et un cristal de PbF_2 de 1 cm^3 couplé à un HPK 6075 (droite) lors de la détection de PG. Les distributions ont été ajustées au moyen d’une fonction double gaussienne.

Résolution temporelle au premier photon. La Figure 3.10 présente la résolution temporelle mesurée lors de l’arrivée du premier photon au SiPM en coïncidence entre deux modules de détection identiques, et indépendamment de tout système d’électronique. Ces valeurs sont à interpréter comme les bornes inférieures sur la résolution temporelle mesurable pour de tels modules de détection.

Les DTR mesurées, de $\sim 30 \text{ ps}$ FWHM, sont très faibles vis-à-vis des valeurs présentées dans le Tableau 3.1. L’augmentation du nombre de p.e. réduit suffisamment $\sigma_{t,\text{opt}1}$ pour que ce paramètre ne soit plus le facteur limitant dans le cadre de la détection de PG. Cette augmentation réduit aussi, comme attendue, les queues des distributions (Section 3.2.2).

Résolution temporelle réaliste. La Figure 3.11 présente les CTR réalistes simulées pour les deux détecteurs étudiés dans cette section.

Les DTR mesurées, respectivement 207 ps FWHM et 150 ps FWHM pour un cristal de PbF_2 couplé à un HPK 3075 et 6075 sont en accord avec le cahier des charges du projet qui vise 235 ps FWHM. La différence entre ces deux DTR est encore une fois imputable à la différence sur le nombre de photons détectés. Le début du signal, sur lequel est réalisée la mesure de temps, est composé en des proportions différentes des M photons optiques les

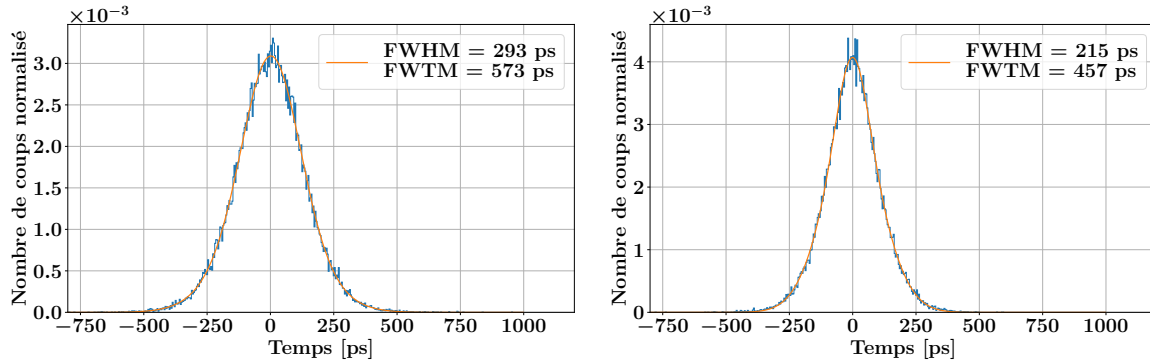


Figure 3.11 – Résolution temporelle réaliste en coïncidence de deux couples de modules de détection : un cristal de PbF_2 de 1 cm^3 couplé à un HPK 3075 (gauche) et un cristal de PbF_2 de 1 cm^3 couplé à un HPK 6075 (droite) lors de la détection de PG. Les distributions ont été ajustées au moyen d'une fonction double gaussienne.

plus prompts. M est typiquement de l'ordre de 1 pour un cristal de PbF_2 de 1 cm^3 couplé un HPK 3075, et augmente avec le nombre de p.e. détectés. M influe sur la $\text{SPTR}_{\text{intrinsèque}}$ du SiPM, en $\sim \sqrt{M}$ (GUNDACKER et al., 2013). C'est cet effet-là qui définit majoritairement la résolution temporelle, vu que σ_{ji} (*jitter* du signal) et $\sigma_{t.\text{opt}1}$ (Figure 3.11), sont négligeables dans les deux cas.

3.3.3 Amélioration des performances du module de détection

Cette section présente les potentielles améliorations réalisables sur le module de détection développé dans le cadre de ma thèse et du projet TIARA. Les performances ciblées du système de détection ont été définies au travers de l'analyse de données présentée au cours de ce chapitre.

Réduction du Dark Count Rate

Pour réduire le DCR, il y a concrètement deux manières de procéder. La première est de suffisamment refroidir le détecteur (au moins d'une cinquantaine de degrés) afin d'éliminer le bruit de comptage thermiquement généré, ce qui n'est pas en accord avec l'utilisation des détecteurs PG dans le cadre du projet TIARA. La seconde méthode consiste à augmenter le seuil en p.e. En effet, le DCR diminue de ~ 1 ordre de grandeur à chaque augmentation du seuil de 1 p.e. (Figure 2.9), au détriment de l'efficacité de détection du module. En effet, cette dernière diminue avec l'augmentation du seuil en p.e. La diminution est drastique lorsque le nombre de p.e. détectés est proche du seuil imposé. On ne peut donc appliquer cette méthode que dans le cas où le nombre de photons optiques détectés est bien au delà du seuil utilisé,

pour éliminer le DC tout en conservant au maximum une efficacité de détection acceptable. On propose donc d'augmenter la surface de détection liée au SiPM, pour ensuite évaluer en fonction de la coupure réalisée en p.e. les différents paramètres d'intérêt du module de détection. Il est ici proposé de rajouter des SiPM pour couvrir au mieux la surface des PbF₂ utilisés.

Coïncidence entre plusieurs SiPM. Une première méthode pour réduire le DCR est de ne déclencher que lorsque plusieurs SiPM couplés à un même cristal détectent un nombre de photons supérieur au seuil imposé sur chacun des SiPM. Cela réduit drastiquement la valeur du seuil en p.e. à appliquer par SiPM, car il est rapidement très peu probable de déclencher aléatoirement sur plusieurs SiPM sur une échelle de temps de la dizaine de nanosecondes. Cependant, une augmentation du seuil en p.e. de manière conjointe sur N SiPM a probablement pour conséquence de réduire l'efficacité de détection du système. Cette méthode complexifie aussi l'électronique d'acquisition, en multipliant *a minima* par N le nombre de voies de lecture, et en obligeant à agrandir la taille de la carte de préamplification placée en aval du module, vu que chacun des N SiPM doit avoir son propre circuit électronique de préamplification.

Pour estimer le DCR en fonction du nombre de SiPM, on utilise les valeurs de DCR mesurées en fonction du SiPM et de la tension d'alimentation de celui-ci, présenté au Chapitre 2. Il sera présenté ici uniquement les résultats impliquant les HPK 6075 à la surtension nominale. On interpole sur cette courbe les valeurs de DCR mesurées pour des seuils en p.e. définis de la manière suivante (Equation 3.3.1) :

$$\text{seuil}_{\text{p.e.}} = N_{\text{p.e.}} - 0.5 \quad (3.3.1)$$

avec $N_{\text{p.e.}}$ le nombre minimum de photons optiques que l'on souhaite détecter. La Figure 3.12 gauche présente le DCR mesuré en fonction des différents seuils appliqués en p.e.

On constate qu'en échelle semi-logarithmique, le DCR décroît linéairement en fonction du seuil appliqué. Ce comportement permet d'extrapoler les valeurs de DCR mesurées à des seuils qui n'ont pas été appliqués expérimentalement. On suppose ensuite que chaque SiPM placé en coïncidence est identique. On fixe la fenêtre de coïncidence entre les N SiPM à 5 ns, valeur qui est au-delà du temps moyen de trajet optique + $4 \sigma_{\text{t.opt.}}$. On utilise ensuite

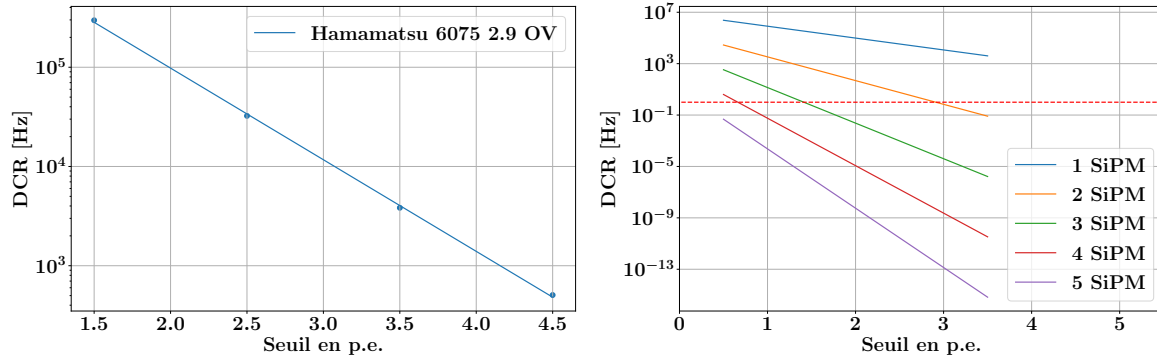


Figure 3.12 – Gauche : DCR mesuré en fonction des seuils en p.e. pour un Hamamatsu 6075 alimenté à la surtension de référence. Droite : DCR en coïncidence mesuré en fonction du seuil et en fonction du nombre de SiPM. Le seuil en p.e. présenté sur le graphe correspond au seuil qui a été appliqué sur les N SiPM en coïncidence. La ligne en pointillé rouge représente la valeur de DCR définie dans le cahier des charges du projet TIARA.

l'Equation 3.3.2, qui détermine le nombre d'évènements en coïncidence entre N détecteurs à une fenêtre de coïncidence fixée :

$$DCR_{\text{coinc}} = (2\tau)^{N-1} \prod_{i=1}^N (DCR|_{\text{seuil}_{\text{p.e.}}})_i \quad (3.3.2)$$

avec DCR_{coinc} le DCR en coïncidence mesuré, DCR le DCR d'un seul SiPM, N le nombre de SiPM en coïncidence et 2τ la largeur de la fenêtre de coïncidence temporelle. Dans le cas présent, tous les SiPM supposés identiques sont réglés au même seuil.

On constate, de part l'analyse de la Figure 3.12 droite, que le DCR diminue drastiquement à chaque nouveau SiPM ajouté en coïncidence. Au-delà de deux SiPM en coïncidence, le seuil à appliquer est de 1.5 p.e. et la simple coïncidence entre 4 SiPM réduit efficacement le DCR à une valeur inférieure au Hz.

Somme des signaux des SiPM. Une autre manière de procéder est de déclencher l'acquisition sur la somme de signaux générés par N SiPM. Dans ce cas de figure, le DCR total est calculé comme étant la somme des DCR de chacun des N SiPM.

On constate sur la Figure 3.13, que le seuil à appliquer pour obtenir 1 Hz de DCR sur un SiPM ou sur quatre est quasiment identique. En effet, ce seuil est de 7.5 p.e. pour un SiPM, contre 8.5 p.e. pour quatre SiPM. Le DCR n'est donc pas réduit à proprement parler par la réalisation de la somme des signaux des N SiPM, mais permet d'appliquer un seuil en p.e. quasiment identique à celui à appliquer pour un seul SiPM couplé au cristal tout

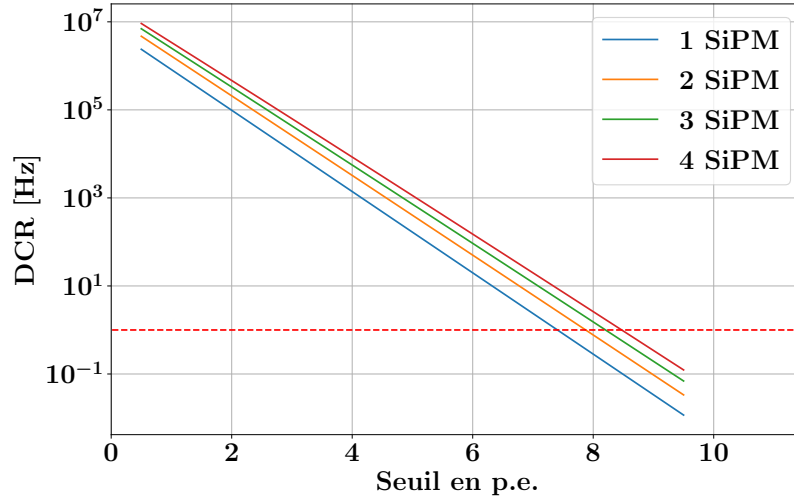


Figure 3.13 – DCR en coïncidence mesuré en fonction du seuil et en fonction du nombre de SiPM. Le seuil en p.e. est appliqué sur la somme du nombre de p.e. générés par N SiPM. La ligne en pointillé rouge représente la valeur de DCR définie dans le cahier des charges du projet TIARA.

en augmentant, de manière significative, l'efficacité de détection. Bien que la somme des signaux générés par les SiPM permette d'éviter l'ajout de voies à l'électronique de lecture, elle nécessite de combiner les réponses des SiPM en amont, avec toutes les conséquences que cela peut impliquer sur la forme du signal, et donc de la résolution temporelle du bloc de SiPM et de son électronique de lecture.

Amélioration du pixel de détection

Les performances du module de détection composé du cristal PbF_2 de 1 cm^3 couplé à un HPK 6075 sont présentées dans Tableau 3.2, et comparées à celles attendues vis-à-vis du cahier des charges de TIARA. La résolution temporelle du module de détection est excellente, mais l'efficacité de détection du module est nettement insuffisante vis-à-vis du cahier des charges de TIARA qui impose la détection par le système TIARA de $\sim 0.5\%$ des PG générés. La coupure en énergie réalisée, bien qu'élevée, est acceptable car elle rejette les γ dont l'émission n'est pas corrélée au faisceau de protons (511 keV, raie du Bore) et ne rejette pas la majeure partie des PG d'intérêts, d'énergie supérieure à 2 MeV.

L'amélioration de l'efficacité de détection du pixel nécessite une augmentation conjointe du volume de détection (augmentation des interactions des PG) et de la surface active du système de photo détecteur utilisé (augmentation du nombre de p.e. par PG détectés). Pour cela, il a été réalisé des simulations qui optimisent la géométrie du cristal de détection afin de répondre au mieux à cette contrainte du cahier des charges du projet. Les résultats seront présentés pour une somme de signaux provenant de quatre HPK 6075 alimentés à

la surtension de référence et couplés à un cristal cubique de volume variable. La coupure sera appliquée sur la somme des signaux des 4 SiPM. Elle sera de 8.5 p.e. pour garantir un DCR en dessous du Hz. La DTR réaliste ne sera pas présentée, car son estimation implique l'utilisation des signaux réels fournis par le montage des SiPM, et un tel montage n'a pas été réalisé dans le cadre de ma thèse. On présentera, en contrepartie, $\sigma_{t,opt1}$, pour au moins estimer l'impact de la variation du temps de trajet du premier photon sur la résolution temporelle avec l'évolution du volume du cristal.

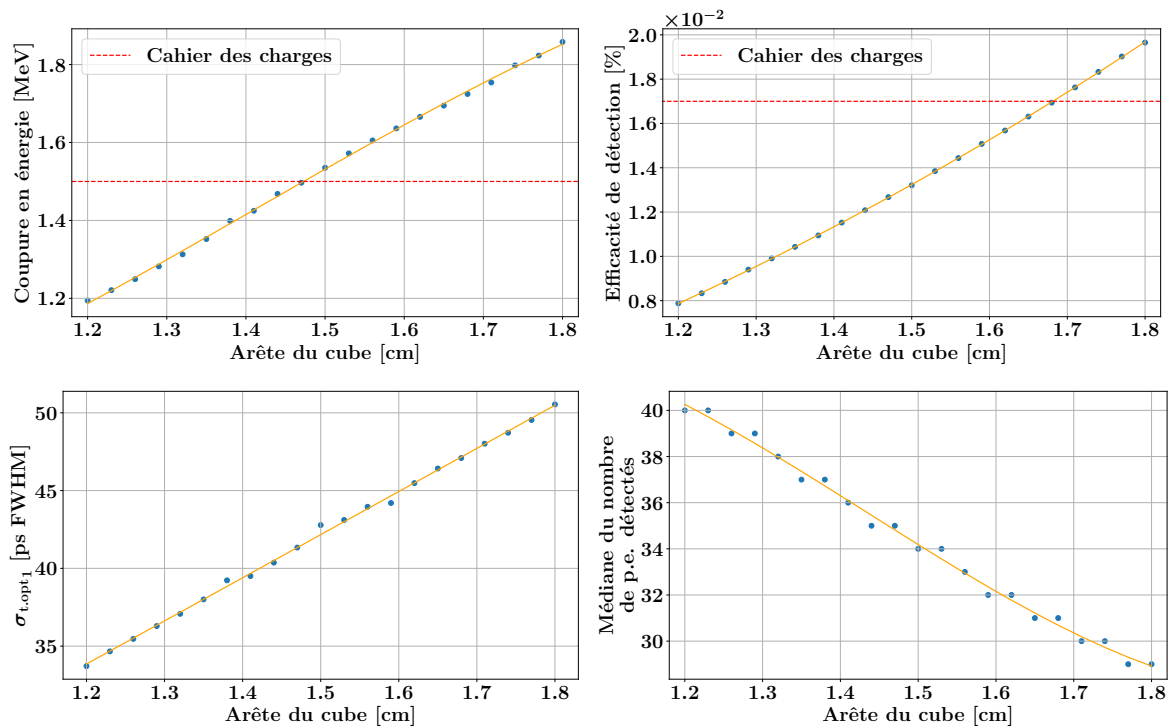


Figure 3.14 – Coupure en énergie (haut gauche), efficacité de détection (haut droite), $\sigma_{t,opt1}$ (bas gauche) et médiane sur le nombre de p.e. détectés (bas droite) en fonction de la longueur de l'arête d'un cristal de PbF_2 . La surface de détection liée aux SiPM a été fixée à $1.2 \times 1.2 \text{ cm}^2$. Les données obtenues ont été lissées au moyen d'un modèle polynomial d'ordre 3. L'efficacité de détection est estimé par détecteur, et suppose que ce dernier est placé à 15 cm d'une source ponctuelle de PG. La médiane est calculée à partir des valeurs exactes sur le nombre de p.e. déterminées par la simulation et ne peut fournir en conséquence que des valeurs entières.

Les simulations, en fonction du volume du cristal (Figure 3.14), montrent qu'après la coupure en p.e., le seuil en énergie et la variation sur le temps de transit du premier p.e. se dégradent avec la diminution du nombre de p.e. détectés. En effet, à surface active du SiPM constante, le temps de trajet et l'absorption des photons optique dans le cristal augmentent

	Cahier des charges	Module 1	Module 2
Dimension du PbF₂ [cm³]	×	1×1×1	1.7×1.7×1.7
Type de SiPM	×	HPK 6075	4 HPK 6075
DTR [ps FWHM]	<235	150	×
$\sigma_{t.opt_1}$ [ps FWHM]	×	30	50
DCR	<Hz	<Hz	<Hz
Eff.Det [%]	>0.017	0.004	0.017
Coupure [MeV]	<1.5	1.9	1.75
Nb médian de p.e.	×	22	30

Table 3.2 – Récapitulatif des performances des modules de détection simulés et comparaison avec les performances attendues définies par le cahier des charges du projet. L’efficacité de détection (Eff.det) de 0.5% stipulée pour une trentaine de détecteurs a été ramenée à une efficacité de détection moyenne par détecteur. Les valeurs qui ne sont pas stipulées dans le cahier des charges du projet ou qui n’ont pas pu être déterminées sont remplacées par ×.

avec l’accroissement du volume du cristal de détection, diminuant le nombre de p.e. moyen détectés par PG incident. L’efficacité de détection augmente de manière significative avec l’accroissement du volume du cristal, car l’augmentation concomitante de l’angle solide de détection et de la probabilité d’interaction du PG compense largement cette diminution du nombre de p.e. détectés. A noter que l’efficacité de détection mesurée dépend beaucoup de la distance source de PG détecteur et qu’il n’est présenté ici qu’une estimation de cette dernière, dans le cas où le détecteur γ est situé à 15 cm d’une source isotrope de PG.

Il n’y a pas de dimensions du cristal de PbF₂ qui répondent aux demandes conjointes du cahier des charges à propos de la coupure en énergie et de l’efficacité de détection, même si une coupure en énergie inférieure à 2 MeV reste acceptable. Un cristal de PbF₂ cubique d’arête 1.7 cm permettrait donc de satisfaire la majorité des exigences du cahier des charges du projet. $\sigma_{t.opt_1}$ ne varie que jusqu’à 50 ps FWHM, ce qui est encore totalement négligeable vis-à-vis des performances intrinsèques du SiPM et du nombre de p.e. détectés. Un récapitulatif

des performances du module de détection "optimisé" est présenté dans le Tableau 3.2.

3.4 Conclusion

Les résultats de la caractérisation des cristaux à l'aide d'une source de ^{60}Co ont mis en évidence que, pour un cristal de PbF_2 couplé à un HPK de $3 \times 3 \text{ mm}^2$ de surface active, la résolution temporelle était définie par sa SPTR intrinsèque, mais surtout par $\sigma_{t.\text{opt}1}$, au vu du faible nombre de p.e. détectés. L'impact de ce paramètre sur la résolution temporelle du système diminue rapidement avec l'augmentation du nombre de p.e. détectés et tend à être négligeable à partir de 6-7 p.e. détectés en moyenne pour les dimensions de cristaux caractérisés. Il a également été montré que la simulation, malgré des défauts sur l'estimation des temps de trajets, compte tenu des modèles de propagation utilisés, parvenait à reproduire les résultats expérimentaux au p.e. près avec 10-15 % d'écart sur les résolutions temporelles.

Lors de la détection de PG, étant donné que l'impact de la variation du temps de trajet du premier photon optique détecté est très faible sur la résolution temporelle estimée, son estimation par simulations est probablement bien plus fiable que lors de la détection des γ issus du ^{60}Co . À noter qu'en revanche, le nombre de PG générés et le spectre en énergie de ces derniers, varient sensiblement d'une version de GEANT4 à une autre, ce qui peut générer une différence entre le nombre médian de p.e. estimé et réellement mesuré.

Les simulations ont été utilisées pour optimiser le système de détection PG à développer. Il a été prouvé qu'il est possible de créer un détecteur γ en accord avec le cahier des charges du projet. La résolution temporelle, le seuil en énergie, et le DCR répondent déjà à celui-ci, tandis qu'il semble *a priori* possible d'augmenter l'efficacité de détection, sans compromettre outre mesure la résolution temporelle. Cependant cette dernière n'a pour le moment pas été estimée pour le détecteur "optimisé", même s'il est probable que l'augmentation du nombre de p.e. détectés limite en partie l'impact de l'augmentation de la SPTR intrinsèque du montage de SiPM envisagé (4 HPK 6075). De plus, les surtensions d'alimentation ont été fixées à leur valeur nominale. Le DCR n'étant plus une contrainte, cette dernière pourrait être augmentée, ce qui augmenterait le nombre de p.e. détectés et améliorerait sensiblement la SPTR intrinsèque du montage de SiPM.

Chapitre 4

Le Prompt Gamma Time Imaging : étude par simulation

Sommaire

4.1	Introduction	94
4.2	Prompt-Gamma Time Imaging (PGTI) : Développement de l'algorithme de reconstruction	94
4.2.1	Détermination de T_{proton}	96
4.2.2	Validation de la reconstruction des vertex des PG	96
4.3	Sensibilité des méthodes de PGTI à un décalage longitudinal du parcours des protons	98
4.3.1	Réponse du système de détection	98
4.3.2	Dégradation de la courbe T_{proton}	100
4.3.3	Sensibilité de la reconstruction des vertex des PG	101
4.4	Vers une information 3D sur la position du faisceau de protons : méthode de centre de gravité	107
4.4.1	Détermination du centre de gravité	107
4.4.2	Sensibilité du COG	107
4.5	Conclusion	109

4.1 Introduction

Dans ce chapitre, je vais détailler la méthode de reconstruction associée aux détecteurs développés : le Prompt Gamma Time Imaging. Je présenterai tout d'abord la validation d'une version simplifiée 1D de l'algorithme de reconstruction. Je démontrerai ensuite le potentiel des méthodes de PGTI pour détecter un décalage du parcours des protons de quelques millimètres, au travers de simulations MC, pour différentes statistiques en protons incidents et différentes résolutions temporelles, ces deux paramètres dépendant du régime d'utilisation du PGTI (section 1.4). De plus, une méthode basée sur le centre de gravité des détecteurs γ qui composeraient le système TIARA sera également abordée, dans le but d'extrapoler les performances de la reconstruction 3D par les méthodes de PGTI.

Ce chapitre de thèse reprend les résultats présentés dans l'article JACQUET et al., 2021 qui a été rédigé au cours de ma thèse. L'article figure en Annexe C

4.2 Prompt-Gamma Time Imaging (PGTI) : Développement de l'algorithme de reconstruction

La version 1D de l'algorithme de reconstruction (Equation 4.2.1) fait l'hypothèse que le faisceau de protons évolue selon l'axe x et que la diffusion des protons est négligée. T_{proton} devient donc seulement une fonction du vertex du PG le long de l'axe du faisceau (x_v) et de la position d'interaction du proton dans le moniteur faisceau le long de l'axe du faisceau (x_m). Cette équation, avec ces approximations, ne possède qu'une seule inconnue : x_v , la position d'émission (le vertex) du PG sur l'axe du faisceau.

$$TOF - \frac{\sqrt{(x_d - x_v)^2 + y_d^2 + z_d^2}}{c} - T_{proton}(x_v, x_m) = 0 \quad (4.2.1)$$

x_v peut ensuite être déterminé par recherche dichotomique de zéros de l'Equation 4.2.1. Bien que le temps de trajet du PG, T_{PG} puisse être déterminé de manière analytique avec de simples considérations géométriques, la détermination du temps de trajet des protons, $T_{proton}(x_v, x_m)$, nommé T_{proton} par la suite, est géométrie dépendante. Ce paramètre doit être déterminé en amont de l'irradiation : au travers de simulations Monte Carlo ou au travers de la résolution de l'équation de Bethe-Bloch. On utilisera ici une simulation MC afin de construire, pour une géométrie spécifique, une "courbe de T_{proton} ", qui représente

les temps de propagation moyens des protons en fonction de leurs profondeurs moyennes de pénétration.

Simulation pour la validation de l'algorithme de reconstruction

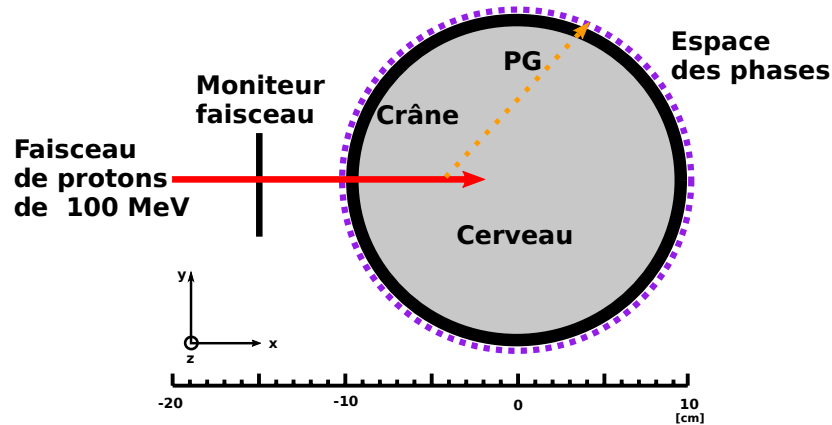


Figure 4.1 – Géométrie simulée avec GEANT4 pour valider l'algorithme de reconstruction.

Cette simulation utilise la physique décrite au Chapitre 2. Elle contient une tête sphérique de 10 cm de rayon composée d'un tissu cérébral considéré comme homogène ici. Le tissu est entouré d'une boîte crânienne de 0,7 cm d'épaisseur (Figure 4.1). L'origine du système de coordonnées est le centre du fantôme. Un faisceau de protons de 100 MeV infiniment fin placée à $(-20, 0, 0)$ cm pénètre la tête le long de l'axe x ; le parcours des protons résultant à l'intérieur de la tête est de 6.9 cm. Un moniteur de faisceau en diamant suffisamment large pour intercepter tout le faisceau après la diffusion de celui-ci a été placé en amont à $(-15, 0, 0)$ cm. On utilise pour stocker les variables d'intérêt un espace des phases, ici représenté par la surface d'une sphère englobant la géométrie simulée. Parmi les observables enregistrées, celles utilisées dans le cadre de cette étude sont :

- le type de particules
- le temps d'arrivée
- l'énergie
- le vertex
- l'énergie au vertex
- la filiation (particule primaire, secondaire ...)

Cette simulation sera appelée *simulation PGTI* au cours du manuscrit

4.2.1 Détermination de T_{proton}

La détermination de T_{proton} utilise la *simulation PGTI* à laquelle est ajoutée un *scorer* sur le modèle du *scoring mesh* de GEANT4. Il découpe la géométrie simulée en bins de 0.1 mm. Le temps d'arrivée de chaque proton incident au bin i est incrémenté de la valeur de temps enregistrée dans ce bin. La valeur ainsi obtenue au bin i est enfin moyennée par le nombre de protons qui a traversé le dit bin. Cette opération est réalisée pour tous les bins. La courbe temps-position des protons ainsi obtenue sera nommée la "courbe de T_{proton} " dans la suite du manuscrit. La courbe est réalisée avec 400 millions de protons incidents, statistique largement suffisante pour assurer sa convergence, avec une erreur maximale sur l'estimation de T_{proton} de $\sim 5 \times 10^{-5} \%$.

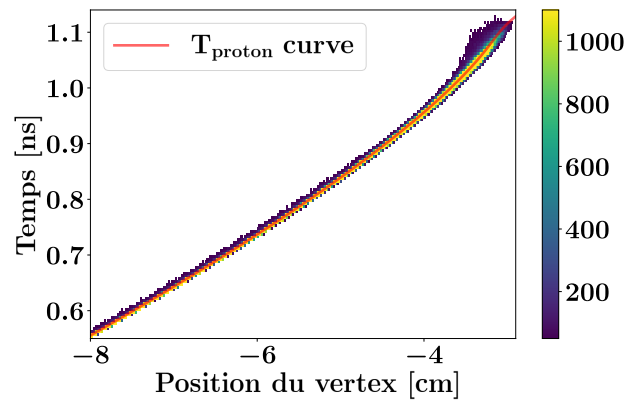


Figure 4.2 – Temps d'émission du PG enregistré dans l'espace des phases, en fonction de la pénétration du faisceau de protons à laquelle est superposé la courbe de T_{proton} simulée.

La courbe T_{proton} (en rouge) a été superposée aux vertex des PG fournis par la simulation (Figure 4.2). Elle est en accord avec la distribution des vertex des PG enregistrés dans l'espace des phases. La courbe de T_{proton} aurait donc pu être calculée à partir de la moyenne des temps aux vertex des PG fournis par la simulation à une profondeur de pénétration donnée. Cependant, (i) la vitesse de convergence de la création de la courbe serait bien plus lente, car définie par la probabilité d'émission des PG, et (ii) elle serait biaisée par les quelques raies PG où T_{decay} n'est pas négligeable (Tableau 1.3), ce qui est l'hypothèse de l'algorithme de reconstruction.

4.2.2 Validation de la reconstruction des vertex des PG

Cette validation utilise la *simulation PGTI* (section 4.2). Elle a été réalisée à haute statistique, avec 4×10^8 protons incidents. On utilise le temps enregistré dans l'espace des

phases pour résoudre l'Equation 4.2.1 et déterminer x_v . À des fins de validation, on ne sélectionnera que les particules dont les vertex peuvent être parfaitement reconstruits par l'algorithme, c'est-à-dire celles dont le temps de vol correspond strictement à la somme de $T_{\text{proton}} + T_{\text{PG}}$: Les PG non diffusés émis par un proton primaire. On appliquera également une coupure au-dessus de 2 MeV pour supprimer la raie temporelle décorrélée du $^{10}\text{B}^*$ (KOZLOVSKY et al., 2002) et les γ de 511 keV. On compare le profil des vertex reconstruits obtenu au profil des vertex fournis par l'espace des phases (Figure 4.3).

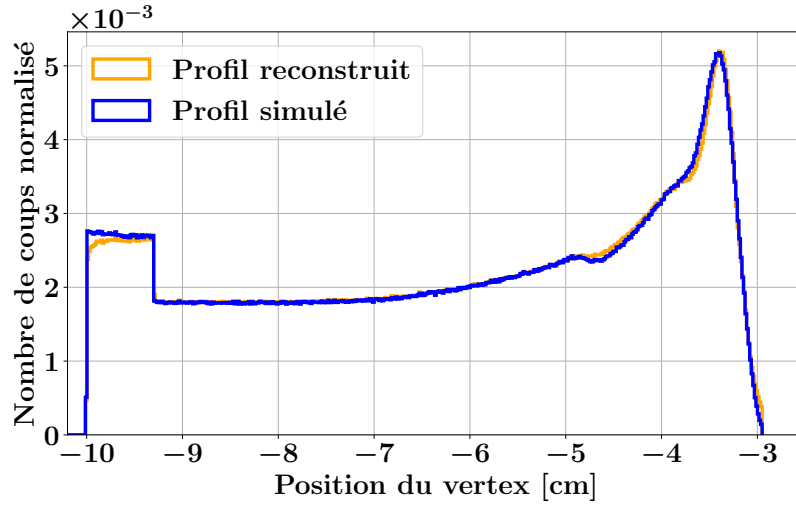


Figure 4.3 – Comparaison entre le profil des vertex des PG reconstruits par l'algorithme 1D (orange) et la distribution des vertex des PG directement issus de la simulation GEANT4 (bleu).

Les deux profils obtenus sont en adéquation, et les différences obtenues ne seront probablement plus observables avec une résolution temporelle de 235 ps FWHM, ce qui permet de valider l'algorithme de reconstruction 1D. Cependant, deux divergences principales sont observables :

- dans la région $[-10; -9.3]$ cm, correspondant à la boîte crânienne. Le taux plus faible de vertex reconstruits est lié à la réaction $^{40}\text{Ca} (p, p')^{40}\text{Ca}^*$, qui n'est pas prompt (vie moyenne de 29 ps). L'hypothèse de $T_{\text{decay}} = 0$ n'est plus valide et génère un décalage de ~ 4 mm sur la position du vertex reconstruit. Ce décalage est calculé à partir de la distance moyenne réalisée par des protons de 100 MeV en un laps de temps de 29 ps.
- dans la région $[-4; -3]$ cm ou l'on observe un décalage millimétrique entre le pic de vertex reconstruit et simulé des PG. Cet effet est principalement associé à la réaction $^{16}\text{O} (p, p')^{16}\text{O}^*$ (vie moyenne de 27 ps), dont la section efficace est maximale à la fin du parcours des protons. Les protons à cette profondeur de pénétration sont bien plus

lents, ce qui explique que le décalage engendré par 27 ps ne soit que millimétrique.

On note également la présence d’une discontinuité non-physique observable à ~ -5 cm sur les deux profils. Elle est due à un changement abrupt dans les processus de simulation physique de GEANT4 (activation du *Fermi break-up*). Cela concerne les noyaux avec $A < 17$, et ne peut avoir lieu tant que l’énergie du proton est au-dessus de 45 MeV. En dessous de cette limite, on ajoute un processus qui conduit à la création de noyaux excités d’énergie d’excitation un peu plus faible. L’effet global est une diminution du taux de production des PG de ces noyaux (VERBURG et al., 2012).

4.3 Sensibilité des méthodes de PGTI à un décalage longitudinal du parcours des protons

4.3.1 Réponse du système de détection

La *simulation PGTI* est modifiée, et les données en sortie d’espace des phases sont traitées pour fournir une réponse simplifiée du système de détection dans des conditions d’irradiation plus réaliste.

La largeur du faisceau de protons de 100 MeV est définie comme une gaussienne d’écart-type 6 mm (PIDIKITI et al., 2018), la résolution en énergie est fixée à 0.1% FWTM (FARR et al., 2018). Il est inclus dans la simulation une cavité d’air de largeur $1 \times 2 \times 2$ cm³ centrée à (-5.5 ; 0 ; 0) cm, 2.4 cm avant le pic de Bragg. Ensuite :

- l’espace des phases est réduit à trente aires de détection (pixels) de 1 cm² réparties de façon homogène sur la sphère, en laissant l’ouverture du faisceau libre. Les positions d’interaction des particules ayant traversé une des trente zones de détection sont forcées aux coordonnées du centre de la zone.
- chaque zone a une efficacité de détection intrinsèque constante de 26.6% (probabilité d’interaction d’un PG de 4.4 MeV dans un 1 cm de PbF₂).

L’efficacité de détection globale du système de détection TIARA est réduite à 0,6% (à comparer au cahier des charges de 0.5 %). Ensuite, on convolue l’énergie et le temps d’arrivée des particules détectés événement par événement avec des résolutions temporelles et en énergie réalistes vis-à-vis du système de détection considéré :

- 1 MeV (rms) a été arbitrairement adoptée, compte tenu de la petite taille du cristal et du faible rendement lumineux du processus Cherenkov.
- une CTR de 235 ps FWHM, en régime à proton unique (section 1.4.2) ;
- une CTR de 2.35 ns FWHM correspondant à un CTR réalisable de manière réaliste avec un S2C2 (section 1.4.2) (*superconducting synchrocyclotron*) (ou cyclotron (PETZOLDT

et al., 2016, WERNER et al., 2019)) à l'intensité nominale du faisceau.

La réponse des modules implémentée est globalement en accord avec les performances atteignables du système de détection mis en oeuvre. Cependant, compte tenu que l'étude a été réalisée avant le développement et la caractérisation des modules de détection développée (Chapitre 3), il s'avère que l'efficacité de détection implémentée a été largement surestimée. Cependant, les simulations présentées au Chapitre 3 ont montré qu'il était possible, en augmentant la taille des modules, d'obtenir une efficacité de détection de 0.5 %, en accord avec le cahier des charges du projet, même si la résolution temporelle réaliste de ce type de module n'a pour le moment pas été déterminée.

Il faut également préciser qu'il a été assigné la même efficacité de détection aux particules secondaires (gamma de 511 keV, protons diffusés et neutrons), ce qui sous-estime grandement le SNR sur le profil reconstruit. Une première étude sur l'efficacité de détection réaliste des modules de détections développés aux neutrons sera présentée au Chapitre 5.

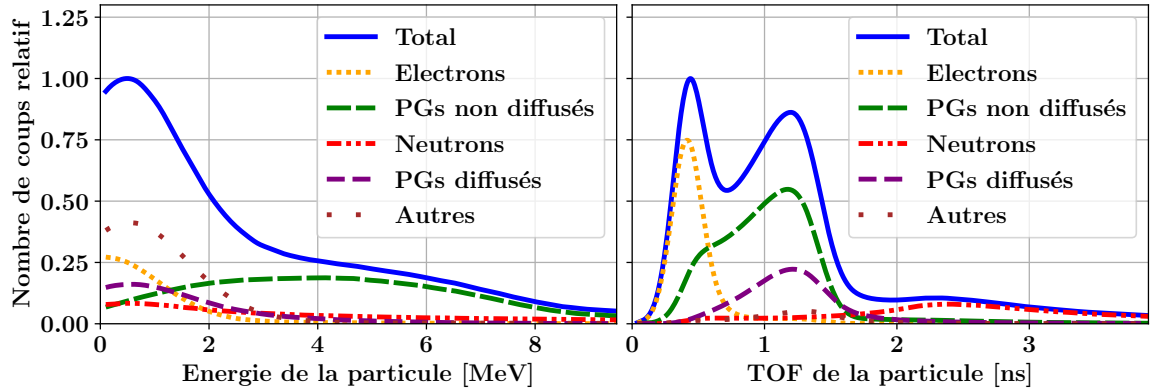


Figure 4.4 – Spectres en énergie réaliste (gauche) et spectres TOF réalistes (droite) de chaque type de particules enregistrées dans l'espace des phases. Les émissions "autres" comprennent principalement les rayons γ de 511 keV, mais aussi les PG générés par les neutrons secondaires et les protons.

La Figure 4.4 présente les différents spectres temporels et en énergie des différentes particules ayant traversé l'espace des phases. Elle permet de déterminer les différents critères de sélection à implémenter pour supprimer/réduire le pourcentage de particules secondaires détectées et non corrélées au parcours des protons :

- un critère de sélection en énergie (E_{cut}) pour supprimer les énergies incidentes inférieures à 2 MeV. Elle rejette les γ dont le temps mesuré n'est pas/est moins corrélé à son vertex (γ de 511 keV, raie du $^{10}\text{B}^*$ et une partie des γ diffusés (violet) à grand angle), en plus des électrons générés par l'ionisation de l'air par le faisceau.

- un critère de sélection en temps (T_{cut}) pour supprimer les temps mesurés supérieurs à 1.6 ns, ce qui permettrait de supprimer une majorité des neutrons détectés.

Bien que E_{cut} ait été systématiquement appliqué à l'analyse des données décrite au sein de ce chapitre, T_{cut} n'était pas toujours nécessaire car la distribution des TOF des neutrons se situe en dehors du spectre temporel des PG (en vert sur la Figure 4.4), ce qui conduit à une discrimination temporelle naturelle des neutrons.

4.3.2 Dégradation de la courbe T_{proton}

La courbe T_{proton} générée pour la validation de la reconstruction ne tient pas compte de la résolution temporelle du système de détection. Il est donc possible de mesurer des temps qui impliqueraient un vertex en dehors du domaine de définition de la courbe T_{proton} . On propose ici de dégrader cette courbe pour tenir au mieux compte des problématiques physiques associées à la reconstruction.

À résolution temporelle constante, la résolution spatiale sur le point reconstruit dépend lui de la vitesse du proton au vertex du PG émis. Plus la vitesse du proton est faible, plus la reconstruction est précise. On propose une méthode de dilatation de la courbe T_{proton} obtenue par simulation qui tienne compte de la résolution temporelle du système et de la vitesse du proton. Cette méthode, dite de "convolution corrélée", appliquée à un seul point de coordonnées $(x_i; T_{\text{proton}_i})$ au bin $i : T_{\text{proton}_i}$, est illustré en Figure 4.5 gauche. T_{proton_i} est analytiquement convoluée avec une gaussienne d'écart-type σ_t associée à la résolution temporelle du système. x_i est convoluée avec une gaussienne d'écart-type $\sigma_t \times v_i$ avec v_i la vitesse moyenne des protons à la position x_i . On considère ici que la vitesse du proton est constante à l'échelle des variations d'énergie du faisceau de protons sur le pas de 0.1 mm. Les deux gaussiennes sont discrétisées ensuite en fonction de leurs Z-scores associés ($\frac{x-\mu}{\sigma}$), compris entre [-4 et 4]. Ensuite, les Z-scores identiques sur chaque gaussienne sont associés : par exemple, l'abscisse $x_i + Z_{ij} \times \sigma_t \times v_i$ est associée à l'ordonnée $T_{\text{proton}_i} + Z_{ij} \times \sigma_t$, avec j une des indices du tableau des Z-scores obtenu pour les deux gaussiennes. L'ensemble des points générés par les deux gaussiennes ainsi associée crée la droite rouge qui représente les combinaisons possibles temps-position pour la résolution temporelle appliquée. À chaque point de la droite générée est associé le tableau de Z-scores correspondant, représentant la pondération associée à cette dernière.

La méthode précédente est appliquée aux N points de la courbe de T_{proton} , ce qui crée donc N droites. Ces N droites sont ensuite sommées en tenant compte de leurs pondérations respectives par leurs Z-scores associés. La Figure 4.5 droite révèle que la méthode décrite

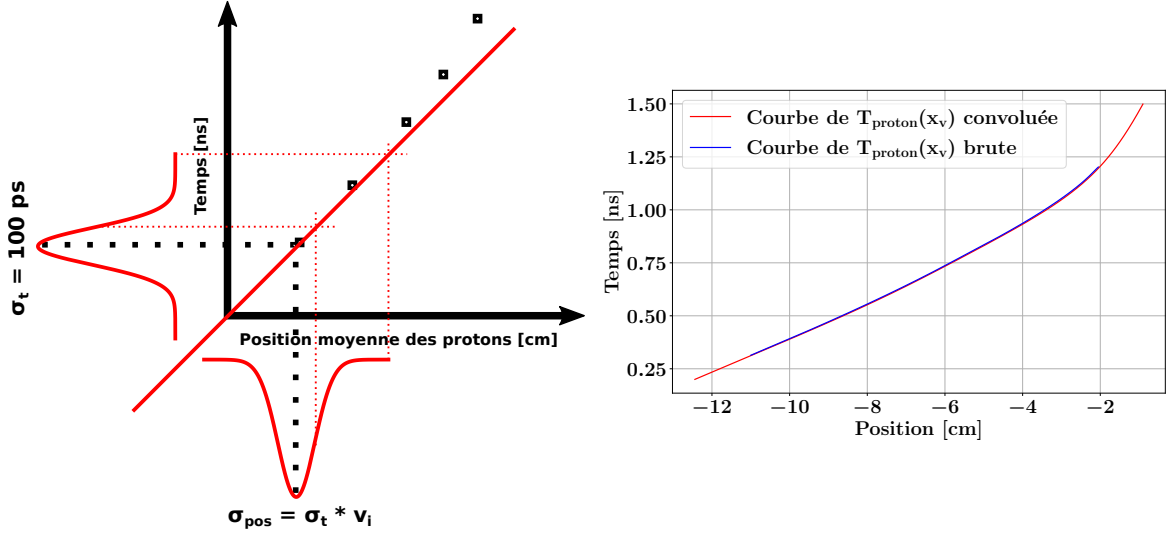


Figure 4.5 – Gauche : schéma récapitulant la méthode de convolution corrélée, appliquée à un seul point de la courbe T_{proton} , de coordonnées $(x_i; T_{\text{proton}_i})$. Droite : comparaison des courbes de T_{proton} brute (bleu) et convoluée avec une résolution temporelle de 235 ps FWHM (rouge).

permet bien de dilater la courbe de T_{proton} , même si cette dilatation ne représente qu’un artefact mathématique pour permettre la reconstruction des vertex au-delà du pic de Bragg.

4.3.3 Sensibilité de la reconstruction des vertex des PG

On ajoute à la largeur de la cavité d’air une valeur d_i , allant 0 à 0.5 cm, avec i correspondant au décalage en millimètre implémenté, ce qui représente donc six différentes largeurs de cavité d’air. La largeur définissant la *géométrie de référence* est associée à la valeur d_0 , représentant une cavité d’air de 1 cm de large. d_i est utilisé pour générer un décalage longitudinal du parcours des protons et étudier en conséquence la sensibilité longitudinale de la méthode de reconstruction. Elle a été étudiée en fonction de la statistique en protons incidents (10^7 , 10^8 ou 10^9 protons) et en fonction de la CTR simulée (235 ps FWHM pour le régime à proton unique et 2.35 ns FWHM pour le régime à intensité nominale).

Construction du profil. La construction de ce profil passe par deux étapes successives :

- génération et dégradation de la courbe de T_{proton} avec les deux résolutions temporelles considérées.
- reconstruction à partir des données en temps et en position réaliste.

On construit ensuite, pour chacune des statistiques investiguées, les profils de vertex de PG suivants :

- Un *profil de référence*, pour chaque CTR, avec toute la statistique en proton disponible (1.5×10^9 protons incidents) pour assurer la convergence de ce dernier.
- un profil généré à la statistique et la CTR étudiée.

Il est à noter que pour limiter encore plus les variations possibles sur le *profil de référence*, les convolutions, en temps et en énergie, ont été réalisées de manière analytique.

Profils de vertex des PG réalistes

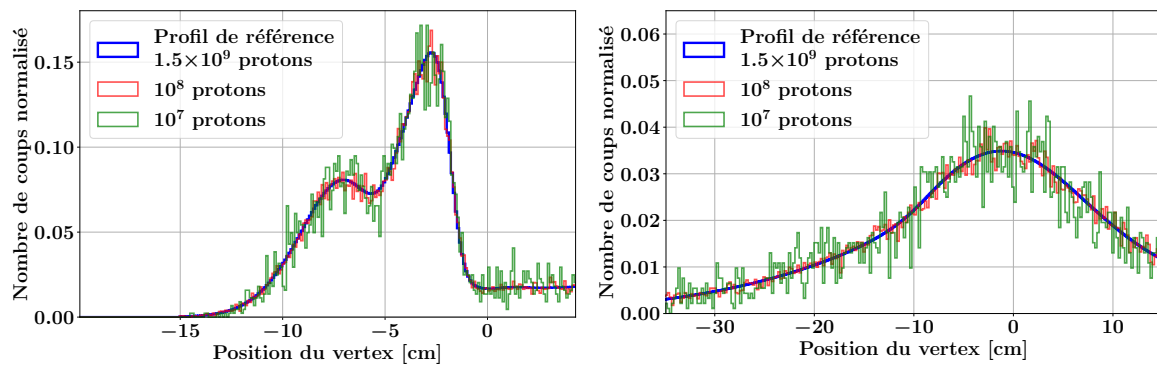


Figure 4.6 – Profils des PG reconstruits pour la géométrie incluant une cavité d’air de 1 cm d’épaisseur obtenus avec les différentes statistiques associées au régime à proton unique (10^7 et 10^8 protons), ainsi qu’à la *statistique de référence* (1.5×10^9 protons incidents). *Ecut* a été appliquée à toutes les données. La CTR simulée est de 235 ps FWHM (gauche) et de 2.35 ns FWHM (droite).

Interprétation du profil. La Figure 4.6 présente les profils de vertex des PG obtenus à la taille de cavité de référence (d_0). Après application de *Ecut*, les profils présentent 3 700 et 36 600 PG détectés pour un nombre de protons incidents respectivement de 10^7 et 10^8 protons ; et environ 548 000 évènements dans le profil de référence.

Le profil des PG est bien spatialement corrélé à la profondeur de pénétration du faisceau de protons au sein de la cible, avec une diminution drastique du nombre de PG émis après le maximum du profil.

Pour toutes les statistiques étudiées, la cavité est visible sur tous les profils reconstruits avec une résolution temporelle de 235 ps FWHM (Figure 4.6 gauche). En effet, au vu de la densité de l’air, on considère au premier ordre qu’aucun PG n’y est créé. Le profil des vertex réel ne comporte donc pas de vertex sur le centimètre de large de la cavité d’air. La reconstruction étant dégradée par la résolution temporelle du système, on aperçoit seulement un creux, centré sur le milieu de la cavité d’air. Ce même creux n’est plus visible lorsque la

résolution temporelle simulée est de 2.35 ns FWHM (Figure 4.6 droite).

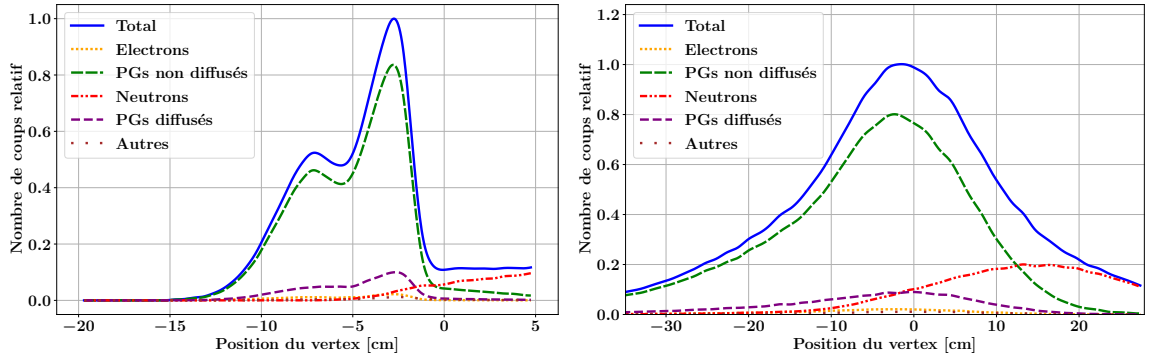


Figure 4.7 – Présentation des différentes contributions des particules détectées à la reconstruction réalisée à 235 ps FWHM de résolution temporelle (gauche) et 2.35 ns FWHM de résolution temporelle (droite).

Les distributions à 235 ps FWHM de résolution temporelle présentent toutes une queue distincte à la fin du profil des vertex des PG. Elle est composée des particules secondaires faiblement corrélées à l'irradiation qui n'ont pas été coupées par E_{cut} (Figure 4.7 gauche). Cette queue de distribution est majoritairement composée de neutrons secondaires détectés. On aperçoit que T_{cut} n'est effectivement pas nécessaire pour rejeter une majorité des neutrons qui sont faiblement corrélés au faisceau et reconstruit au-delà du pic de Bragg. Ce résultat est à pondérer par rapport au fait que :

- les données de simulation n'incluent pas les neutrons provenant du bruit ambiant, qui dépend fortement du système de délivrance du faisceau utilisé et de la configuration de la salle d'irradiation
- l'efficacité de détection du système aux neutrons, implémentée identique à celle des PG, est une hypothèse *a priori* extrêmement conservatrice qui sera étudiée au Chapitre 5.

Ces mêmes queues de distributions, convoluées avec une résolution de 2.35 ns FWHM, ne sont plus visible et sont remplacés par une lente décroissance du profil des vertex reconstruit (Figure 4.7 droite).

Mesure du décalage du parcours des protons

Ce décalage est mesuré vis-à-vis du *profil de référence* réalisé aux différentes résolutions temporelles étudiées. La méthode est présentée à titre d'exemple par la Figure 4.8 pour une reconstruction résolue à 235 ps FWHM.

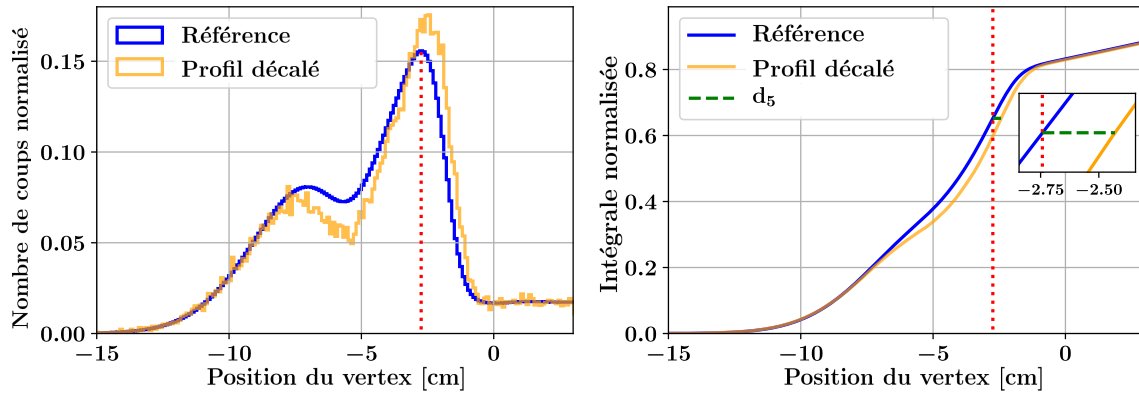


Figure 4.8 – Comparaison des profils de vertex du PG (à gauche) et des profils de vertex du PG intégrés (à droite) obtenus pour la *profil de référence* (cavité d’air de 1 cm) (bleu) et pour une géométrie de traitement (orange) présentant une cavité d’air de 1.5 cm d’épaisseur. Dans les deux graphes, la ligne pointillée verticale (en rouge) localise le pic du *profil de référence* à x_{ref} .

Il n’y a pas de différence entre les deux courbes entre l’entrée du faisceau et le début de la cavité d’air. La différence de taille de cavité d’air se traduit ensuite par une divergence entre les deux profils au niveau du pic en PG. On remarque que le *fall-off* (la chute du nombre de vertex reconstruits à la fin du profil) du profil de traitement est plus abrupt que celui du *profil de référence*. Cet effet est un biais généré par l’utilisation de la courbe de T_{proton} , toujours déterminée par rapport à la géométrie de référence pour reconstruire les données de traitement basées sur une autre géométrie (d_5 dans ce cas). En effet, la courbe T_{proton} convoluée et présentée en Figure 4.5 est une fonction monotone croissante. Donc, plus le décalage implémenté sera important, plus la pente du *fall-off* le sera aussi. Malgré le fait, qu’avec cette approche, le profil reconstruit du traitement ne corresponde pas à la distribution réelle des vertex des PG en présence d’une variation anatomique, la différence entre les deux profils est nettement visible.

La Figure 4.8 droite, montre les profils des vertex des PG intégrés qui sont utilisés pour calculer la distance de profil selon la méthode définie ci-dessous au cours de cette section. La même analyse a été réalisée pour toutes les valeurs de d_i , de résolutions temporelles ou de statistiques étudiées. Elle est inspirée de MARCATILI et al., 2020 :

- on définit x_{ref} comme la position du maximum local dans la région du pic de Bragg sur le *profil de référence*. (la droite rouge en pointillé sur la Figure 4.8). Cette valeur est déterminée avant le traitement.
- les profils reconstruits sont intégrés pour minimiser les fluctuations statistiques (Figure 4.8 droite). Le profil intégré de référence est défini comme $f_{ref}(x)$, tandis que les profils intégrés pour le i^e traitement sont définis comme $f_i(x)$, avec i représentant

le déplacement induit du parcours des protons (de 0 à 5 mm). La valeur de référence y_{ref} associée à la valeur de l'intégrale normalisée du profil à la position x_{ref} est définie telle que $y_{ref} = f_{ref}(x_{ref})$ (intersection entre la droite rouge en pointillé et le profil intégré de référence).

- le décalage du parcours des protons (ligne en traitillé vert) est mesuré comme la distance d_i sur l'axe des x , tel que $d_i = f_i^{-1}(y_{ref}) - x_{ref}$.

Détermination de la sensibilité à un décalage longitudinal du parcours des protons

Afin d'estimer la sensibilité de TIARA à un décalage du parcours des protons, on a sélectionné à partir de la statistique totale disponible 50 000 sous-ensembles de vertex, pour chaque statistique étudiée. Une mesure de décalage est réalisée par sous-ensemble. L'écart-type sur la distribution composé des 50 000 décalages fournit la sensibilité de la méthode. Cependant, les sous-ensembles sélectionnés sont corrélés entre eux, compte tenu de la statistique totale disponible. On fait l'hypothèse, qu'après la convolution des événements par la résolution temporelle et en position définie, ces sous-ensembles sont statistiquement indépendants, et que l'écart-type obtenu serait représentatif de la sensibilité expérimentale de la méthode.

Le décalage d_i a été mesuré pour chacune des simulations de traitement ($0 \leq i \leq 5$). Les distributions des 5×10^4 valeur de d_i mesurées sont normalisées et constituent pour chacun des décalages implémentés leurs fonctions densité de probabilité (pdf) respectives (Figure 4.9).

La pdf générée à partir de la différence mesurée entre un décalage de 0 mm expérimental et le *profil de référence* (pdf centrée sur $d_{i=0} = 0$) est considérée comme la pdf de référence et définit l'hypothèse H_0 selon laquelle il n'y a pas de décalage du parcours des protons. L'écart-type de chaque pdf est à interpréter comme l'erreur statistique sur la mesure du décalage du parcours des protons. On fixe l'erreur de type I (α) tolérable, erreur associée à la probabilité de rejeter l'hypothèse H_0 alors que l'hypothèse est vraie. On calcule en suivant l'erreur de type II correspondante (β) pour chaque décalage implémenté, c'est-à-dire l'erreur associée à la probabilité d'accepter l'hypothèse H_0 alors que cette dernière est fausse. On interprète ici α comme étant la probabilité de détecter un décalage alors qu'aucun décalage n'a été implémenté, tandis que β correspond à la probabilité de ne pas détecter un décalage alors que le décalage est réellement présent. Pour finir, on considère ici qu'un décalage du parcours des protons est détectable si, pour une erreur de type I (α) fixée, l'erreur de type II correspondante (β) est inférieure à α . Dans ce travail, l'analyse a été effectuée pour deux niveaux de confiance ($1 - \alpha$) différents : 1σ et 2σ . Il est à noter que dans ce cas précis

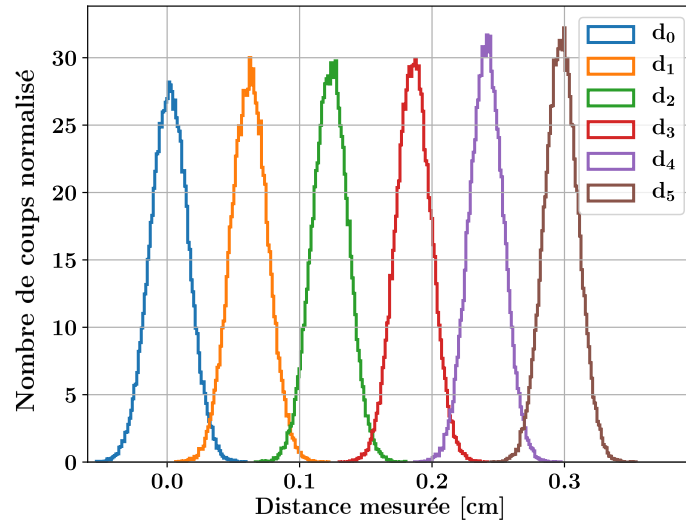


Figure 4.9 – pdf des distances mesurées entre *profil de référence* et les profils représentés par les différentes largeurs de cavité implémentées. La CTR définie est de 235 ps FWHM. La statistique en proton incident utilisée pour reconstruire les profils représentant le traitement est de 10^8 protons.

d'application, le choix a été fait d'avoir un test aussi sensible (β petit) que spécifique (α petit). Les physiciens médicaux peuvent optimiser les valeurs de α ou β à leur convenance dans le but d'avoir un test plus sensible que spécifique et réciproquement. Cette étude a été effectuée pour chaque statistique en protons incidents et résolution temporelle simulée.

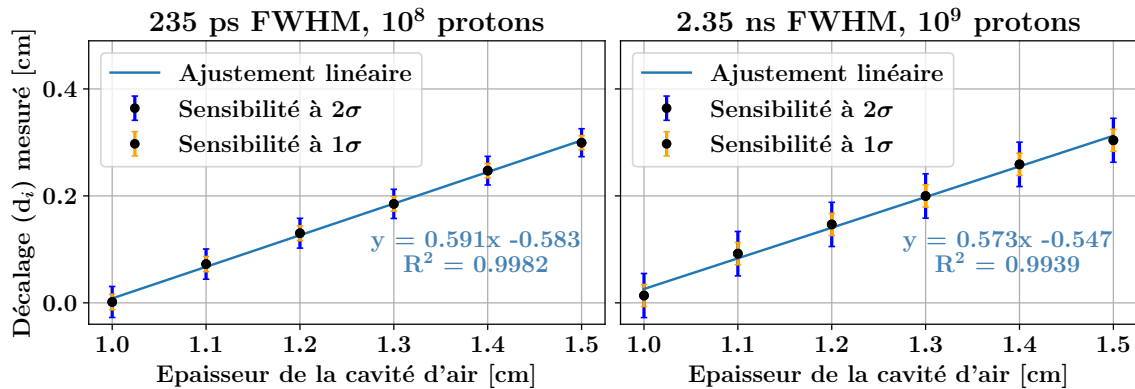


Figure 4.10 – Corrélation entre l'épaisseur de la cavité d'air et le d_i mesuré pour les résolutions temporelles et statistiques étudiées.

La Figure 4.10 montre l'excellente corrélation linéaire, avec un coefficient de détermination R^2 supérieur à 0.99, entre la moyenne des pdf représentant d_i et le décalage réel du parcours induit par l'épaisseur variable de la cavité. La pente de la droite, associée aux erreurs statis-

tiques limitées, suggère qu'il est possible d'avoir une précision millimétrique sur le décalage distal du parcours des protons pour les deux configurations présentées. Une analyse plus quantitative, à partir de la mesure des erreurs de type II, confirme qu'un décalage distal du parcours des protons de 1 mm (2 mm) serait détectable à 2σ avec une résolution temporelle de 235 ps FWHM (2.35 ns FWHM) pour un spot d'irradiation intense de 10^8 protons (un groupement de spots avec 10^9 protons).

Il est important de souligner que la pente de l'ajustement linéaire n'est pas de 1. Cela signifie que la valeur absolue du décalage implémenté n'est pas totalement conservée, et liée au biais généré par l'utilisation de la courbe de T_{proton} basée sur la *géométrie de référence*.

4.4 Vers une information 3D sur la position du faisceau de protons : méthode de centre de gravité

4.4.1 Détermination du centre de gravité

La section précédente a investigué la possibilité d'utiliser la reconstruction des vertex des PG pour mettre en évidence un décalage distal du parcours des protons.

On propose ici une approche de reconstruction complémentaire basée sur le calcul du centre de gravité (COG) des coordonnées des pixels TIARA pondéré par les comptages acquis dans chaque pixel ($\mathbf{r}_{COG}$). Ses coordonnées sont calculées comme suit :

$$\mathbf{r}_{COG} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N_{Det}} \mathbf{r}_i n_i \quad (4.4.2)$$

où N est le nombre total de PG détectés pour un nombre de protons incidents donné ; N_{Det} est le nombre de pixels composant le détecteur ; $\mathbf{r}_i$ représente le vecteur de coordonnées du pixel i^e ; et n_i est le nombre de PG détectés par le i^e pixel. Un décalage de $\mathbf{r}_{COG}$ est une indication de la position d'émission moyenne des PG. Les mesures de y_{COG} et z_{COG} sont corrélées à la position du faisceau dans le plan transverse, et x_{COG} fournit un paramètre associé à la pénétration moyenne du faisceau dans la cible.

4.4.2 Sensibilité du COG

La sensibilité longitudinale de l'algorithme de reconstruction basé sur le COG a été évaluée au travers de la *simulation de la sensibilité longitudinale*. La sensibilité latérale de cet algorithme a été estimée au travers d'une variation de la position latérale, selon l'axe y,

du faisceau de protons. Cette variation, de 0 à 0.5 mm par pas de 1 mm, permet d'étudier la sensibilité latérale au travers de six simulations différentes. On nommera la simulation *simulation de la sensibilité latérale*. Les deux sensibilités ont été étudiées avec une statistiques de 10^7 et 10^8 protons incidents.

Les sensibilités peuvent, en théorie, être estimées de la même manière que présentée en section 4.3.3, par le calcul de l'écart-type de $\mathbf{r}_{\text{COG}}$ réalisé à partir de milliers de sous-ensembles de données indépendantes. Dans le cas présent, cette stratégie est inapplicable, car après la prise en compte de la réponse réaliste des détecteurs et l'application de E_{cut} et T_{cut} , les différents sous-ensembles générée à partir de la statistique en proton totale ne pas statistiquement indépendants. En effet, l'observable d'intérêt lors du calcul du COG est le nombre de PG détectés dans chaque pixel, qui lui ne dépend que très peu des résolutions temporelles et en énergie du module de détection.

Par conséquent, une approche différente a été utilisée pour générer les expériences simulées. Pour chaque déplacement simulé sur l'axe x et y , la statistique de 1.5×10^9 protons incidents a été initialement considérée. E_{cut} et T_{cut} ont été appliquées après convolution analytique des temps d'arrivées et de l'énergie des PG. Pour chaque surface de détection, on a déterminé le nombre moyen de PG détectés (n_i). On suppose que N , le nombre de protons simulés, est suffisamment élevée pour que le rapport n_i/N converge vers une valeur constante. On peut donc considérer, à la statistique simulée, que n_i correspond à la moyenne ($\lambda_{i,\text{ref}}$) d'une distribution de Poisson décrivant le nombre d'occurrences dans le i^{e} pixel pour 1.5×10^9 protons incidents.

Afin de construire 5×10^4 expériences simulées aux statistiques de 10^7 ou 10^8 protons incidents, le $\lambda_{i,\text{ref}}$ associé à chaque pixel du détecteur a été respectivement divisé par un facteur 150 et 15, pour que les λ_i ainsi obtenus correspondent au nombre moyen de PG détectés à la statistique souhaitée. Ensuite, la loi de Poisson, centrée sur la valeur λ_i , a été utilisée pour générer de manière aléatoire un nombre de PG détectés pour le pixel numéro i . Cette approche est répétée 5×10^4 fois pour chacun des décalages implémentés en simulation.

On constitue, au final, deux ensembles de pdf, correspondant aux décalages des $\mathbf{r}_{\text{COG}}$ mesurés pour les six cavités d'air et les six déplacements latéraux du faisceau. Les différentes pdf ont permis d'estimer les erreurs de type II (section 4.3.3) associées aux différentes variations distales et latérales du faisceau.

La Figure 4.11 met en évidence la corrélation entre $\mathbf{r}_{\text{COG}}$ et le décalage distal ou latéral du faisceau. La corrélation, linéaire, faciliterait une procédure de calibration. D'après l'analyse des erreurs de type II, une sensibilité de 2 mm a été mesurée pour un décalage latéral du faisceau de protons, contre 4 mm pour un décalage distal à 2σ pour 10^8 de protons incidents.

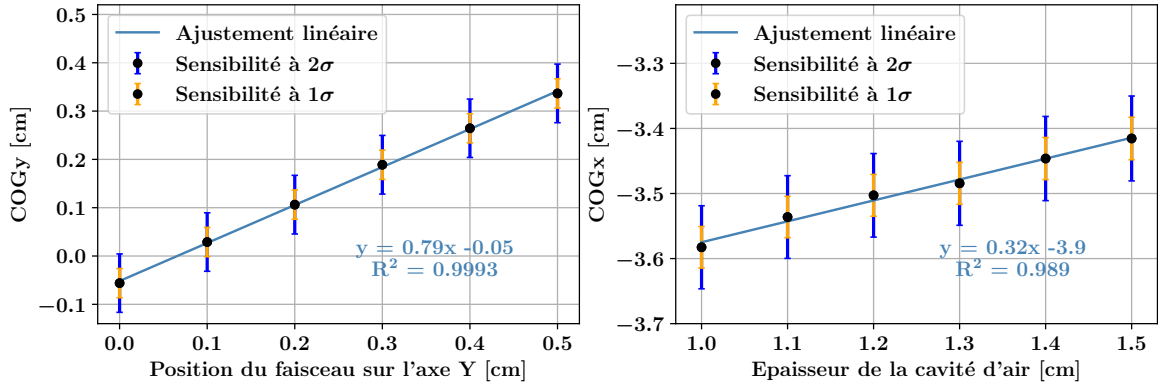


Figure 4.11 – Gauche : corrélation entre le y_{COG} des détecteurs calculés dans les conditions de traitement et le déplacement réel du faisceau imposé dans la simulation MC. À droite : corrélation entre le x_{COG} calculé et l'épaisseur réelle de la cavité considérée dans la simulation MC.

La sensibilité est définie par deux paramètres, les variations liées à la statistique incidente (les barres d'erreurs), et la pente de l'ajustement linéaire. Ici, malgré des erreurs identiques, la pente de l'ajustement linéaire est bien plus faible lors de la mesure d'un décalage distal que latéral. En effet, pour un décalage latéral du faisceau, tous les vertex des PG se voient également décalés. Dans le cas d'un décalage distal, les seuls vertex qui sont en moyenne décalés, et qui peuvent faire varier le calcul du COG, sont ceux situés après la cavité d'air, qui représente ici que 35-40 % des PG détectés au total.

On peut donc conclure que la méthode du COG ouvre des horizons pour la détection du déplacement latéral du faisceau de protons. En revanche, la sensibilité longitudinale du COG, de 4mm à 2σ est bien plus faible que celle de 1 mm à 2σ de la reconstruction à 235 ps FWHM qui lui sera préférée, en régime à proton unique.

4.5 Conclusion

Dans le but d'exploiter un système de détection multi-canal (TIARA) pour le contrôle en ligne du parcours des protons, il est proposé un algorithme de reconstruction dédié qui a le potentiel de fournir des informations 3D sur la distribution des vertex des PG, par la seule utilisation des temps de vol mesurés par un ensemble de détecteurs placés autour de la cible. Une version simplifiée 1D de l'algorithme a été présentée au cours de chapitre. Il n'est pas itératif et peut donc être aisément implémenté pour obtenir une réponse en temps réel pendant un contrôle en ligne, même si une méthode itérative ne compromettrait pas forcément ladite approche (PENNAZIO et al., 2022).

Une mesure indirecte du parcours des protons, basée sur le calcul du COG, est également

proposé pour extrapoler les performances qu'auraient les méthodes de PGTI en 3D.

	Décalage longitudinal				Décalage latéral	
Méthode	Reconstruction 235 ps CTR FWHM		Reconstruction 2.35 ns CTR FWHM	x _{COG}		y _{COG}
Nombre de protons	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁹	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁷
Sensibilité 1 σ	2	1	1	>5	2	>5
Sensibilité 2 σ	3	1	2	>5	4	>5

Table 4.1 – Résumé des sensibilités à 1 σ et 2 σ obtenues avec les différentes méthodes de reconstruction et les deux CTR considérées.

Le Tableau 4.1 montre que la reconstruction développée, en régime à proton unique, présente une sensibilité millimétrique au parcours des protons. Elle est néanmoins pour le moment assujettie à des biais, notamment liés à l'utilisation de la courbe de T_{proton} , qui dégradent la correspondance entre décalage réel et décalage mesurée, mais qui peuvent être en l'état calibrés. La reconstruction, en régime à intensité nominale, est nettement moins sensible, mais pourrait être utilisée de manière concomitante avec le calcul de r_{COG} pour réaliser un contrôle durant le reste du traitement. En effet, une sensibilité de 4 mm à 2 σ pour 10⁸ protons mesurés semble indiquer que ce paramètre pourrait fournir une indication de la profondeur de pénétration du faisceau durant le reste du traitement, au millimètre près. De plus, le calcul de r_{COG} semblerait permettre de mesurer un décalage latéral du faisceau, et ce dès le début du traitement.

Ces valeurs de sensibilités présentées ne sont valables que pour un cas particulier d'irradiation, que ce soit du point de vue du placement, du type et du nombre d'hétérogénéité ; ou de la position du faisceau. L'impact de ces différents paramètres sur la sensibilité reste à être estimée, que ce soit par simulation ou de manière expérimentale. De plus, les sensibilités ont été mesurées au moyen de l'utilisation d'un espace de phase de détection dans la simulation. Cela a permis d'étudier rapidement de nombreuses configurations différentes, mais les approximations réalisées sur la sélection des données en sortie de ce dernier, notamment la large surestimation de l'efficacité de détection du système aux neutrons, font que les sensibilités déterminées doivent uniquement être interprétées en tant qu'ordre de grandeur.

Chapitre 5

Caractérisation du détecteur de PG au CAL

Sommaire

5.1	Introduction	112
5.2	Caractérisation du système de détection avec des protons de 63 MeV	112
5.2.1	La ligne MEDICYC	112
5.2.2	Description du dispositif expérimental	113
5.2.3	Caractérisation du moniteur faisceau diamant	114
5.2.4	Caractérisation du détecteur γ	115
5.2.5	Analyse des spectres temporels	116
5.2.6	Sensibilité des méthodes de PGT au décalage du parcours des protons	122
5.2.7	Sensibilité des méthodes de PGTI sur le décalage parcours des protons	127
5.3	Caractérisation du système de détection avec des protons de 148 MeV	128
5.3.1	Le système de proton thérapie Proteus One	128
5.3.2	Description du dispositif expérimental	129
5.3.3	Caractérisation du moniteur faisceau diamant	131
5.3.4	Caractérisation du détecteur γ	137
5.3.5	Analyse des spectres temporels	139
5.3.6	Réponse des détecteurs γ en fonction de leurs positions	143
5.4	Conclusion	145

5.1 Introduction

Ce chapitre présente la caractérisation expérimentale d'un module de détection γ couplé au moniteur faisceau diamant lors d'expériences menées au centre de hadronthérapie, CAL (Centre Antoine Lacassagne), de Nice. Il est divisé en deux parties. La première présente les résultats des performances des systèmes de détection et des méthodes de PGT/PGTI avec un faisceau de protons de 63 MeV sur la ligne MEDICYC (MEDICAL CYCлотron). La seconde implique un faisceau de protons de 148 MeV délivré par l'accélérateur S2C2 d'IBA. Les performances d'un système de détection sensiblement différent y seront présentées : moniteur faisceau diamant identique mais module de détection γ amélioré.

5.2 Caractérisation du système de détection avec des protons de 63 MeV

5.2.1 La ligne MEDICYC

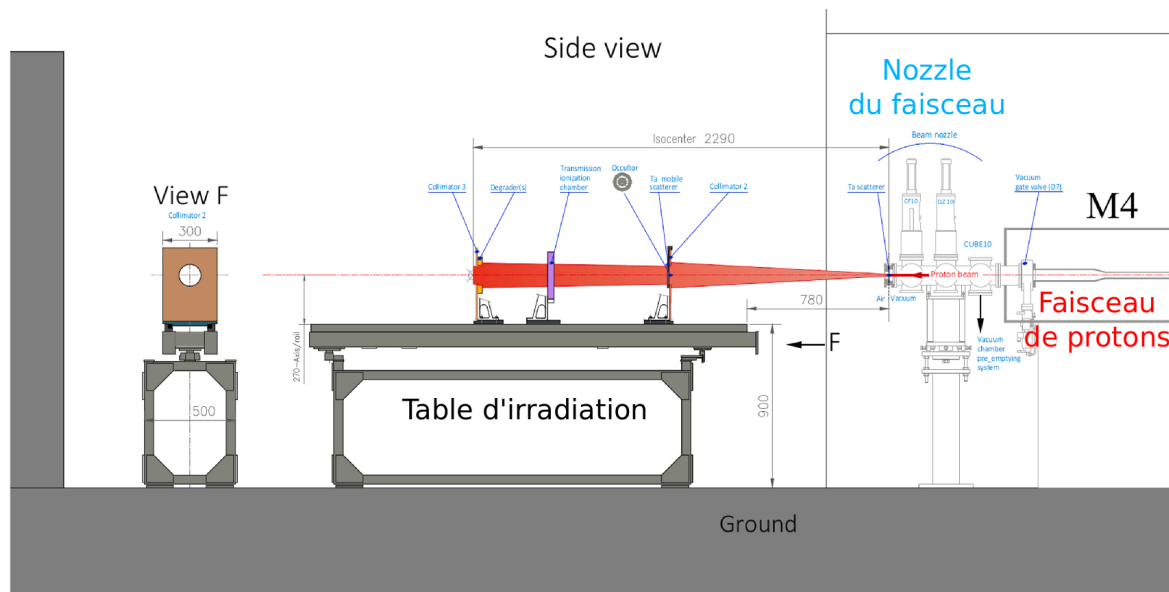


Figure 5.1 – Schéma présentant la ligne R&D de MEDICYC développée par HOFVERBERG et al., 2022. La salle d'irradiation contient le dipôle magnétique M4, le *nozzle* du faisceau ainsi qu'une table d'irradiation disposée dans le prolongement du faisceau. La figure originale est extraite de HOFVERBERG et al., 2022.

Le faisceau de protons de 62.7 MeV est fourni par la ligne MEDICYC (Figure 5.1). Il s'agit d'un cyclotron isochrone développé par le CAL (HOFVERBERG et al., 2022). Il est

principalement destiné au traitement des mélanomes oculaires, mais est aussi utilisé, à basse énergie, pour la création de radio-traceurs pour la TEP (^{18}F). Les protons sont accélérés à l'aide de deux électrodes en forme de demi-cylindre (les Dés) alimentées à 48 V par un système radio-fréquence réglé à 25 MHz. La gamme d'énergie des protons ainsi fournis est de 20-65 MeV, avec des fluctuations sur l'énergie de ~ 0.3 MeV pour une utilisation à 65 MeV. Cette ligne est capable de fournir en sortie du *nozzle* un faisceau de protons de quelques millimètres de large. Une table d'irradiation est disposée à environ un mètre de la sortie du faisceau, elle peut supporter le dispositif expérimental ainsi qu'éventuellement un ensemble de collimateurs (laiton, cuivre) et dégradeurs pour ajuster de manière *ad hoc* la largeur et l'énergie du faisceau. L'intensité du faisceau est réglable dans une gamme allant de 10 pA à 10 A avec une stabilité sur l'intensité de 0.2% à partir de 100 pA.

5.2.2 Description du dispositif expérimental

Le dispositif expérimental utilisé est présenté en Figure 5.2.

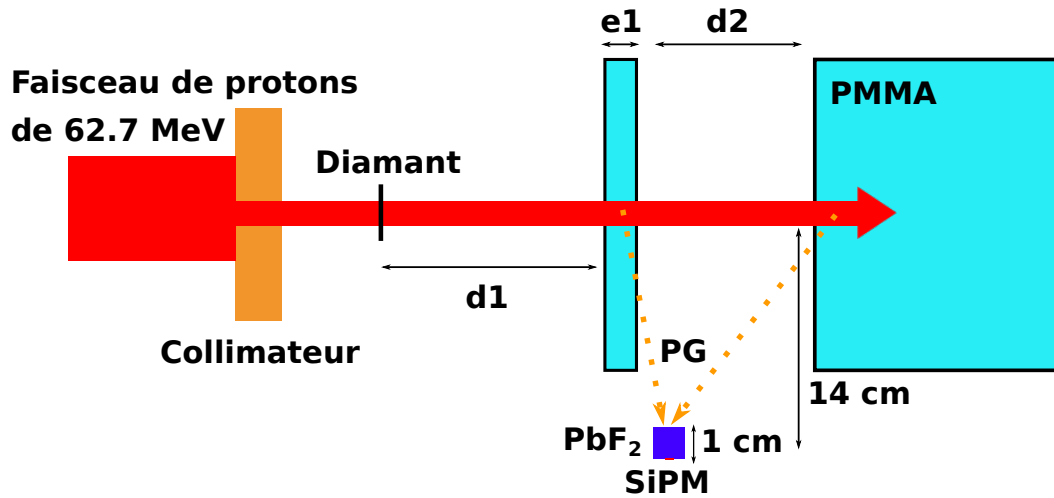


Figure 5.2 – Schéma représentant l'expérience de caractérisation des performances du système de détection sur la ligne MEDICYC.

Un faisceau de protons de 62.7 MeV collimaté (collimateur en laiton) à 2 mm de diamètre est étiqueté en temps par le diamant (Figure 1.19 haut droite) polarisé à +500 V (**Keitley 2**). Chaque face du diamant est reliée à un préamplificateur **cividec**. L'intensité du faisceau a été réglée de manière à ce que le moniteur faisceau détecte au moins, dans 95 % du temps, un seul proton. Le détecteur γ utilisé est un PbF_2 de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ couplé à un SiPM HPK 3050 alimenté à 7 V de surtension par le **keitley 1**. Le couplage optique est réalisé au moyen de

la graisse optique BC 630A, d'indice de réfraction 1.465. Le signal en sortie du détecteur est préamplifié par le **préamplificateur advansid**. Le détecteur γ décrit sera nommé *module I* au cours du manuscrit. Les signaux sont numérisés par le **DSOlecroy**. Il réalise l'acquisition lorsque les signaux en sortie du diamant et du *module I* dépassent respectivement 20 mV et 19 mV ($\sim$ un seuil à 5 p.e.).

La Figure 5.2 décrit deux dispositifs expérimentaux différents :

- Le *dispositif 1* : la distance diamant-première cible en PMMA (d1) vaut 14.5 cm. L'épaisseur de la cible fine de PMMA (e1) vaut 0.5 ou 1 cm (deux expériences). La distance entre les deux cibles de PMMA (d2) est fixe et vaut 14 cm.
- Le *dispositif 2* : d1 est fixée à 15.6 cm. La valeur de e1 est 1 cm. La valeur de d2 est définie à 3 cm, cependant on ajoutera à cette distance de référence, successivement un décalage de 0.2, 0.4, 0.6 et 1 cm.

Les erreurs associées à chacune des distances présentées sont supposées millimétriques.

5.2.3 Caractérisation du moniteur faisceau diamant

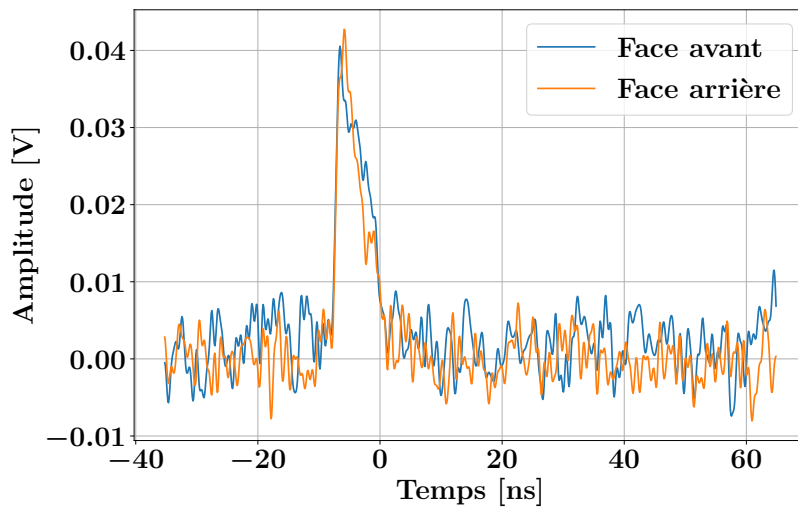


Figure 5.3 – Signaux obtenus sur les deux faces du diamant suite à l'interaction d'un proton de 62.7 MeV. Le signal de la face avant (repérée par rapport au positionnement du détecteur dans le faisceau) a été inversé.

Le signal généré en sortie des deux faces du diamant (Figure 5.3) est court, de l'ordre d'une dizaine de nanosecondes. L'amplitude moyenne du signal est de 44 mV (Figure 5.4 gauche), pour un proton qui dépose environ 1.7 MeV dans le diamant. Le SNR moyen est de 22 (bruit de fond des **cividec** de $\sim$ 2 mV rms). Le signal présente également un temps de

montée 20-80% moyen de l'ordre de 750 ps (Figure 5.4 droite). Dans la suite de l'analyse, les signaux issus des deux faces des diamants seront sommés. En effet, ils représentent la même quantité de charges collectée. Tout se passe donc comme si on avait deux représentations de la même mesure. Les sommer, dans l'analyse, revient donc à améliorer, d'un paramètre $\sim \sqrt{2}$, le SNR, (CURTONI, 2020 ; MARCATILI et al., 2020) et donc la résolution sur le nombre de protons détectés.

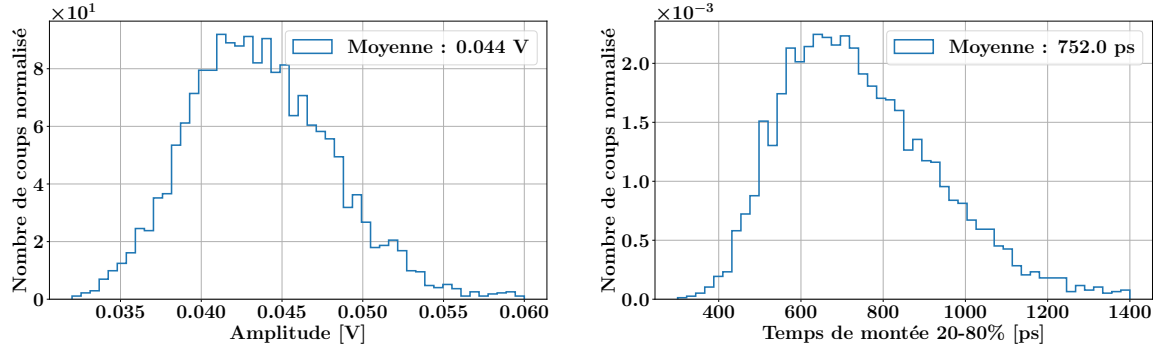


Figure 5.4 – Spectres des amplitudes (gauche) et des temps de montée (droite) des signaux en sortie de l'une des faces du diamant.

5.2.4 Caractérisation du détecteur γ

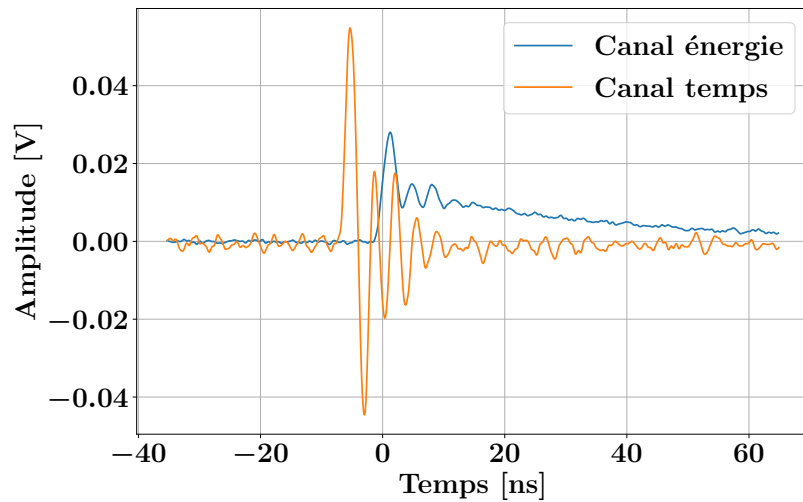


Figure 5.5 – Exemple d'un signal obtenu en sortie du canal énergie du SiPM (bleu) et du canal temps du SiPM (orange).

Les deux signaux générés en sortie du **préamplificateur avancé** (Figure 5.5) sont décalés d'environ 5 ns, décalage généré par la différence de longueur de câbles utilisés. Le canal temps ramène la ligne de base du signal à 0 V en un court laps de temps (≈ 10 ns), et ce malgré les oscillations générées par la compensation de pôle imparfaite (GOLA et al., 2013).

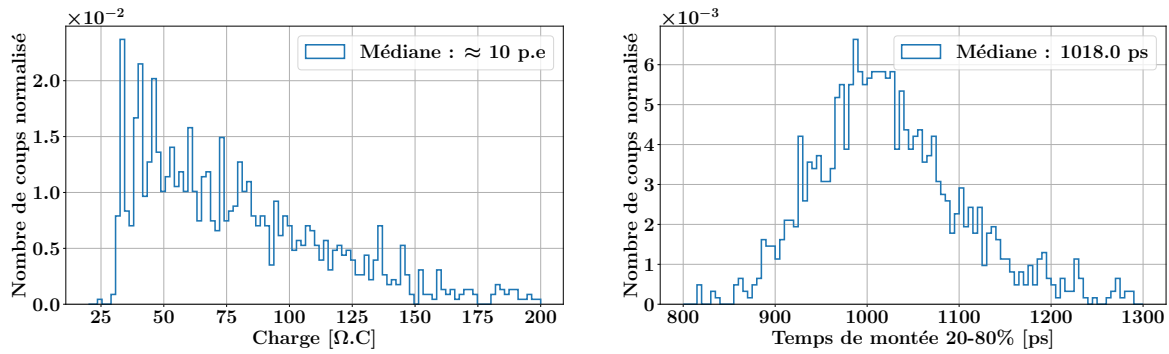


Figure 5.6 – Spectres (gauche) des p.e détectés par le canal énergie du pré-amplificateur du *module I* et, (droite), des temps de montée, 20-80%, des signaux obtenus en sortie du canal temps.

La médiane du nombre de p.e. détectés (Figure 5.6 gauche) est d'environ 10 p.e générés par interaction dans le cristal. Cette valeur est obtenue pour un seuil fixé à environ 5 p.e. en amplitude. Elle est en accord avec les simulations réalisées au Chapitre 3, même si le gain du SiPM utilisé, et le seuil en p.e., sont légèrement différents. Les temps de montées mesurés, supérieurs aux temps de montée mesurés à photon unique (Tableau 2.2), rendent compte du trajet optique des photons au sein du cristal.

5.2.5 Analyse des spectres temporels

Résolution temporelle

La résolution temporelle du système en coïncidence entre le *module I* et le moniteur faisceau est estimée avec le *dispositif 1* (Figure 5.2). Le temps est mesuré, sur les signaux issus respectivement du moniteur faisceau et du détecteur γ , à 50% de la valeur de leur amplitude maximale. La fonction d'ajustement utilisée consiste en la convolution d'une fonction porte, de largeur définie, et d'une fonction gaussienne. La fonction porte représente la fenêtre temporelle d'émission des PG dans la cible fine de PMMA, ici assimilée au temps de trajet des protons dans la cible. En effet, au vu de la variation faible de l'énergie déposée du faisceau de protons sur l'épaisseur de la cible, on assume l'équiprobabilité sur la distribution des vertex au sein de celle-ci. La fonction gaussienne représente la réponse temporelle en coïncidence du

moniteur faisceau et du *module I*. Le temps de trajet des protons, au sein du PMMA, a été déterminé *via* l'utilisation de l'équation de Bethe-Bloch à 51 ps pour 0.5 cm de PMMA et 102 ps pour 1 cm de PMMA. La résolution temporelle du système de détection est obtenue à partir de l'écart-type de la gaussienne fourni par l'ajustement (Figure 5.7).

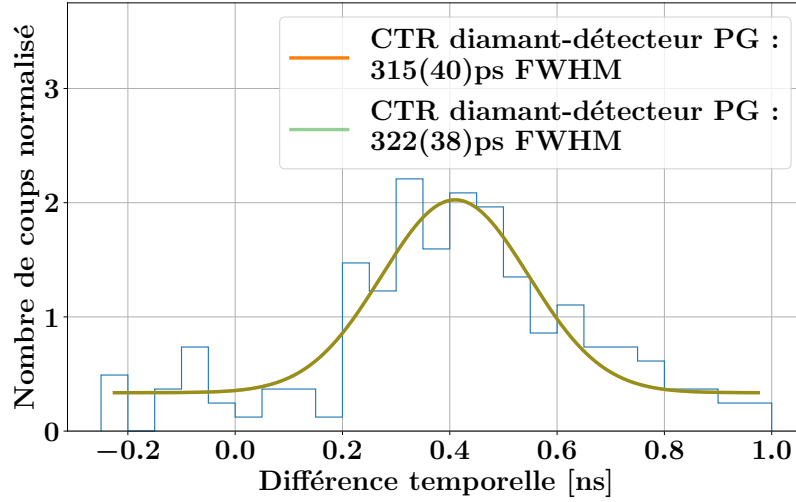


Figure 5.7 – Résolution temporelle en coïncidence entre le moniteur faisceau et le détecteur de PG. L'épaisseur de la cible est ici de 1 cm. La courbe orange est un ajustement de la distribution par la fonction qui convolue le temps de trajet des protons au sein du PMMA à la réponse, supposée gaussienne, du système de détection. La courbe verte représente, à titre de comparaison, l'ajustement de la distribution par une fonction gaussienne.

Largeur du PMMA (mm)	5	10	10
Résolution temporelle (ps FWHM)	268 ± 33	315 ± 40	367 ± 42

Table 5.1 – Résolution temporelle mesurée en fonction de différentes largeurs de PMMA irradiées. Les valeurs présentées sont obtenues après déconvolution du temps de trajet des protons à l'intérieur de la cible de PMMA.

La résolution temporelle obtenue, après déconvolution, est de $315 \text{ ps FWHM} \pm 40 \text{ ps}$. L'erreur est élevée car le nombre de PG détectés est faible, compte tenu du temps d'irradiation alloué. La FWHM de la distribution ajustée, à l'aide d'une simple gaussienne, est de $322 \text{ ps FWHM} \pm 38 \text{ ps}$. Les différentes résolutions temporelles mesurées, en fonc-

tion de la dimension transverse de PMMA traversée, sont présentées dans le Tableau 5.1. Ces mesures sont compatibles entre elles, compte tenu des erreurs que j'ai calculées. Il y a probablement des erreurs systématiques à associer à ces mesures qui resteraient encore à déterminer. On peut considérer, en première approximation, que la largeur de la cible a un impact négligeable sur la résolution temporelle mesurée. En conséquence, dans la suite de ce chapitre, la résolution temporelle mesurée correspondra à la moyenne de ces 3 mesures, soit 317 ± 56 ps. La résolution temporelle du moniteur faisceau, estimée à 157 ps FWHM (MARCATILI et al., 2020), peut être déconvoluée en quadratique (on suppose que la réponse du diamant est gaussienne). Cela permet d'avoir une estimation de la résolution temporelle intrinsèque du *module I*, de 275 ± 56 ps FWHM. Cette valeur est à comparer avec la SPTR intrinsèque du SiPM utilisé soit 173 ± 8 ps FWHM. Ceci souligne une dégradation notable de la résolution temporelle par le cristal et l'électronique de préamplification utilisés. Une nouvelle version du module de détection, appelé *Module I v2*, (PbF₂ de 1 cm³ couplé à un HPK 3075 alimenté à la surtension nominale et amplifié par le **préamplificateur LPSC**), a permis de mesurer, dans des conditions expérimentales similaires, avec un seuil à 5% du signal, une CTR de 251 ± 5 ps FWHM, soit 196 ± 5 ps FWHM de DTR (ANDRÉ et al., 2022). Cette valeur est extrêmement proche de la SPTR intrinsèque du SiPM utilisé, soit 175 ± 7 ps FWHM. Cela permet, au premier ordre, d'affirmer, qu'avec environ 10 p.e. détectés, la résolution temporelle du module peut effectivement être décrite par la SPTR intrinsèque du SiPM.

Caractérisation de différents spectres temporels

Les spectres temporels obtenus avec le *dispositif 1*, pour les deux valeurs de e_1 , sont présentés sur la Figure 5.8. Les valeurs des moyennes (μ) et des écarts-types (σ), de chaque gaussienne ajustée, sont utilisées pour étudier la sensibilité sur le décalage du parcours des protons. Les composantes gaussiennes centrées à 0.4 ns correspondent aux PG générés dans la cible mince de PMMA, tandis que celles centrées à 2.2 ns correspondent aux PG générés au sein de la seconde cible de PMMA, qui est suffisamment épaisse pour arrêter le faisceau.

La position des faces de sorties des deux cibles minces, au regard du faisceau, est identique. Cela se traduit par un décalage du centre des deux cibles minces de 0.25 cm. La différence que cela induit sur la mesure des temps de détection a été estimée tout d'abord de manière théorique en utilisant l'équation de Bethe-Bloch. La valeur calculée est 23.3 ps, contre 27 ps obtenus expérimentalement par la différence des μ mesurés. La valeur expérimentale, malgré d'importantes barres d'erreur, est en accord avec les calculs théoriques opérés. Cela montre que les spectres temporels mesurés sont sensibles à une différence de

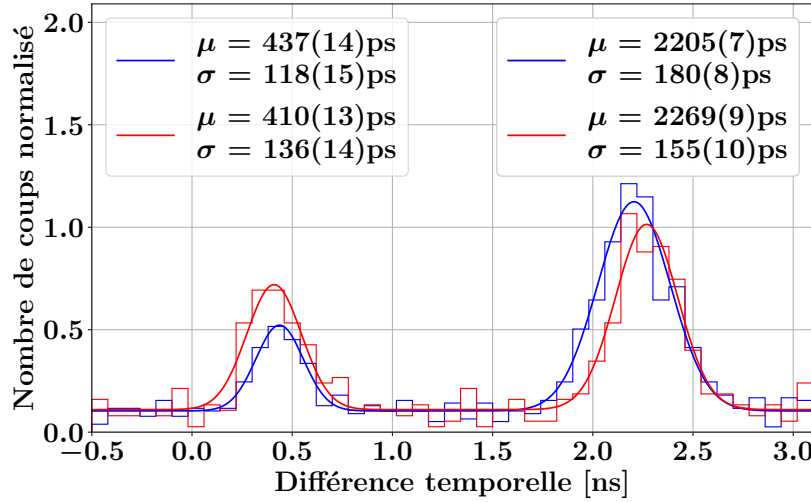


Figure 5.8 – Spectres temporels obtenus lors de l’irradiation du dispositif expérimental présenté en Figure 5.2. L’épaisseur de la cible mince de PMMA irradié était de 5 mm pour la courbe bleu et de 10 mm pour la courbe rouge. Les cibles minces ont été placées de sorte que la distance entre la fin de la cible mince et le début de la cible épaisse demeure constante. Les valeurs moyennes (μ) et les écarts-types (σ) ont été superposées aux distributions gaussiennes qu’elles décrivent.

5 mm d’épaisseur de PMMA. En revanche, les valeurs des écart-types extraites de l’analyse des distributions temporelles générées par les cibles minces, ne permettent pas d’estimer le décalage. En effet, les variations du temps de trajet des protons sont négligeables vis-à-vis de la CTR du système.

Cependant, dans le cas de l’irradiation de la cible épaisse, les deux observables (μ et σ) peuvent caractériser le décalage implémenté. En effet, l’énergie des protons est plus importante en sortie de la cible de 0.5 mm (par comparaison avec celle de 1 cm). Cela engendre deux phénomènes :

- un décalage du centroïde de la distribution temporelle, car les protons d’énergie supérieure sont plus rapides et arrivent plus tôt,
- une variation de la largeur de la distribution temporelle générée, car le temps de trajet des protons, au sein de la cible, augmente avec leur énergie.

Le décalage du centroïde a été estimé, à l’aide de l’équation de Bethe-Bloch, à 75 ps, ce qui est en accord avec les 64 ± 11 ps mesurés expérimentalement.

Caractérisation du bruit de fond

Chacun des spectres temporels présentés sur les Figures 5.7 et 5.8 présente un bruit de fond qui semble constant et qui peut être causé par deux phénomènes distincts :

- la détection d’une particule secondaire qui n’est pas temporellement corrélée à l’irra-

- diation : neutrons diffusés et γ de 511 keV majoritairement (section 4.3.1),
- le bruit de comptage du SiPM.

Néanmoins, le seuil en p.e. mis en place, permet au *module I* de réduire, de manière significative, l'efficacité de détection des γ de 511 keV. Le bruit est donc *a priori* composé des neutrons détectés et du bruit de comptage des SiPM. Comparer la fréquence du bruit de comptage des SiPM avec la fréquence du bruit mesurée au MEDICYC, permet d'estimer la sensibilité du *module I*, à la détection des neutrons.

Fréquence du bruit de fond de l'expérience. Elle est déterminée à partir de l'ajustement des spectres temporels de la Figure 5.8 par une fonction bimodale plus une constante. La constante permet d'estimer le nombre d'événements qui compose le bruit de fond sur les 20 ns de la fenêtre de coïncidence entre le moniteur faisceau et le *module I*. Le nombre d'événements mesuré est ensuite normalisé par la durée de l'acquisition. La valeur de la fréquence mesurée, f_{exp} , est de 1.46 ± 0.02 Hz.

Fréquence du bruit de comptage des SiPM. On définit la fréquence du bruit de comptage des SiPM en coïncidence avec le moniteur faisceau de la manière suivante :

$$\text{DCR}_{\text{coinc}} = f_{\text{dia}} \times \text{DCR}_{\text{lab}} \times 2\tau \quad (5.2.1)$$

où $\text{DCR}_{\text{coinc}}$ (Dark Count Rate) représente la fréquence du bruit de comptage du SiPM en coïncidence avec le diamant durant l'expérience, f_{dia} définit la fréquence de détection d'un paquet de protons par le moniteur faisceau, DCR_{lab} définit la fréquence du bruit de comptage intrinsèque du SiPM caractérisée en laboratoire et 2τ correspond à la largeur de la fenêtre de coïncidence entre le moniteur faisceau et le détecteur de PG (20 ns).

Mesure de f_{dia} . Elle peut s'estimer à partir des données expérimentales qui fournissent le nombre moyen de protons par paquet émis : λ_p . Il suit une loi de Poisson, et peut donc être calculé au moyen de l'Équation 5.2.2.

$$\frac{p(2)}{p(1)} = \frac{\frac{\lambda_p^2}{2!} e^{-\lambda_p}}{\frac{\lambda_p^1}{1!} e^{-\lambda_p}} = 2\lambda_p \quad (5.2.2)$$

où $p(n)$ représente la probabilité de détecter n protons. Le rapport des deux probabilités de l'Équation 5.2.2 s'estime à partir du rapport des intégrales des composantes respectivement à 1 et à 2 protons de la Figure 5.9.

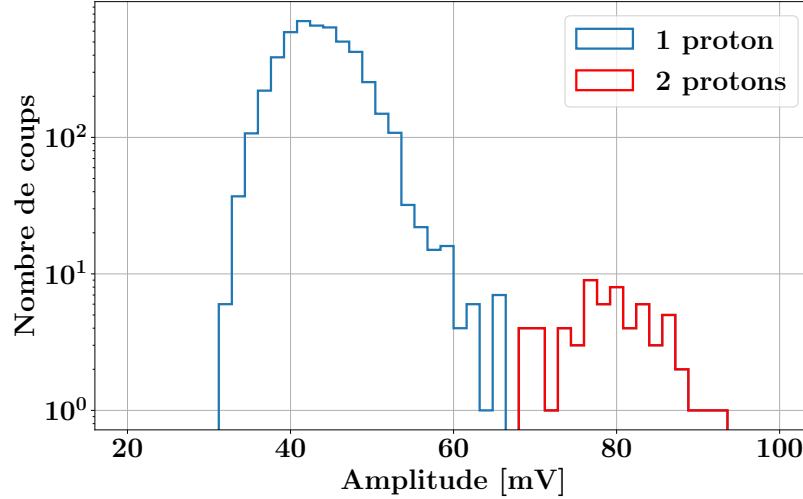


Figure 5.9 – Spectre en amplitude des protons détectés par le moniteur faisceau.

Cela permet d'estimer λ_p à 0.025 ± 0.002 proton par micro-bunch. Cette valeur permet d'affirmer à $\sim 2\sigma$ que chaque micro-bunch n'est composé que d'un seul proton. Cela signifie que le nombre moyen de micro-bunch détectés correspond au nombre moyen de protons détectés, et que $f_{\text{dia}} = \lambda_p \times f_{\text{MEDYCIC}}$, où $f_{\text{MEDYCIC}} = 25$ MHz.

Mesure de DCR_{lab} . Elle est extraite de la courbe présentée dans le Chapitre 3, correspondant à la fréquence de bruit de comptage à 25°C d'un HPK 3050 alimenté à 7 V de surtension pour un seuil à environ 5 p.e. L'erreur majoritaire sur cette mesure résulte de l'imprécision sur le seuil en p.e placé lors de l'expérience. Elle est assimilée à une loi uniforme comprise entre 4.5 et 5.5 p.e., centrée sur 5 p.e. Les valeurs de DCR sont corrigées de la température lors de l'expérience (température ambiante : $22^\circ\text{C} \pm 1$). En conséquence, la valeur de DCR_{lab} ainsi obtenue pour un seuil à environ 5 p.e est de 302 ± 219 Hz.

L'Equation 5.2.1 fournit ainsi une valeur de $\text{DCR}_{\text{coinc}}$ de 3.8 ± 3.1 Hz.

La valeur de $\text{DCR}_{\text{coinc}}$ est, malgré des erreurs importantes que j'ai quantifiées, néanmoins, en accord avec f_{exp} . Le bruit de fond présent sous tous les profils temporels expérimentaux présentés, provient donc majoritairement du bruit de comptage des SiPM. On peut donc en conclure que, par rapport à la fréquence de détection des PG estimée et du bruit de comptage

du SiPM mesuré, le système de détection γ est transparent aux neutrons.

5.2.6 Sensibilité des méthodes de PGT au décalage du parcours des protons

Cette expérience reprend le principe de celle simulée au Chapitre 4. Le *dispositif 2* est utilisé pour générer plusieurs décalages millimétriques du parcours des protons (Figure 5.2), potentiellement mesurables. L'analyse réalisée pour estimer la sensibilité de la méthode de mesure, est similaire à celle réalisée par MARCATILI et al., 2020 :

- génération d'un profil temporel de référence fourni par la coïncidence diamant-*module I*
- estimation de la sensibilité de la méthode de par la comparaison entre profils temporels expérimentaux et de référence.

Génération du profil temporel de référence

Ce profil est obtenu par des simulations Monte Carlo utilisant GEANT4. Elles reprennent la physique des simulations validées au Chapitre 3 et reproduisent la géométrie du *dispositif 2* à partir de la sortie du faisceau du collimateur. Le but est de fournir une simulation qui reproduit le profil temporel du *dispositif 2* de référence, c'est-à-dire avec un décalage implémenté d2 de 3 cm. Dans le but de simuler la réponse du détecteur γ , le plus fidèlement possible, on applique aux PG qui ont traversé le cristal, le traitement de données suivant :

- pondération du PG par l'efficacité moyenne de détection du cristal ($E_{eff_{det}|PG}$), déterminée, en fonction de l'énergie incidente du PG (Figure 5.10) et pour un seuil en p.e. spécifique (la méthode pour calculer cette efficacité de détection est présentée en Annexe B).
- convolution du temps mesuré par la CTR expérimentale du système de détection de 317 ps FWHM.

En ce qui concerne l'efficacité moyenne de détection du module, il est à noter que celle-ci est quasiment nulle à énergie faible et augmente avec l'énergie du PG. Entre 0 et 1 MeV, la probabilité élevée d'interaction du PG (Figure 1.23 droite) ne parvient pas à compenser le nombre de p.e. générés trop faible, pour assurer la détection de ce dernier. Entre 1 et 5 MeV, la probabilité d'interaction du PG dans le PbF_2 est relativement constante, mais le nombre de p.e. générés améliore nettement la probabilité de détecter la particule incidente. Au delà de 5 MeV, un PG qui interagit, génère quasiment à chaque fois, suffisamment de p.e., pour être détecté. La probabilité de détection est donc majoritairement définie par la probabilité d'interaction, qui augmente, à cette gamme d'énergie (création de paires).

Le profil temporel de référence obtenu avec la méthode décrite précédemment est présenté

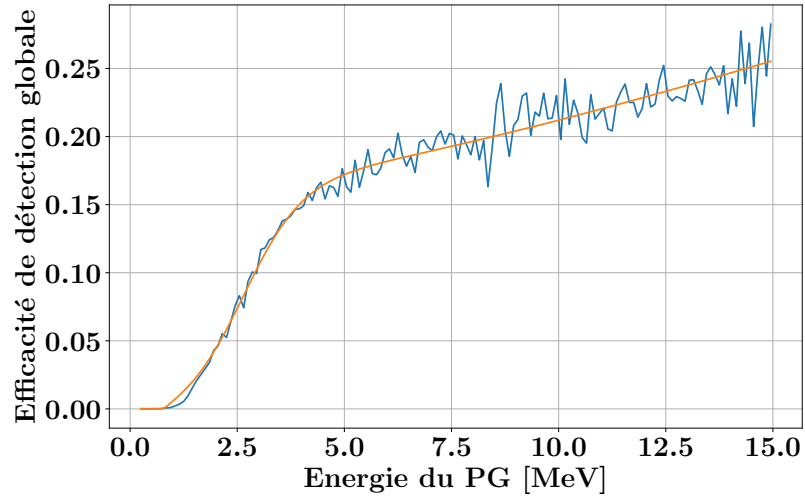


Figure 5.10 – Efficacité de détection globale du module 1 de détection ($Ef f_{det}|_{PG}$) selon la géométrie présentée en Figure 5.2 . Les valeurs négatives d’efficacité de détection de l’ajustement ont été fixées à 0.

en Figure 5.11.

Traitement des spectres temporels expérimentaux

Le *dispositif 2* (Figure 5.2) a permis l’obtention de 5 spectres temporels pour des décalages respectifs de 0, 0.2, 0.4, 0.6 et 1 cm. Pour chacun des spectres, on a enregistré ~ 3000 évènements.

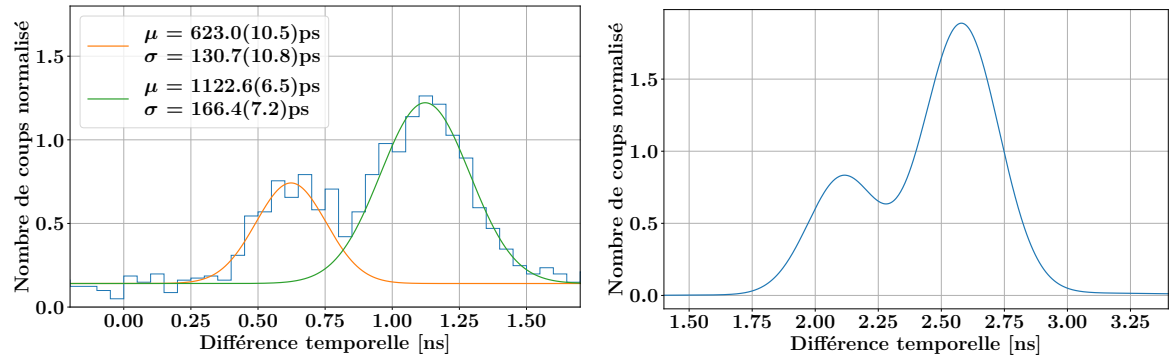


Figure 5.11 – Gauche : spectre temporel en coïncidence entre le pixel de détection et le moniteur faisceau dans les conditions d’irradiation de référence, c’est-à-dire une cavité d’air de 3 cm entre les deux cibles de PMMA. La distribution a été ajustée par une fonction bimodale plus une constante. Droite : profil de référence correspondant à la simulation des conditions d’irradiation de référence.

La Figure 5.11 gauche montre qu’avec une résolution d’environ 317 ps FWHM, on est

capable de distinguer, à plus de 1σ , les deux sources d'émission de PG, c'est à dire les deux cibles de PMMA. Néanmoins, on constate qu'il y a deux différences majeures vis-à-vis du profil de référence qu'il faut corriger pour permettre la comparaison entre les profils et donc l'estimation de la sensibilité de la méthode :

- le bruit de fond constant généré par le DC des SiPM,
- le décalage temporel de ~ 1.5 ns entre les deux profils.

Suppression du bruit de fond du spectre temporel. Pour opérer la suppression du bruit de fond, on procède de la manière suivante. On ajuste les spectres temporels expérimentaux, à l'aide d'une fonction bimodale plus une constante. On utilise la valeur du paramètre correspondant à l'estimation de la constante pour supprimer le bruit de fond. Enfin, on normalise le spectre à la valeur de son intégrale. Celui-ci ne contient que les PG détectés soit ~ 600 PG pour chaque décalage de la cible implémenté.

Calibration temporelle des spectres. Le délai entre le profil expérimental et celui de référence est imputable à plusieurs paramètres :

- longueur des câbles
- délai intrinsèque des préamplificateurs
- différence de temps de montée des signaux en sortie des préamplificateurs
- délai physique lié à la propagation des photons optiques au sein du cristal Cherenkov

La contribution de chacun de ces paramètres doit être corrigée pour obtenir un spectre temporel expérimental comparable à celui en sortie de simulation. Néanmoins, la procédure est fastidieuse, et on privilégiera la méthode suivante : le profil de référence est utilisé comme fonction d'ajustement du profil expérimental corrigé du bruit de comptage des SiPM. Cette méthode fournit le délai entre les deux profils. La valeur de délai mesurée par la méthode est de 1.48 ns. Il faut préciser qu'une telle méthode permet également une correction des délais imputables aux erreurs réalisées lors de la mesure des positions des différentes parties composant le *dispositif 2*.

Sensibilité des méthodes de PGT au décalage du parcours des protons

Deux spectres temporels expérimentaux, corrigés du bruit de comptage des SiPM et du délai lié au système de détection et d'acquisition, sont superposés au profil de référence (Figure 5.12 droite). On constate, tout d'abord, que le profil de référence se superpose à l'irradiation expérimentale de référence, validant ainsi les procédures de calibrations expérimentales, ainsi que la procédure de création du profil de référence.

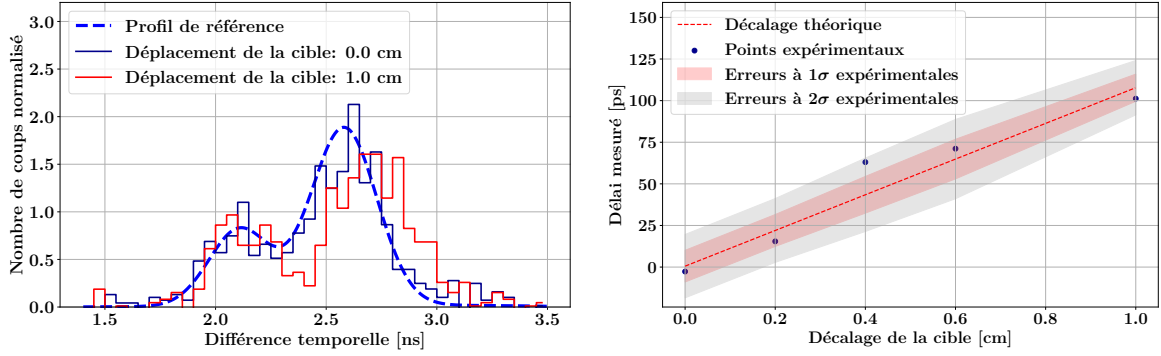


Figure 5.12 – Gauche : spectres temporels expérimentaux auxquels a été superposé le profil de référence. Droite : sensibilité à 1 et 2 σ sur la mesure du décalage du parcours des protons obtenue par les méthodes de PGT. La courbe théorique est obtenue par simulation. Les erreurs expérimentales ont été centrées sur la courbe théorique.

On constate également que le centimètre de décalage est mesurable, avec environ 100 ps de différence entre les fronts de descente des deux profils. Une analyse quantitative du décalage du parcours des protons, induit par une modification de la taille d’une cavité d’air, est présentée en Figure 5.12 droite. Cette analyse est réalisée en trois parties : (i) calcul du décalage entre les différents spectres expérimentaux vis-à-vis du profil de référence. (ii) Estimation des erreurs associées à la mesure des décalages estimés. (iii) Comparaison des mesures et erreurs associées avec le décalage mesuré par simulation en fonction de l’épaisseur de la cavité d’air.

Mesure du décalage entre profil expérimental et profil de référence. La méthode appliquée est identique à celle utilisée au Chapitre 4.

Erreur sur la mesure du décalage implémenté. La méthode conventionnelle pour estimer les erreurs est de réaliser n fois la même expérience et mesurer n fois le décalage pour générer un écart-type sur le décalage mesuré. Cependant, on a procédé à une seule expérience qui a conduit à seulement 600 PG mesurés. Pour pallier ce problème et tout de même estimer une erreur sur la mesure du décalage implémenté, des techniques de *bootstrap* ont été utilisées. Pour chaque spectre, 5000 sous-échantillons allant de 30 à 135 PG par pas de ~ 15 PG ont été générés. On limite la taille maximale d’un sous-échantillon à $\sim 20\%$ de la statistique en PG disponible pour éviter au maximum leurs corrélations. Cette méthode fournit, pour chaque spectre temporel expérimental, 8 ensembles de 5000 sous-échantillons. L’écart-type sur le décalage mesuré est ensuite estimé pour chaque ensemble de sous-échantillons.

Les écarts-types, en fonction de la statistique en PG, sont ensuite ajustés par une fonction en $\frac{A}{\sqrt{N}}$, avec A une constante, et N le nombre de PG dans un sous-échantillon (Figure 5.13). Cette loi permet d’extrapoler l’erreur sur le délai mesuré pour une distribution temporelle composée de 600 PG.

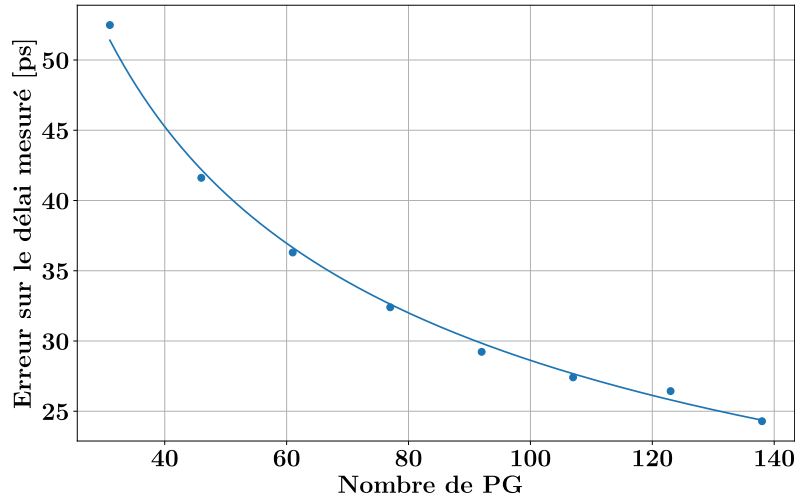


Figure 5.13 – Erreur à 1σ sur le délai mesuré entre le profil expérimental de référence et le profil simulé de référence en fonction du nombre de PG générés par la méthode décrite ci-dessus.

Décalage mesuré par simulation. La méthodologie décrite en section 5.2.6, pour générer un profil de référence, a été appliquée pour les différents décalages implémentés (0, 0.2, 0.4, 0.6 et 1 cm), créant ainsi cinq profils simulés. Le décalage moyen a ensuite été mesuré via la méthode d’intégration des spectres temporels, décrite au Chapitre 4. Les décalages obtenus ont été ajustés par une fonction affine (Figure 5.12 droite). La pente de la fonction affine, de 107 ps.cm^{-1} , correspond au temps de trajet du proton dans un centimètre d’air en sortie de la cible mince, de 109 ps.cm^{-1} . Cela signifie que dans cette configuration :

- le décalage de temps de trajet des protons est entièrement conservé,
- les variations sur les temps de trajet des PG sont négligeables.

Enfin, l’ordonnée à l’origine de la fonction est ajustée aux décalages expérimentaux mesurés pour tenir compte de potentielles erreurs systématiques.

Sensibilité sur le décalage du parcours des protons mesuré. Les décalages expérimentaux mesurés suivent, aux erreurs près, le comportement linéaire mis en évidence par la simulation. La méthode préserve donc la linéarité du décalage implémenté. De plus, les erreurs, bien qu’extrapolées, fournissent la sensibilité sur le parcours des protons à 2σ , de

4 mm dans cette configuration. En effet, les erreurs à 2σ obtenues avec un décalage de 0 cm présente un délai compris à 95% entre -18.4 et 19.6 ps. Les erreurs ne se recoupent pas avec celles obtenues pour un décalage de 0.4 cm (entre 21.5 et 65.5 ps).

5.2.7 Sensibilité des méthodes de PGTI sur le décalage parcours des protons

Les méthodes pour estimer cette sensibilité sont sensiblement les mêmes que celles décrites en section 5.2.6. On génère un profil de référence des vertex reconstruits des PG auquel on va comparer les profils expérimentaux reconstruits afin d'estimer le décalage, cette fois ci en position, entre expérience et référence.

Création du profil de référence

L'algorithme de reconstruction (Chapitre 4) est appliqué au profil temporel de référence pour obtenir un profil de référence des positions d'émissions des PG. Cet algorithme nécessite en plus du profil temporel de référence, la position du *module I*, mesuré lors de l'expérience, et la construction de la courbe de T_{proton} . Cette dernière est générée à partir de l'équation de Bethe-Bloch et est dégradée par la méthode de convolution corrélée avec la résolution temporelle du système de détection de 317 ps FWHM.

Reconstruction des données expérimentales

La reconstruction des données expérimentales nécessite également la correction du délai induit par le système d'acquisition ainsi que la suppression du bruit de fond des spectres reconstruits.

Suppression du bruit de fond. Il est corrigé après la reconstruction. Le bruit de fond est ajusté par un modèle de bruit de fond où la seule variable est l'amplitude de ce dernier. Ce modèle est obtenu par reconstruction d'une distribution temporelle uniforme. Après ajustement du bruit de fond, il suffit de le soustraire au profil expérimental pour corriger le spectre.

Sensibilité des méthodes de PGTI au décalage du parcours des protons

La Figure 5.14 gauche présente une comparaison entre le profil de référence des vertex des PG et deux profils expérimentaux à différents décalages. Le profil de référence se superpose au profil expérimental de référence. Un décalage de presque 1 cm entre les fronts de descente des profils expérimentaux est mesurable.

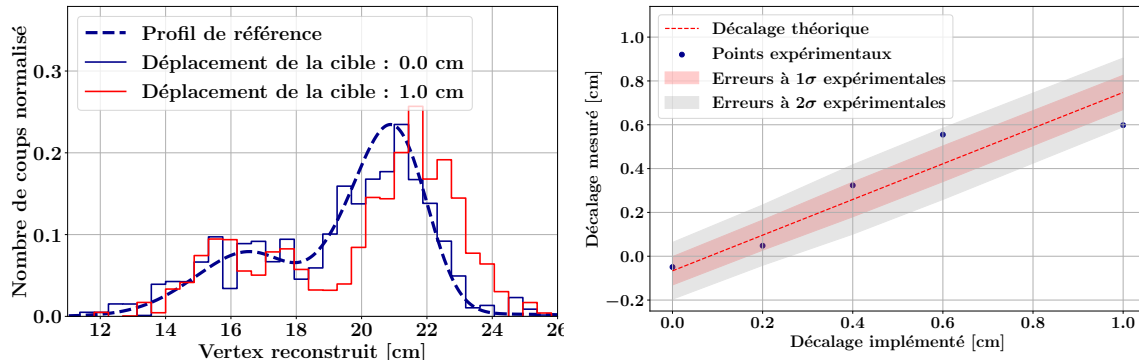


Figure 5.14 – Gauche : profils expérimentaux reconstruits et corrigés du bruit de fond. Droite : sensibilité à 1 et 2 σ sur la mesure du décalage des protons obtenue par les méthodes de PGTI. La courbe théorique est obtenue par simulations. Les erreurs expérimentales ont été centrées sur la courbe théorique.

L’analyse quantitative (Figure 5.14 droite) est réalisée de la même manière que précédemment (section 5.2.6). Le décalage théorique estimé par simulation est linéaire, mais de pente inférieure (0.81) au décalage implémenté en centimètres. Cela est dû au biais généré par la reconstruction et présenté au Chapitre 4. En effet, les profils expérimentaux obtenus avec un décalage non nul sont quand même reconstruits avec une courbe de T_{proton} généré dans les conditions de référence.

Les résultats sont sensiblement les mêmes que ceux présentés sur la Figure 5.12 avec une sensibilité à 2 σ de 4 mm. Un léger décalage systématique de 0.66 mm des positions mesurées est à souligner. Il est probablement dû à un décalage millimétrique entre les positions du système de détection utilisé pour la reconstruction en simulation, et, durant l’expérience.

5.3 Caractérisation du système de détection avec des protons de 148 MeV

5.3.1 Le système de proton thérapie Proteus One

Le système de proton thérapie Proteus One, fabriqué par la société IBA, est composé d’un accélérateur, le S2C2 (Figure 5.15 gauche) (*superconducting synchrocyclotron*), chargé d’accélérer les protons, sur lequel s’articule une *gantry* compacte (Figure 5.15 milieu) qui gère l’orientation du faisceau (HENROTIN et al., 2016). Cette *gantry* a une plage angulaire de 200°, qui combinée à la table robotisée 6D sur laquelle le patient est allongé, permet de générer les 360° nécessaires à l’irradiation d’un patient selon l’angle optimal.

La structure temporelle du faisceau est la suivante : un train d’impulsions d’une durée

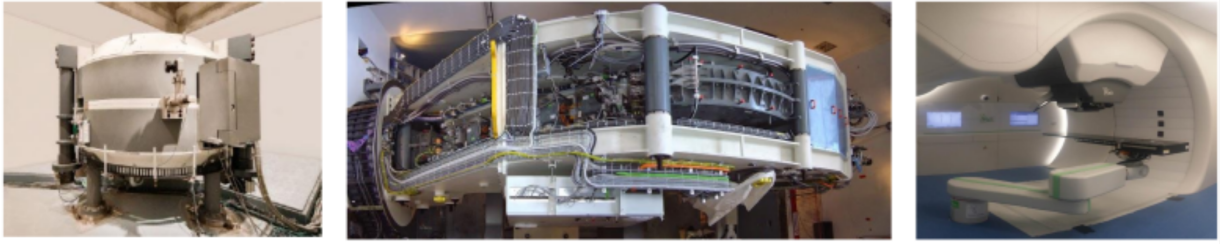


Figure 5.15 – Photos des différentes parties composant le système Proteus One. La photo de gauche représente l’accélérateur S2C2. La photo du milieu décrit la *gantry* compacte, tandis que la photo de droite montre la buse d’évacuation spécifique au *Pencil-Beam Scanning* (PBS). Ces images ont été prises au système d’irradiation Proteus One du Centre Antoine Lacassagne.

de $8 \mu\text{s}$ FWHM est émis par l’accélérateur toutes les millisecondes. Ce train possède une microstructure, il se compose de micro-impulsions (ou micro-bunch) de protons d’une durée de $\sim 8 \text{ ns}$ émis toutes les 16 ns . Le nombre de protons par micro-bunch est ajustable sur une large gamme dynamique allant de moins d’un proton par micro-bunch à plusieurs dizaines de milliers. L’énergie du faisceau de protons en sortie du S2C2 est de 226 MeV .

La sortie du S2C2 est équipée du *PBS compact Nozzle* (Figure 5.15 droite) qui ajuste la position du faisceau selon le schéma d’irradiation prévu. Des vérifications (système automatisé) sont réalisées entre chaque pause du faisceau pour s’assurer que son énergie, sa position et son intensité sont conformes au plan de traitement. Une série de collimateurs ou modificateurs/compensateurs sont disposés sur le parcours des protons afin d’en modifier l’énergie. Ces éléments peuvent réduire l’énergie du faisceau jusqu’à 100 MeV au minimum, mais augmentent, en conséquence, la largeur de ce dernier (PIDIKITI et al., 2018).

Le *PBS compact Nozzle* réalise lors d’un traitement les deux opérations suivantes un nombre de fois déterminé :

- délivrance de plusieurs spots d’irradiation à une énergie donnée ($\sim 1 \text{ ms}$ entre deux spots consécutifs)
- modification de l’énergie du faisceau (0.9 s)

Ce dispositif permet une irradiation de l’ensemble du volume tumoral, en profondeur.

5.3.2 Description du dispositif expérimental

Les dispositifs expérimentaux utilisés au cours de cette section sont présentés sur la Figure 5.17. Un faisceau de protons d’énergie 148 MeV , de largeur 4 mm à 1σ , irradie le moniteur faisceau diamant à faible intensité (moins d’un proton par micro-bunch). Comme dans le cas des expériences menées sur la ligne MEDICYC, chacune des faces du diamant est

équipée d'un préamplificateur **cividec**. Les PG générés au sein de la cible PMMA, que le faisceau de protons intercepte, sont détectés par des modules γ identiques, appelé *module II*, composés d'un cristal de PbF_2 de $1 \times 1 \times 2 \text{ cm}^3$ couplé à un SiPM HPK 6075 alimenté à sa surtension nominale. Le signal des SiPM est préamplifié par le **préamplificateur LPSC**. Les seuils de détection sont placés respectivement à une dizaine de mV (~ 0.5 proton) pour le moniteur faisceau et à 100 mV (~ 10 p.e.) pour le détecteur γ . Les signaux en sortie des préamplificateurs sont numérisés par l'acquisition **Wavecatcher**.

Expérience préliminaire, elle a pour objectif de caractériser la résolution temporelle du moniteur faisceau diamant (Figure 5.16). On ajoute, pour cette expérience, un second diamant identique au premier mais placé derrière, dans l'axe du faisceau (minimisation de la couche d'air en les plaçant dans le même boîtier qui sert de cage de Faraday (Figure 1.21 gauche)). Seule une des deux faces de chacun des diamants est préamplifiée par un **cividec**. De plus, l'énergie du faisceau de protons utilisé a varié, en cours d'expérience, entre 100 et 226 MeV.

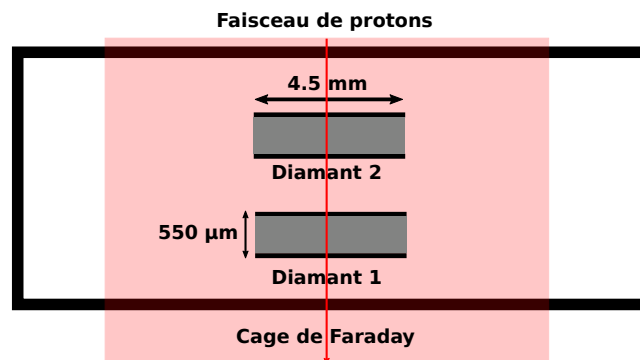


Figure 5.16 – Dispositif expérimental utilisé pour caractériser la résolution temporelle du moniteur faisceau diamant.

L'expérience A (Figure droite bas 5.17 droite haut) consiste en l'irradiation d'une cible fine de PMMA (5 mm d'épaisseur), son objectif est de mesurer la CTR entre le moniteur faisceau et un module γ en régime à proton unique.

L'expérience B consiste en l'irradiation d'une cible en PMMA de 23 cm, soit d'une épaisseur suffisante pour arrêter le faisceau de protons. Les deux *modules II* sont placés de manière asymétrique (Figure 5.17 droite haut), l'un en amont de la cible à irradier, et l'autre orienté sur la position estimée du pic de Bragg, à une distance de 20 cm du vertex présumé des PG. L'objectif est d'obtenir, avec l'analyse des signaux de ces deux modules, les spectres en temps et en énergie, des PG générés au sein du PMMA.

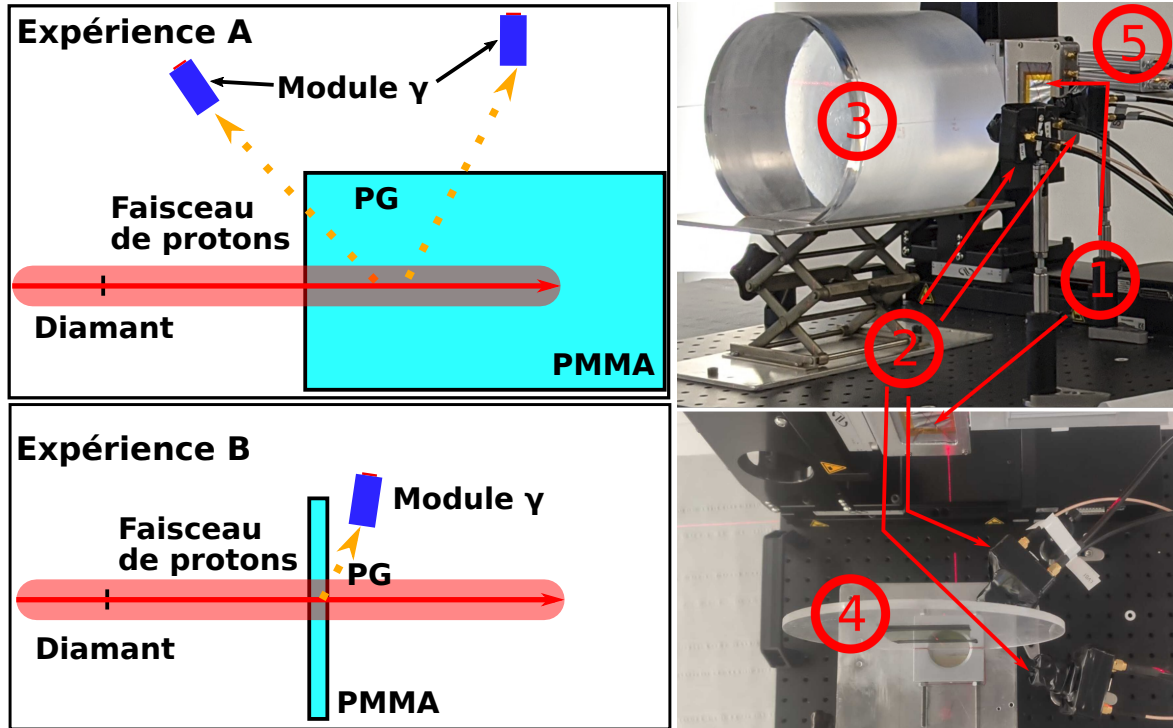


Figure 5.17 – Gauche : Schéma présentant les différentes expériences réalisés auprès du Proteus One, l'expérience A (haut) et l'expérience B (bas). Droite : Photo des différents dispositifs réalisés, l'expérience A (haut) et l'expérience B (bas). Les différents éléments présents sur les photos sont les suivants : ① correspond au moniteur faisceau utilisé, dans son conditionnement. ② correspond aux détecteur de PG utilisés, ③ à la cible épaisse de PMMA, ④ à la cible fine de PMMA et ⑤ aux deux cividec.

5.3.3 Caractérisation du moniteur faisceau diamant

CTR en fonction de l'énergie du faisceau

Elle est estimée au travers de l'**expérience préliminaire** décrite précédemment et les résultats obtenus sont présentés sur la Figure 5.18 pour plusieurs énergies du faisceau incident. Le temps est mesuré sur des signaux correspondants à des impulsions où seulement 1 proton a été détecté simultanément par les deux diamants. Le seuil, sur chaque signal, est placé à 50 % du maximum d'amplitude. La CTR (et donc la DTR) s'améliore proportionnellement à la quantité d'énergie déposée par la particule incidente, notamment de part la diminution de l'impact du *jitter* sur la mesure du signal.

Dans la suite de l'analyse, on fixera l'énergie des protons à la valeur de 148 MeV, pour laquelle la DTR du diamant a été estimée à environ à 360 ps FWHM.

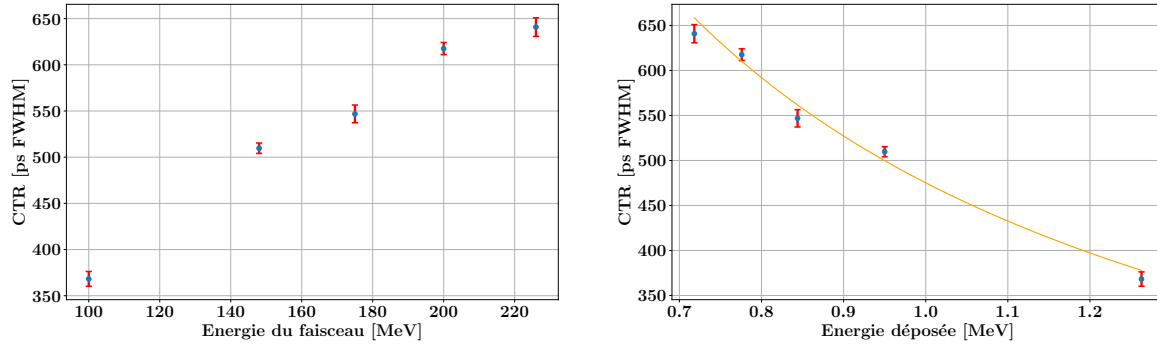


Figure 5.18 – Résolution temporelle à 1 proton par micro-bunch en fonction (gauche) de l’énergie incidente du faisceau (droite) de l’énergie déposée dans le diamant. Les données du graphe de droite ont été ajustées par une fonction de type $\frac{A}{E_{\text{dep}}} + C$ avec A et C deux constantes. Les données ont été analysées par ANSARI, 2022.

Caractérisation à l’énergie faisceau de 148 MeV

J’ai analysé les signaux en sortie du moniteur faisceau lors des **expériences A et B**.

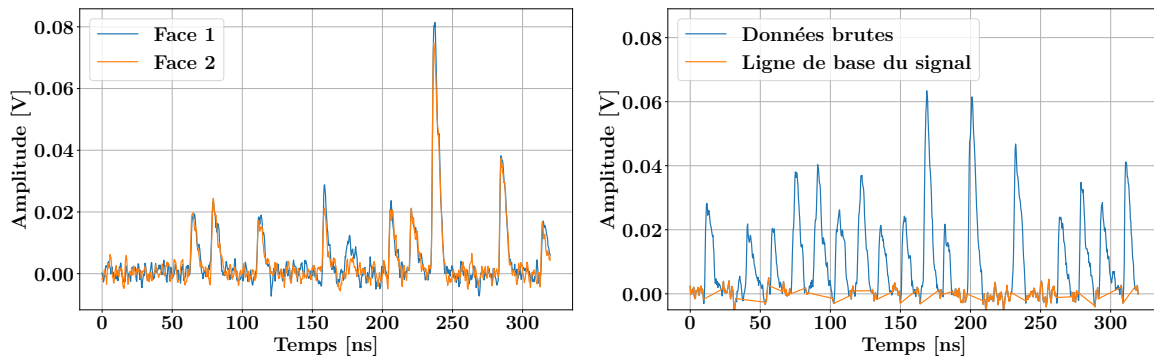


Figure 5.19 – Gauche : Exemple de signaux obtenus sur les deux faces du diamant. Le signal de la face 2 a été inversé. Droite : Signal typique (bleu) où les points retenus comme appartenant à la ligne de base sont représentés en orange.

La Figure 5.19 gauche présente un exemple typique d’impulsions détectées lors des expériences réalisées. Les signaux en sortie du **Wavecatcher** sont corrigés de la ligne de base.

Résolution en énergie. Elle est conditionnée par la quantité d’énergie déposée au sein du diamant. Les fluctuations de la ligne de base du signal acquis auront aussi une influence sur la qualité des mesures. Étant donné qu’on utilise, dans le dispositif expérimental, un préamplificateur rapide de courant **cividec** et non un préamplificateur de charge, cela va

impliquer d'intégrer le signal pour la mesurer. En conséquence, la résolution en énergie est sensiblement dégradée.

L'énergie déposée dans le diamant peut être décrite par la loi de Bethe-Bloch. Ses valeurs ainsi calculées, pour différentes énergies incidentes du faisceau et pour un diamant de $550\ \mu\text{m}$, sont représentées par le graphe de la Figure 5.20 gauche. On constate, qu'à 62.7 MeV (énergie en sortie du MEDICYC), l'énergie déposée, de $\sim 1.7\ \text{MeV}$, est quasiment deux fois supérieure à celle déposée à 148 MeV. On s'attend donc, au Proteus One, à une résolution en énergie inférieure à celle mesurée au MEDICYC.

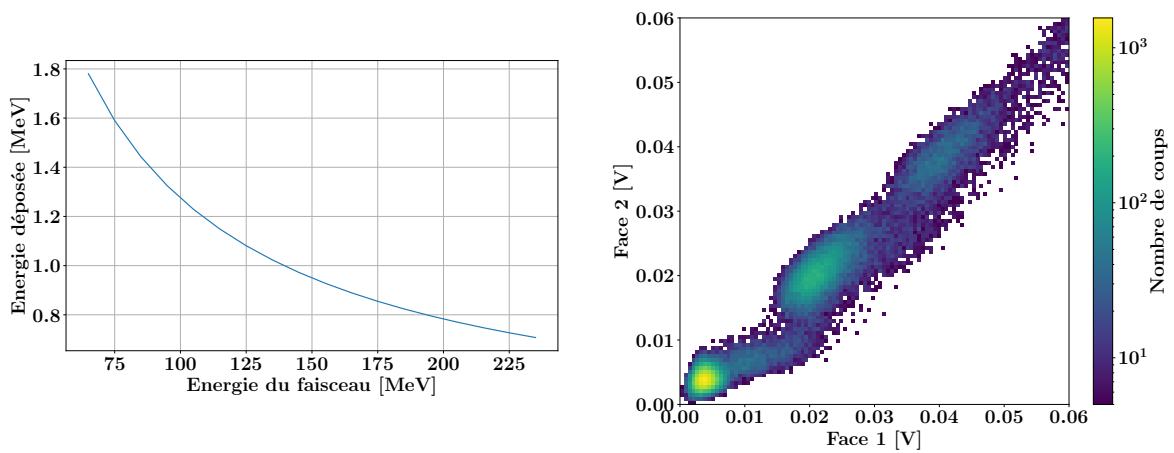


Figure 5.20 – Gauche : énergie déposée dans un diamant de $550\ \mu\text{m}$ en fonction de l'énergie du faisceau, calculée avec la formule de Bethe-Bloch. Droite : distribution des amplitudes des signaux diamants mesurés, face 1 versus face 2.

La distribution en amplitude des signaux issus du diamant, face 1 versus face 2, est représentée sur la Figure 5.20 droite. Le premier nuage de points (entre 0 et $\sim 11\ \text{mV}$) correspond au maximum local de la ligne de base où aucun proton n'a été détecté dans le micro-bunch utilisé pour l'analyse. Les nuages de points suivants représentent successivement la détection d'un nombre croissant de protons, dans chaque micro-bunch, par le moniteur faisceau.

On constate qu'il y a proportionnalité : (i) entre le nombre de protons détectés et l'amplitude du signal, et (ii) entre l'amplitude du signal et l'énergie déposée : l'amplitude du signal pour un proton de 148 MeV ($\sim 21.5\ \text{mV}$ Figure 5.20 droite) est $\sim \frac{0.9}{1.7}$ (Figure 5.20 gauche) soit ~ 0.5 inférieure à l'amplitude du signal mesurée pour un proton de 62.7 MeV ($\sim 40\ \text{mV}$ au MEDICYC).

Néanmoins, la Figure 5.20 démontre que la résolution en énergie du diamant mesurée

expérimentalement, ne permet pas de déterminer le nombre de protons de 148 MeV au sein d'un micro-bunch avec une précision de 2σ . On constate également que entre le nuage de points correspondant à la ligne de base et celui correspondant à 1 proton détecté, il y a une "traînée horizontale". Cela est dû à des signaux qu'on pourrait qualifier d'atypiques (exemple d'impulsion sur la Figure 5.19 droite à ~ 180 ns où le signal n'a pas la forme triangulaire caractéristique attendue). Ils sont parfaitement corrélés à l'irradiation. Par expérience sur les détecteurs diamant, cela suggère un défaut de métallisation.

Nombre moyen de protons détectés par micro-bunch. Le calcul reprend la méthodologie présentée en section 5.2.5, au travers de l'estimation du paramètre de la loi de Poisson λ_p qui peut se définir de la manière suivante :

$$\lambda_p = \frac{p(1)}{p(0)} = \frac{\frac{\lambda_p^1}{1!} e^{-\lambda_p}}{\frac{\lambda_p^0}{0!} e^{-\lambda_p}} \quad (5.3.3)$$

avec $p(0)$ et $p(1)$ correspondant respectivement à la probabilité de détecter 0 et 1 proton. Étant donné que la plage temporelle des signaux acquis contient environ 20 fois la période du S2C2, on enregistre également des micro-bunchs ne contenant pas de protons. Le rapport des probabilités est estimé à partir du rapport des intégrales des pics à 0 (le premier pic) et 1 proton (le second pic) présentées par la distribution en amplitude de la Figure 5.21. Comme pour l'analyse réalisée sur le MEDICYC, les signaux issus des deux faces du diamants sont sommés.

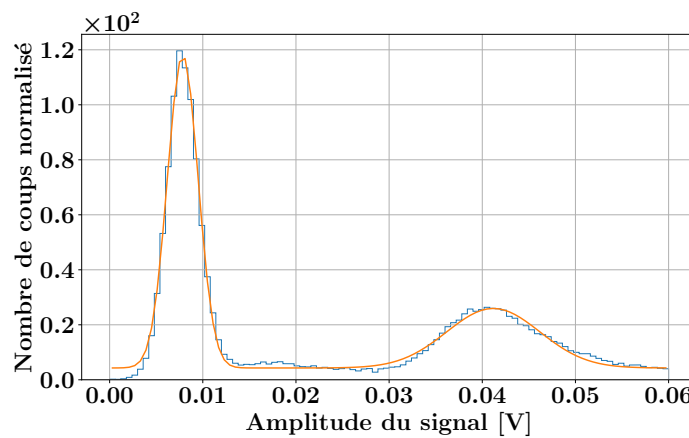


Figure 5.21 – Distribution des amplitudes maximales pour chacun des micro-bunchs analysés. Le premier pic correspond à zero proton dans le micro-bunch et le deuxième à un proton.

Le premier micro-bunch détecté par les deux faces du diamant qui a permis de déclencher le système d'acquisition est retiré de l'analyse, pour ne pas biaiser le calcul de λ_p . Les événements entre les deux pics observés sur la Figure 5.21 sont traités de manière conservative. J'ai considéré dans un cas, pour l'estimation de $\lambda_{p_{\min}}$, que les événements entre les deux pics correspondent à des micro-bunchs sans protons, et dans l'autre cas qu'ils correspondent à des événements à 1 proton (estimation de $\lambda_{p_{\max}}$). On suppose que la distribution de λ_p entre ces deux bornes suit une loi uniforme. On peut donc estimer λ_p :

$$\begin{aligned}\lambda_p &= 0.78 \text{ p.bunch}^{-1} \\ \lambda_{p_{\min}} &= 0.68 \text{ p.bunch}^{-1} \\ \lambda_{p_{\max}} &= 0.92 \text{ p.bunch}^{-1} \\ \sigma_p &= \frac{(\lambda_{p_{\max}} - \lambda_{p_{\min}})}{\sqrt{12}} = 0.07 \text{ p.bunch}^{-1}\end{aligned}$$

L'ajustement présenté sur la Figure 5.21 n'a été utilisé que pour délimiter le début et la fin des différents pics. L'erreur sur la détermination des bornes à partir de l'ajustement est négligeable au vu de l'écart entre bornes minimale et maximale.

Réponse du diamant lors de la détection de plusieurs protons ($\sim > 1$) dans le même micro-bunch. Les protons émis par le S2C2 sont répartis au sein des 8 ns qui constituent le micro-bunch. À faible quantité de protons dans le micro-bunch, dans ce paragraphe, on se pose la question de savoir, si par une analyse dédiée sur les fronts de montée des signaux, on peut être capable d'isoler chaque proton, ceci dans le but d'étendre notre technique à un régime "autour" du proton unique. Il serait, en effet, intéressant de pouvoir assigner à chacun, un temps qui lui est propre, que l'on pourrait ensuite corrélérer avec celui d'arrivée du PG.

Néanmoins, si on observe de manière qualitative les signaux sur la Figure 5.19, il n'est pas évident, sur une trace prise individuellement, et pour des signaux d'amplitude correspondant à plus de 1 proton par micro-bunch, de distinguer une modification de la forme du signal traduisant une arrivée séquentielle des protons. J'ai dû donc faire une analyse plus quantitative avec pour objectif de tenter de mettre en évidence une corrélation entre l'amplitude du signal et le temps de montée 20-80% de ce dernier (voir Figure 5.22).

Le calcul du temps de montée médian en fonction du nombre de protons détectés (Tableau 5.2) démontre que le détecteur diamant est sensible à la structure temporelle de l'accélérateur,

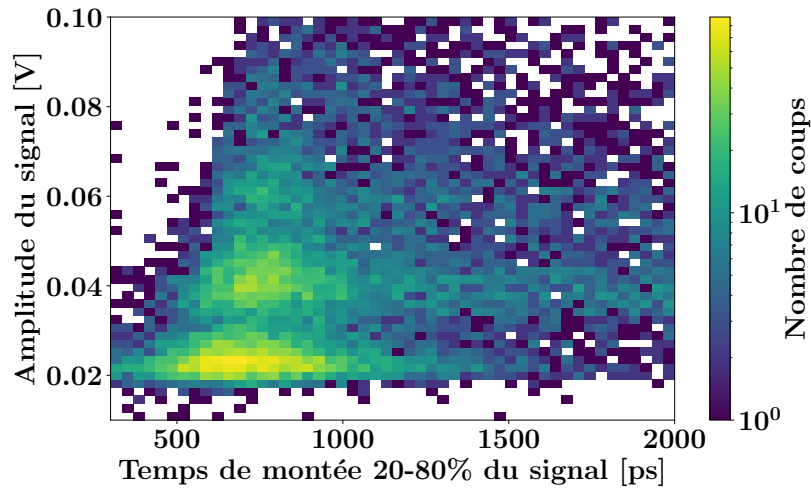


Figure 5.22 – Temps de montée 20-80% d’une impulsion fonction de son amplitude. Chacune des bandes horizontales correspond à un nombre de protons fixé. La première bande représente le temps de montée pour un proton unique détecté.

avec un écart de ~ 200 ps sur les temps de montée entre une impulsion à 1 proton et à 2 protons.

Nombre de protons	1	2	3	>3
Temps de montée 20-80% [ps]	738	945	1015	1069

Table 5.2 – Tableau récapitulatif des médianes sur les temps de montée des impulsions en fonction du nombre de protons détectés dans l’impulsion.

Il est possible de corrélér cet écart avec le délai moyen entre les deux particules. Ainsi, j’ai créé, à partir d’une série d’impulsions acquises, un signal ”moyen” correspondant à un proton unique en sortie du moniteur (Figure 5.23 gauche). On peut ensuite créer un signal de référence à 2 protons à partir de la somme de deux signaux ”moyens” décalés d’un intervalle de temps Δt .

La Figure 5.23 droite présente le temps de montée 20-80% d’un micro-bunch contenant 2 protons en fonction du décalage Δt implémenté. Une différence de temps de montée 20-80% de 200 ps (soit un temps de montée 20-80% de 938 ps) correspond à un délai moyen entre les 2 protons du micro-bunch de ~ 700 ps. Ce graphe permet d’affirmer également qu’à partir d’un délai de 500 ps entre deux protons, les deux observables sont suffisamment corrélées pour pouvoir *a priori* assigner un temps d’arrivée à chacun des protons qui a traversé le moniteur

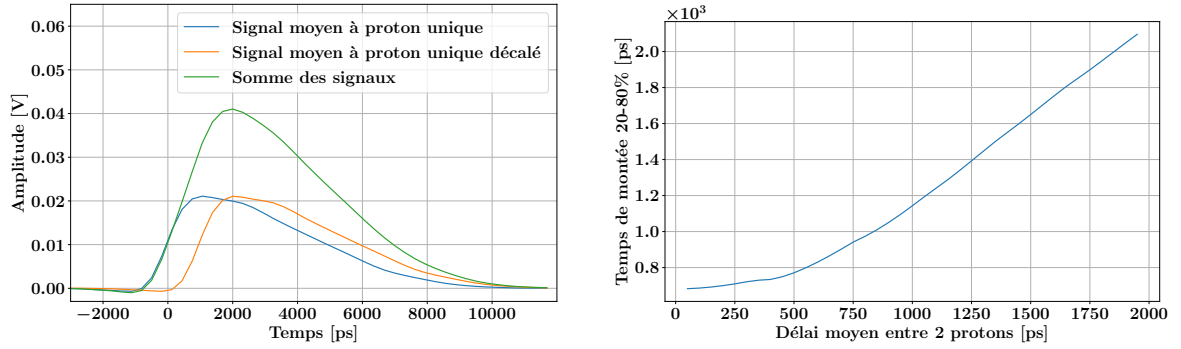


Figure 5.23 – Gauche : exemple de signaux moyens générés par le moniteur faisceau pour un ou plusieurs protons le traversant. Le signal orange a été décalé de 1 ns par rapport au signal bleu. Droite : temps de montée 20-80% du signal en fonction du décalage implémenté entre deux impulsions à proton unique.

et ainsi atteindre nos objectifs vis-à-vis de "l'extension" du régime à proton unique.

5.3.4 Caractérisation du détecteur γ

Il est caractérisé au travers des signaux issus du module γ orienté sur le pic de Bragg dans l'expérience A.

Réponse en énergie du détecteur

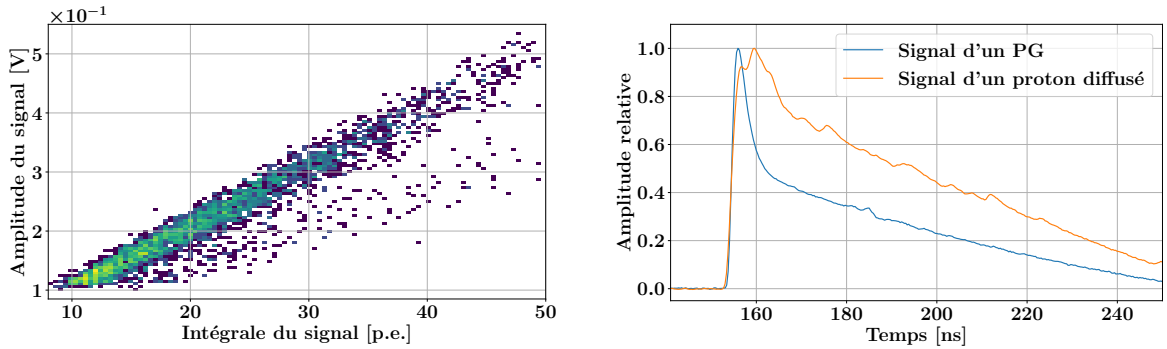


Figure 5.24 – Gauche : amplitude du signal du SiPM mesurée en fonction de son intégrale calibrée en nombre de p.e. La distribution obtenue est constituée de deux composantes linéaires dont une (qualifiée de "majoritaire") composée d'un grand nombre d'événements. Droite : exemple d'un signal typique sélectionné parmi la composante "majoritaire" (courbe bleue) et "minoritaire" (courbe orange) de la distribution.

L'amplitude du signal du SiPM, mesurée en fonction de son intégrale calibrée en nombre

de p.e, est présentée sur la Figure 5.24 gauche. L'intégrale a été calculée avec une fenêtre d'intégration de 60 ns. On peut observer deux composantes distinctes :

- un premier nuage de points, appelé *composante 1* (signal bleu de Figure 5.24 droite), qui représente plus de 95% des signaux acquis et correspond aux PG détectés par le détecteur γ . Le front de montée du signal est de ~ 1 ns, et son front de descente possède deux composantes : une rapide ($\sim$ la nanoseconde) et une lente, d'une centaine de ns, générée par la recharge des microcellules déclenchées.
- un deuxième nuage de points, appelé *composante 2* (signal orange de la Figure 5.24 droite), qui représente seulement 5% des signaux acquis. Ceux-ci seraient générés par les protons diffusés par le diamant (ou son conditionnement). Ces protons viendraient ensuite ioniser directement la surface active mais aussi le substrat du SiPM. Cela génère des déclenchements en cascade des microcellules du SiPM sur des temps allant de 1 à 10 nanosecondes (ACERBI et al., 2019), modifiant ainsi la corrélation amplitude/intégrale de l'impulsion.

Les distributions des intégrales, pour les 2 composantes, sont représentées sur la Figure 5.25.

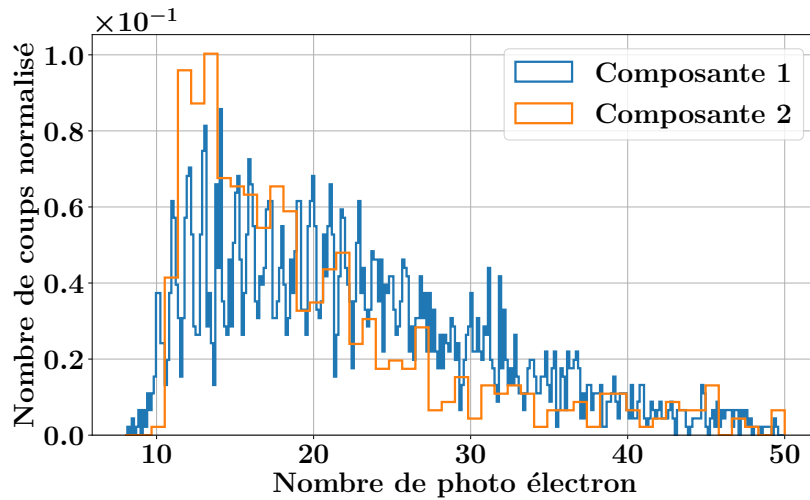


Figure 5.25 – Distribution des intégrales des signaux des SiPM calibrées en nombre de p.e, présentée pour la *composante 1* (courbe bleue) et pour la *composante 2* (courbe orange).

Grâce aux expériences en laboratoire rapportées au Chapitre 3, il a été déterminé que le premier pic de la distribution présenté en Figure 5.25 correspond à 10 p.e. La médiane de la distribution de la *composante 1* est estimée à 21 p.e, pour une coupure à 100 mV. Néanmoins, le bruit corrélé et le bruit de comptage intervenant dans la fenêtre d'intégration de 60 ns

sont intégrés et viennent surestimer la valeur calculée. Il est donc nécessaire de soustraire, à la médiane, les contributions des différentes composantes de bruit du SiPM, pour estimer, au plus juste, les performances de résolution en énergie du système de détection. La méthode pour estimer et soustraire ces composantes est décrite en Annexe A. La médiane du nombre de p.e détectés, après correction du bruit de comptage et du bruit retardé, est de 18.5 ± 0.25 p.e. tandis que celle après correction des sources de bruit précédentes et de la diaphonie directe est de 17 ± 0.25 p.e.

5.3.5 Analyse des spectres temporels

Elle est dérivée de l'analyse de l'**expérience B**, par l'irradiation d'une cible mince de PMMA. Cette dernière est suffisamment fine pour que les variations sur le temps de trajet des protons en son sein soient négligeables vis-à-vis de la CTR du système de détection et que cette dernière puisse être considérée comme une source ponctuelle de PG.

Coïncidence diamant-détecteur γ

La Figure 5.26 gauche met en évidence la distribution temporelle obtenue dans ces conditions d'irradiation. Trois différentes distributions y ont été représentées : (i) celle liée à la *composante 1* (bleu), (ii) celle liée à la *composante 2* (orange), et (iii) la somme des deux composantes (en vert). On remarque que la proportion d'événements au sein de la *composante 2* (Figure 5.26 droite) est bien plus importante que précédemment. Cela est dû au fait que :

- le détecteur est bien plus proche du faisceau de protons (quelques centimètres seulement).
- le PMMA n'arrête pas les protons, les protons diffusés peuvent donc traverser la cible pour aller interagir avec le SiPM.

Chacune des distributions présentée possède également un fond *a priori* gaussien, large de quelques nanosecondes. Dans la suite de cette section, la *composante 2* est supprimée de l'analyse par coupure graphique.

Résolution temporelle sur le micro-bunch de protons

La Figure 5.27 décrit les distributions temporelles représentées avec une coupure sur le nombre de protons détectés (1 à gauche et plus de 1 à droite). Chacune des distributions a été ajustée par une fonction correspondant à la somme deux gaussiennes.

Le fond gaussien possède deux caractéristiques intéressantes : (i) une largeur $[-3\sigma, 3\sigma]$ typique d'un micro-bunch (~ 8 ns) et (ii) une corrélation temporelle vis-à-vis de la coïncidence

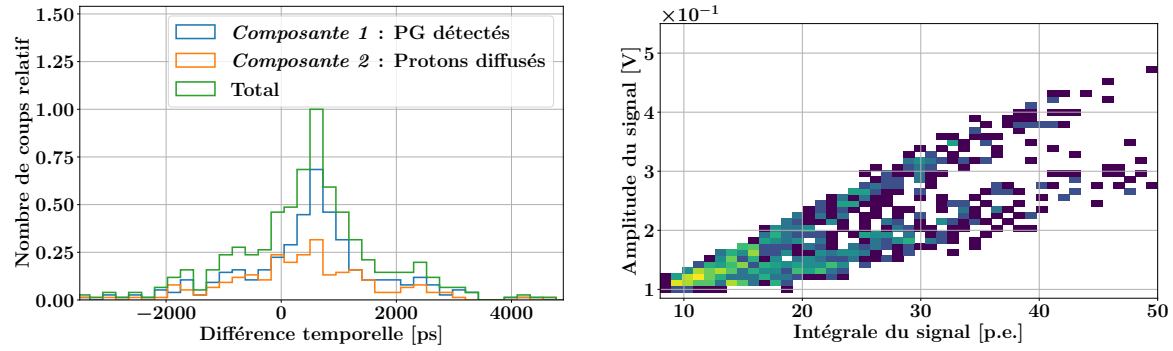


Figure 5.26 – Gauche : différence temporelle entre le détecteur γ et le moniteur faisceau. Droite : corrélation entre l’amplitude du signal et son intégrale calibrée en termes de nombre de p.e.

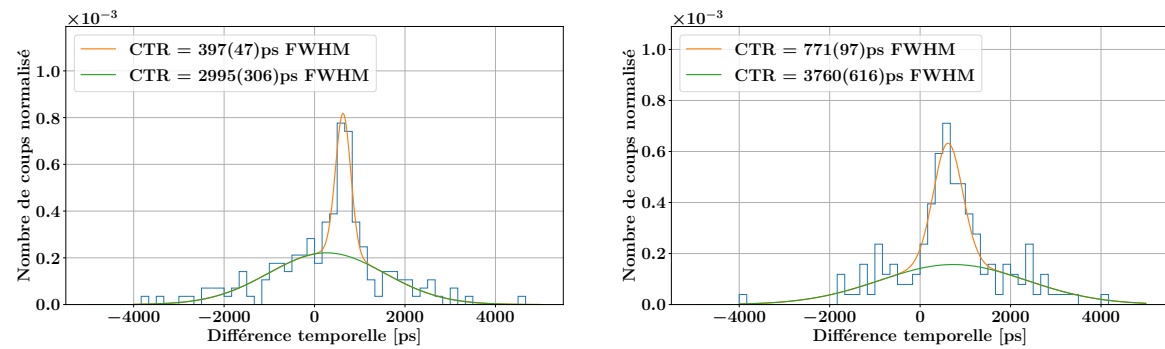


Figure 5.27 – Distribution temporelle où un seul proton (gauche) et plus de un proton (droite) a.ont été étiquetés par le diamant et où la particule détectée par le détecteur γ est un PG. Les deux distributions présentées ont été ajustées par une fonction représentée par la somme de deux gaussiennes.

moniteur faisceau-détecteur γ . Il est très probablement généré par la coïncidence fortuite entre un proton passant par le moniteur faisceau et un PG généré par un autre proton qui n’est pas passé par le moniteur faisceau, ceci étant dû à la largeur du faisceau nettement supérieure à la surface active du diamant utilisée.

Pour vérifier cette hypothèse, on calcule, à partir de considérations expérimentales (largeur et intensité du faisceau et taille de la surface active du diamant), le ratio $R_{\text{calculé}}$ entre le nombre attendu de PG parfaitement corrélés au proton qui les ont générés (**événement A**) et le nombre attendu de PG corrélés uniquement au micro-bunch du proton (**événement B**). On compare ensuite $R_{\text{calculé}}$ au rapport R_{exp} des intégrales des deux gaussiennes composant la fonction double gaussienne qui a permis d’ajuster les distributions obtenues expérimentalement (Figure 5.27).

Validation de l’hypothèse. La source de PG peut être considérée comme ponctuelle au vu de la résolution temporelle du module γ et n’émet, au premier ordre, qu’un PG par proton incident au maximum. Avec ces considérations, la probabilité de détection d’un PG est strictement proportionnelle au nombre de protons incidents, et le ratio $R_{\text{calculé}}$ correspond au ratio du nombre de protons passant par le moniteur faisceau sur le nombre de protons passant en dehors de ce dernier.

La section transverse du faisceau de protons en sortie du S2C2 a un profil gaussien (PIDIKITI et al., 2018). Sa largeur à un σ a été estimée expérimentalement, en accord avec la littérature, à 4.2 ± 0.4 mm. Sachant que la surface active du diamant utilisé est de 4.5×4.5 mm², on estime le rapport des surfaces R_{surface} à 0.2 ± 0.04 . Avec λ_p , le nombre de protons moyen traversant le diamant par micro-bunch, valant 0.78 ± 0.07 p.bunch⁻¹, on estime le nombre de protons passant à côté de ce dernier à $\frac{\lambda_p}{R_{\text{surface}}} = 3.9 \pm 1.2$ p.bunch⁻¹.

Néanmoins, R_{surface} ne tient pas compte du biais apporté par la sélection en nombre de protons détectés par le diamant. La Figure 5.27 gauche a été réalisée au moyen d’une sélection à 1 proton. Le nombre moyen de protons traversant le diamant est donc de 1. La Figure 5.27 droite a été réalisée au moyen d’une sélection à plus de 1 proton, avec en moyenne 2.3 p.bunch⁻¹ traversant le diamant. Les erreurs sur la moyenne du nombre de protons obtenue après sélection des événements sont négligeables au vu des erreurs déjà calculées.

Enfin, le nombre de protons qui traversent le diamant est en moyenne indépendant du nombre de protons qui ne le traversent pas. $R_{\text{calculé}}$ correspond donc juste au ratio entre le nombre de protons moyen après sélection des données sur le nombre de protons moyen passant hors du diamant. Le Tableau 5.3 présente une comparaison entre $R_{\text{calculé}}$ et R_{exp} .

	R_{exp}	$R_{\text{calculé}}$
1 proton	0.36 ± 0.06	0.26 ± 0.08
> 1 proton	0.6 ± 0.15	0.59 ± 0.18

Table 5.3 – Tableau récapitulatif des ratios estimés entre le nombre d’évènements A et le nombre d’évènements B.

Le Tableau 5.3 montre que malgré des erreurs importantes, les valeurs théoriques sont en accord avec les valeurs expérimentales à 1 σ , allant ainsi dans le sens de l’hypothèse formulée au cours du paragraphe.

Mesure de la résolution temporelle. Dans ce paragraphe, on va utiliser une méthode qui permet de supprimer, dans la distribution temporelle Figure 5.27, la composante corrélée au proton à l'origine du PG, et de ne conserver que le fond gaussien corrélé à l'échelle du micro-bunch. Pour cela, on va étudier la distribution en temps entre le signal d'un PG détecté par un module γ et le signal généré dans le diamant par le micro-bunch consécutif à celui qui a généré le signal du PG. Les résultats sont représentés sur la Figure 5.28. La différence temporelle est centrée sur -14 ns car deux micro-bunchs consécutifs sont en moyenne décalés de 16 ns. Les deux nanosecondes manquantes sont à imputer au temps de trajet du proton et du PG qui est à soustraire de la moyenne du micro-bunch. La FWHM de la distribution temporelle est estimée à 2.74 ns. Cette mesure confirme d'une part que la distribution des protons au sein du micro-bunch peut être assimilée, au premier ordre, à une fonction gaussienne. De plus, elle démontre que le diamant est capable d'étiqueter le micro-bunch de protons avec une précision de 2.74 ns FWHM. L'écart type de la distribution, d'environ 1.16 ns rms (dans le cas d'une gaussienne) est à comparer avec l'écart-type sur la largeur de la distribution des protons (supposée gaussienne aussi) au sein du micro-bunch du S2C2 (Tableau 1.1) de 1.86 ns. Cette valeur est compatible avec les valeurs attendues compte tenu des spécifications du S2C2.

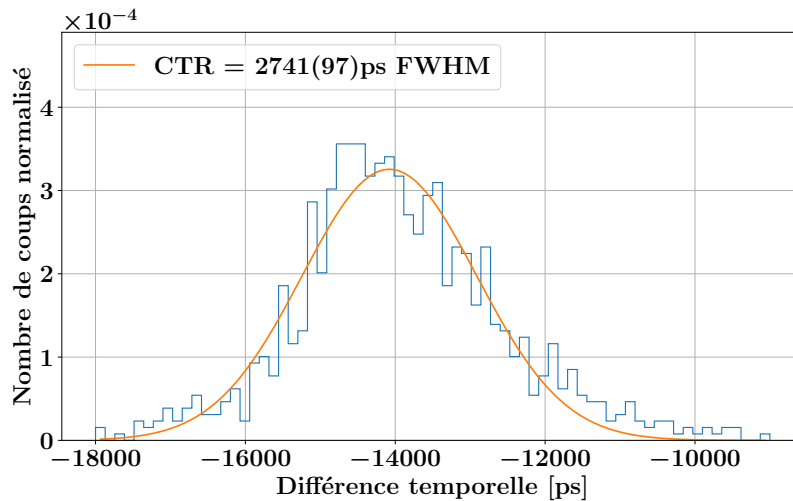


Figure 5.28 – Distribution représentant la différence de temps mesurée entre un signal de PG détecté par le module γ et le signal issu du moniteur diamant traduisant la détection de protons provenant du micro-bunch suivant.

CTR à 1 proton

La CTR mesurée, 397 ps FWHM, sur la Figure 5.27 (gauche) représente la convolution de la DTR du moniteur faisceau à 1 proton présentée sur la Figure 5.18 (DTR_{diamant}) et de la DTR du détecteur γ lors de la détection d'un PG (DTR_{PG}). La valeur de DTR_{diamant} mesurée, 360 ps FWHM, est à interpréter comme une borne maximale car elle a été mesurée dans le cas où les signaux issus des deux faces des diamants n'ont pas été sommés. DTR_{PG} a, quant à elle, été estimée par simulation à ~ 150 ps FWHM (voir Chapitre 3). Une convolution des deux DTR fournit donc une approximation de la CTR estimée donc à 390 ps FWHM, en accord avec la mesure expérimentale réalisée à 1σ .

CTR à plus de 1 proton

La CTR mesurée (Figure 5.27 (droite)), 771 ps FWHM, traduit, en plus de la CTR inhérente au système de détection, la variation temporelle entre les protons, d'un même micro-bunch (voir analyse de la Figure 5.23), détectés par le moniteur faisceau. En effet, avec en moyenne 2.3 proton traversant le diamant, le signal généré au sein de celui-ci est en partie composé du proton qui a généré le PG, mais dégradé par le signal généré par les 1.3 protons restants. La mesure de temps réalisée, à 50 % du signal, ne faisant aucune supposition sur le proton à l'origine du PG détecté, conduit à une dégradation de la résolution temporelle mesurée. Faire de telles suppositions, basées sur des méthodes bayésiennes par exemple, pourrait permettre d'améliorer la résolution temporelle, en ajustant le seuil de mesure en fonction du proton supposé à l'origine du PG émis.

5.3.6 Réponse des détecteurs γ en fonction de leurs positions

Cette section présente les résultats issus de l'expérience **A** pour les deux modules γ utilisés.

Étude des distributions temporelles

La Figure 5.29 montre les distributions temporelles acquises, avec une sélection à 1 proton, lors de la mesure de temps en coïncidence entre le diamant et les deux détecteurs γ .

On observe une différence sur les deux spectres temporels. Celle-ci peut-être, de toute évidence, reliée aux positions respectives des détecteurs par rapport à la cible. Cela valide complètement le principe de localisation des vertex des PG par la mesure précise de temps de vol dans TIARA.

Le détecteur 1 (spectre bleu), orienté sur la position supposée du pic de Bragg, possède

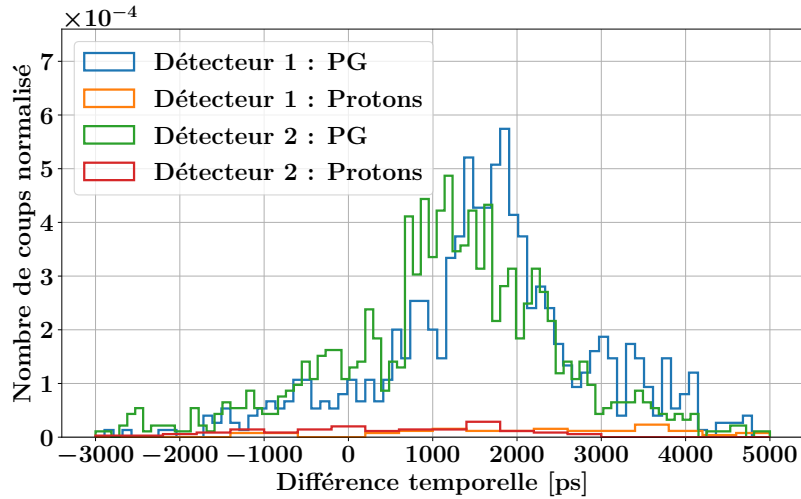


Figure 5.29 – Distribution temporelle des acquisitions en coïncidence détecteur γ -moniteur faisceau. Le détecteur γ 1 est placé en aval de la cible tandis que le détecteur γ 2 est placé en amont de celle-ci.

un angle solide de détection faible vis-à-vis du point d'entrée du faisceau dans la cible. Ses capacités de détection augmentent continûment, à mesure de la pénétration du proton dans le PMMA. Ceci explique que l'amplitude de la distribution croît au fur et à mesure que l'on s'approche du pic de Bragg.

Le détecteur 2 (spectre vert), quant à lui, est orienté vers le début du parcours des protons et détecte majoritairement les PG qui ont le temps de trajet "proton plus PG" le plus court. Ceci explique que le spectre en vert est décalé sur la gauche, par rapport à celui en bleu. Par ailleurs, au fur et à mesure du parcours des protons dans la cible, le temps "proton plus PG" augmente et l'angle solide vertex-détecteur diminue, expliquant l'allure du spectre.

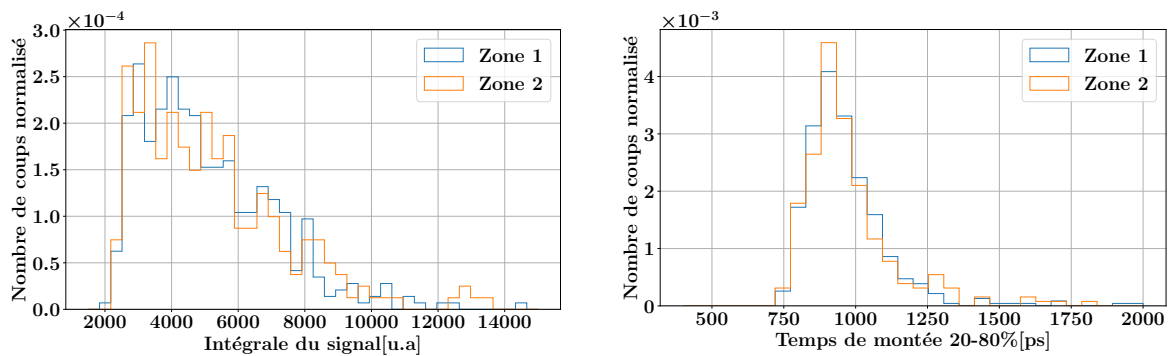


Figure 5.30 – Comparaison des intégrales des signaux (gauche) et des temps de montée 20-80% (droite) entre zone 1 et zone 2 pour le détecteur 2.

En plus du fond gaussien, on retrouve sur chaque profil temporel (Figure 5.29) une proéminence, respectivement entre 2600 et 4200 ps pour le détecteur 1 et entre -1000 et 500 ps pour le détecteur 2. L'hypothèse pour expliquer la présence de ce pic satellite est la suivante : la génération de PG dans l'étui en plastique du PbF_2 par des protons ayant diffusé. En effet, ces proéminences semblent centrées sur les temps mesurés correspondants aux évènements issus de la *composante 2* identifiée sur la Figure 5.24. De plus, en faisant une comparaison des observables d'intérêts corrélées à la forme des signaux (temps de montée et intégrale du signal) entre des PG majoritairement issus du PMMA, sélectionnée sur les spectres en temps entre 1000 et 2000 ps (appelé zone 1) et les PG issus des proéminence en question sélectionnée (appelé zone 2) (Figure 5.30), on constate qu'il n'y a de différences significatives. Cela pourrait donc signer un PG créé dans un matériau de composition chimique proche du PMMA, le polyacétal $(\text{CH}_2\text{O})_n$, qui compose justement l'étui en plastique du module de détection. Cependant, il serait nécessaire de vérifier plus précisément la validité de cette hypothèse, par simulation MC.

5.4 Conclusion

		Module I v1	Module I v2	Module II	
Energie du faisceau [MeV]		63		148	
Caractéristiques du module	PbF_2 [cm^3]	$1 \times 1 \times 1$	$1 \times 1 \times 1$	$1 \times 1 \times 2$	
	SiPM	HPK 3050	HPK 3075	HPK 6075	
	Préamplificateur	Advansid	LPSC	LPSC	
Nombre de protons par micro-bunch détecté par le diamant		1	1	1	2.3*
CTR avec le moniteur faisceau [ps FWHM]		317	251	397	771
Sensibilité longitudinale à 2σ pour 600 PG [mm]		4	≤ 4	$\times$	$\times$
Validation du potentiel du PGTI		+	+	++	

Table 5.4 – Récapitulatif des résultats obtenus lors des expériences sous faisceaux de protons au CAL. Les valeurs qui n'ont pas été déterminées sont remplacées par le symbole " $\times$ ". Le symbole "+" atteste du niveau de la validation du potentiel de la méthode. La valeur accolée à "*" est une valeur moyenne.

Les expériences menées au CAL ont permis de caractériser le module γ ainsi qu'un système composé du moniteur faisceau diamant et de deux modules, sur le modèle de TIARA, qui en comprendra une trentaine, sous faisceaux de protons et à différentes énergies. Les

modules γ développés possèdent une efficacité de détection des PG satisfaisante pour l'application visée. De plus, ils ne sont pas sensibles au bruit de fond neutron, dans les conditions d'expérience. Les protons diffusés, peuvent quant à eux être discriminés de part l'analyse de la forme des signaux des modules. Enfin, les derniers modules γ développés détectent suffisamment de photons optiques, ce qui permet de supprimer efficacement le bruit de comptage en mettant un seuil en p.e. plus élevé, tout en limitant l'impact sur l'efficacité de détection de ce dernier. Les performances temporelles des modules ont également été estimées, en coïncidence avec le moniteur faisceau et dans des conditions analogues au régime à proton unique proposé dans TIARA. Les détecteurs les plus performants possèdent une DTR de ~ 150 ps FWHM, ce qui est en accord avec le cahier des charges du projet. Le travail ainsi réalisé ouvre la voie au développement d'un détecteur γ extrêmement rapide, non bruité et à haute efficacité de détection, adapté au contrôle en ligne de l'hadronthérapie.

Le Tableau 5.4 récapitule les performances du système de détection TIARA sous irradiation de protons. Il montre qu'avec une CTR de ~ 317 ps FWHM, il est possible de mesurer le parcours des protons avec une précision de 4 mm à 2σ pour seulement 600 PG acquis, avec un faisceau de protons de 63 MeV en pseudo régime à proton unique, sur la ligne MEDICYC. De tels résultats laissent supposer que le PGT à haute résolution temporelle, de part le régime à proton unique, est la méthode de contrôle de parcours de faisceau la plus sensible actuellement développée. Par contre, la sensibilité mesurée avec le PGTI est identique à celle mesurée avec le PGT, compte tenu du fait que la méthode n'est pas exploitée à son plein potentiel. En effet, le PGTI propose la combinaison de détecteurs par déconvolution du temps de trajet des PG du temps de parcours total mesuré. L'expérience réalisée n'utilisait ici qu'un détecteur, et le parcours faible des protons de 63 MeV dans le PMMA engendrait de très faibles variations sur le temps de trajet des PG.

On constate également (Tableau 5.4) que les expériences réalisées avec plusieurs détecteurs au Proteus One ont permis de démontrer que la résolution temporelle du système de détection était suffisante pour générer des différences sur les profils temporels mesurés selon la position du détecteur PG utilisé. Cela souligne ainsi tout l'intérêt de combiner la réponse des détecteurs.

Ces expériences ont également souligné qu'il est crucial de développer un moniteur faisceau plus grand, dans le but d'intercepter tout le faisceau, pour utiliser le plein potentiel du régime à proton unique. Ceci est en cours dans d'autres projets de l'équipe du LPSC.

Conclusion et perspectives

Ce travail de thèse s’inscrit dans le projet TIARA qui propose un contrôle en ligne de la protonthérapie basé sur la mesure du temps de vol des PG générés durant l’irradiation. J’ai apporté la démonstration qu’il était possible de reconstruire la position du vertex du PG uniquement à partir du temps mesuré lors de la détection de ce dernier. Des simulations impliquant l’algorithme de reconstruction que j’ai développé ont conduit à une sensibilité millimétrique sur le parcours des protons.

- **En régime à proton unique** : une résolution temporelle en coïncidence diamant-détecteur PG de 235 ps FWHM permettrait d’obtenir 3 mm de sensibilité à 2σ sur un décalage latéral du parcours des protons avec seulement 10^7 protons incidents, c’est-à-dire un petit spot faisceau.
- **En régime à intensité clinique** : avec quelques milliers de protons par micro-bunch, une résolution temporelle dégradée de 2.35 ns FWHM permettrait de mesurer un décalage millimétrique sur le parcours des protons avec 10^9 protons incidents, ce qui représente un groupement de plusieurs spots faisceaux. Si on augmente encore l’intensité, les simulations ont prouvé que le calcul du COG des détecteurs était corrélé au parcours des protons. En effet, une sensibilité de 4 mm distale et 2 mm latérale à 2σ sur le parcours des protons pour 10^8 protons incidents a pu être mis en évidence avec comme seule information temporelle une discrimination par temps de vol.

Les modules de détection que propose le projet TIARA, c’est-à-dire un radiateur Cherenkov couplé à un SiPM ont été développés et améliorés tout au long de cette thèse. Les premiers modèles développés, des cristaux de $1\times1\times1\text{ cm}^3$ couplés à des SiPM de $3\times3\text{ mm}^2$ de surface de détection, permettaient d’obtenir à peu près 400 ps FWHM de résolution temporelle en coïncidence lors de la détection d’un rayon γ émis par une source de ^{60}Co . Les modèles les plus récents, impliquant des SiPM de plus grosse surface active, atteignent, avec la même source, 285 ps FWHM de CTR. Des simulations réalistes, reproduisant les résolutions temporelles expérimentales à 10-15%, ainsi que la réponse spectroscopique, au p.e. près, montrent que les cristaux développés atteignent 150 ps FWHM de DTR lors de la

détection de PG. Les simulations ont également permis d'étudier l'impact de la géométrie du cristal Cherenkov sur la résolution temporelle et l'efficacité de détection du module. Ces simulations ouvrent la voie au développement de modules de détection de PG hautement résolus en temps (150 ps FWHM de résolution temporelle), bas bruit (< 1 Hz) et à haute efficacité de détection (efficacité globale de l'ordre de 0.5 %) (Chapitre 3).

Les différentes versions des modules de détection développées ont été éprouvées lors de test faisceaux au Centre de protonthérapie Antoine Lacassagne. Il s'avère, premièrement, que les modules γ développés sont au premier ordre transparent aux neutrons et que les protons diffusés qui interagissent dans le SiPM génèrent un signal qui est distinguable d'un signal créé par l'interaction des PG, ce qui rend ces détecteurs relativement peu sensibles vis-à-vis du bruit de fond durant le traitement. De plus, ces tests ont permis de mettre en évidence une CTR diamant-module γ de 251 ps FWHM avec des protons de 65 MeV et 397 ps FWHM avec des protons de 148 MeV. Une version précédente du module de détection, avec une CTR de 317 ps FWHM, a permis de mettre en évidence une sensibilité expérimentale sur le parcours des protons de 65 MeV de 4 mm, avec seulement 600 PG détectés. Cette expérience souligne expérimentalement les capacités du régime à proton unique à potentiellement exacerber la sensibilité sur le parcours des protons (DAUVERGNE et al., 2020). Il est important de souligner qu'à l'heure actuelle, il n'y a pas de système de contrôle en ligne du faisceau de protons qui est capable d'obtenir de telles sensibilités avec une statistique si faible. Il a été également prouvé expérimentalement que l'information temporelle d'un système de détection suffisamment résolu en temps (400 ps FWHM) était capable de fournir, au niveau du module de détection, une information qui est dépendante de sa position. Une telle précision sur la mesure de temps de vol oblige à combiner intelligemment l'information des différents modules de détection utilisés, pour accroître au maximum la sensibilité sur le parcours des protons. C'est dans cette optique là que le projet TIARA se propose d'utiliser une méthode de reconstruction des PG, pour s'affranchir des temps de vol moyens des PG qui sont différents d'un module de détection à un autre.

Il est à souligner que bien que la résolution temporelle au proton unique permette d'obtenir des sensibilités inégalées sur le parcours des protons, l'information temporelle disponible au régime à intensité nominale n'apporte actuellement une information que sur le temps d'arrivée du micro-bunch. Le Chapitre 5 a démontré que la résolution temporelle sur le micro-bunch du S2C2 du Centre Antoine Lacassagne était de 2.75 ns FWHM, ce qui est totalement compatible avec l'hypothèse réalisée au Chapitre 4. Il est donc envisageable de

proposer un contrôle en ligne par reconstruction dégradée du traitement en régime à intensité nominale, après le début de l'irradiation. De plus, il est à préciser que la largeur des micro-bunchs des cyclotrons varient de 0.5 à 2 ns (Tableau 1.1), ce qui est bien inférieur aux 8 ns de largeur de micro-bunch du S2C2. Une telle amélioration de la résolution temporelle sur le micro-bunch permettrait probablement de contrôler avec précision le parcours des protons durant tout le traitement. Il faut néanmoins réaliser des études par simulation, ou des tests sous faisceaux générés par cyclotron pour vérifier cela.

Pour finir, le fonctionnement des détecteurs γ en tant que simple module de comptage permet potentiellement d'obtenir une sensibilité sur le parcours des protons qui est millimétrique également, et ce uniquement à partir du calcul du COG des détecteurs pondéré par les PG détectés.

Annexe

A Calcul du nombre de p.e détectés en tenant compte des différentes sources de bruit.

Cette section présente le calcul du nombre réel de p.e. générés lors de l'interaction d'un PG dans le cristal ($1 \times 1 \times 2 \text{ cm}^3$) puis détectés par le SiPM ($6 \times 6 \text{ mm}^2$).

Pour cela, il faut comprendre comment les différentes sources de bruit sont corrélées au signal généré et donc aux micro-cellules déclenchées. Comme expliqué en section 1.3.2, une micro-cellule peut être déclenchée suite à la détection d'un photon optique. Cette dernière peut ensuite activer ses voisins *via* la diaphonie directe, et ce phénomène peut se reproduire en cascade. Toutes ces cellules déclenchées plus ou moins simultanément créent la composante rapide du signal. Enfin se superpose le bruit corrélé mais retardé issu, par exemple, de la diaphonie indirecte ou de la post-impulsion.

Il faut donc d'abord supprimer la composante de bruit retardé puis retirer l'impact de la diaphonie directe sur la composante rapide du signal. En effet, la diaphonie directe sur le signal d'intérêt peut générer du bruit qui est ensuite intégré, tandis que le bruit ne peut pas générer de la diaphonie directe sur le signal d'intérêt.

Le formalisme mathématique traduisant ce dernier paragraphe est présenté ci dessous :

$$M_{\text{exp}}|_{\overline{n_2}} = \frac{M_{\text{exp}}}{1 + \lambda_{n_2}} \quad (0.1.1)$$

$$M_{\text{réel}} = \frac{M_{\text{exp}}|_{\overline{n_2}}}{1 + \lambda_{n_1}} \quad (0.1.2)$$

où

- M_{exp} représente la médiane calculée à partir des données brutes sans corrections préalable, c'est à dire 21 p.e.
- n_2 correspond aux évènements issus de la composante retardée. $M_{\text{réel}}$ correspond à la

médiane corrigée de tous les effets de bruit

- λ_{n_2} correspond au nombre moyen d’occurrences générés, par p.e., par le bruit retardé. Celui-ci va augmenter la valeur de l’intégrale du signal sans avoir d’impact sur la composante rapide de ce dernier. Mathématiquement, λ_{n_2} peut être défini de la manière suivante :

$$\lambda_{n_2} = (\lambda_{aft} + \lambda_{DC} + \lambda_{DeC}) (1 + \lambda_{DiC})$$

Avec λ_{aft} le nombre moyen de post-impulsions par p.e., λ_{DC} le nombre moyen de coups liés au bruit de comptage primaire par p.e., λ_{DeC} le nombre de diaphonies indirectes générées par p.e. et λ_{DiC} le nombre d’occurrences générées par l’une des sources de bruit citées précédemment qui a fait de la diaphonie directe.

- λ_{n_1} correspond au nombre moyen de diaphonies directes générées par p.e., auquel s’ajoute également le nombre de coups moyens générés par le bruit de comptage primaire qui arrive dans la nanoseconde de la composante rapide du signal (extrêmement peu probable au regard de la probabilité de diaphonie directe). On affirme donc ici que $\lambda_{n_1} = \lambda_{DiC}$.

La combinaison des Equations 0.1.1 et 0.1.2 permet de relier $M_{\text{réel}}$ et M_{exp} :

$$M_{\text{réel}} = \frac{M_{\text{exp}}}{(1 + \lambda_{n_1})(1 + \lambda_{n_2})} \quad (0.1.3)$$

A.1 Détermination de λ_{n_1}

Le paramètre λ_{n_1} est défini comme le nombre moyen de micro-cellule du SiPM déclenchées par une micro-cellule activée. Il a été mesuré en laboratoire avec le même détecteur γ alimenté à la même tension que pour l’expérience sur Proteus One. Le seuil du système de détection est réglé à 0.5 p.e pour déclencher sur le bruit de comptage. La Figure 31 montre la distribution des amplitudes des signaux pour cette valeur de seuil. Les amplitudes appartenant au premier pic (≈ 12 mV) correspondent à des événements n’ayant pas fait de diaphonie. Pour ces événements, $k_d = 0$, où k correspond au nombre de diaphonies réalisées, l’indice d signifiant qu’on s’intéresse uniquement aux diaphonies directes. Il s’agit là d’événements issus du bruit de comptage ; tandis que les événements appartenant au second pic ont déclenché une

avalanche dans une seule autre micro-cellule du SiPM ($k_d = 1$). Sachant que le phénomène de diaphonie directe suit une loi de Poisson (KRATOCHWIL et al., 2021). Le paramètre λ_{n_1} peut être directement estimé à partir du rapport des intégrales des deux pics.

$$\frac{p(k_d = 1)}{p(k_d = 0)} = \frac{\frac{\lambda_{n_1}^{k_d=1}}{k_d=1!} e^{-\lambda_{n_1}}}{\frac{\lambda_{n_1}^{k_d=0}}{k_d=0!} e^{-\lambda_{n_1}}} = \lambda_{n_1} \quad (0.1.4)$$

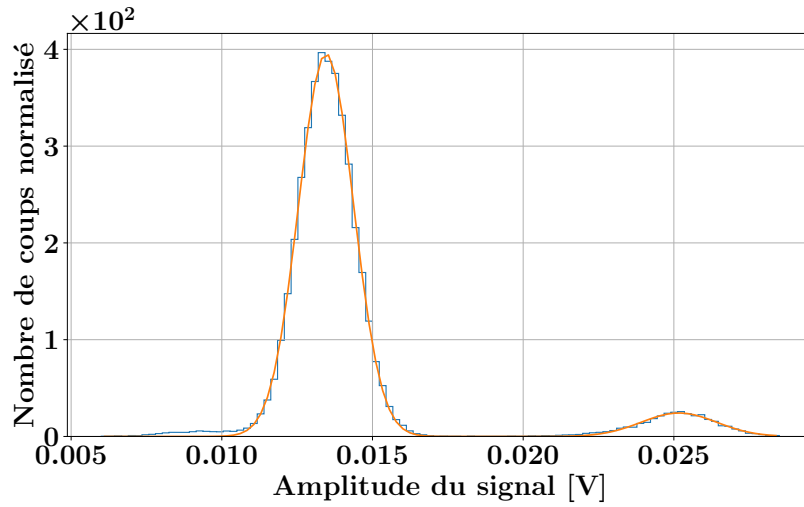


Figure 31 – Spectre en amplitude des signaux acquis avec un seuil à 0.5 p.e. La première gaussienne correspond aux événements n’ayant pas déclenché les cellules voisines tandis que la seconde correspond aux signaux ayant déclenché une seule cellule.

Le ratio des intégrales de la Figure 31 nous donne $\lambda_{n_1} = 0.084 \pm 0.001$.

A.2 Détermination de λ_{n_2}

Le paramètre λ_{n_2} est défini comme le nombre moyen de micro-cellules du SiPM déclenchées/ré-enclenchées par une seule micro-cellule dans un intervalle de temps de 60 ns. Ce paramètre a lui aussi été estimé en laboratoire dans les mêmes conditions que celles de la section A.1. Le système d’acquisition a été réglé à 0.5 p.e pour déclencher sur le bruit de comptage. Les signaux ont été sélectionnés, de sorte que seul les signaux dont la composante rapide est à 1 p.e d’amplitude subsistent. Une fois une cellule déclenchée, on regarde le nombre moyen de micro-cellules déclenchées/ré-enclenchées dans les 60 ns suivant le signal qui a déclenché l’acquisition. Pour faciliter le comptage des impulsions du SiPM, un filtre passe haut avec

50 MHz de fréquence de coupure a été utilisé.

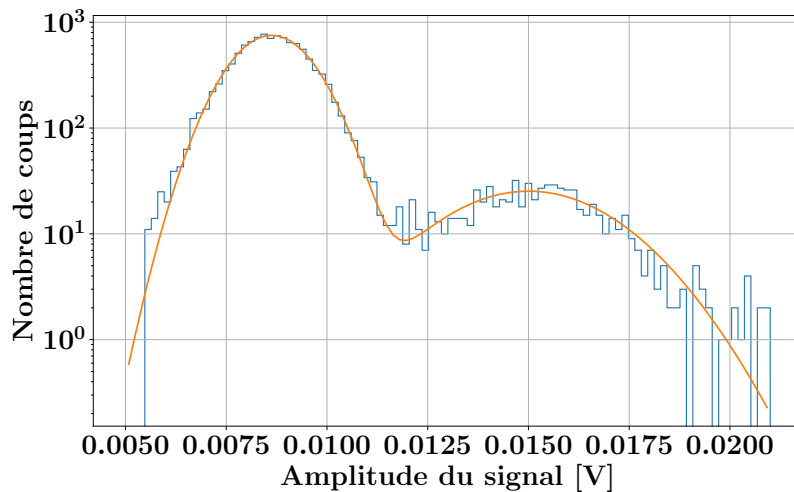


Figure 32 – Spectre en amplitude des signaux présents dans les 60 ns suivant le déclenchement du SiPM sur le bruit de comptage. La première gaussienne (~ 8 mV) correspond aux évènements où le SiPM a généré une impulsion à photon unique retardée, tandis que la seconde gaussienne (~ 16 mV) correspond aux évènements où l’impulsion retardée a engendré une avalanche sur une micro-cellule voisine.

La Figure 32 montre le spectre en amplitude des impulsions présentes dans les 60 ns suivant le déclenchement initial du SiPM. Le premier pic de la distribution bimodale correspond au nombre d’impulsions retardées dont l’amplitude vaut 1 p.e. Soit k_r , l’amplitude de l’impulsion retardée en p.e., pour ces évènements, $k_r = 1$. Pour les évènements peuplant le second pic, k_r vaut 2. En effet, ce type d’impulsion peut être généré soit par deux évènements retardés qui se sont superposés (extrêmement peu probable), soit par un évènement retardé ayant fait de la diaphonie directe. Il est à noter que le nombre d’évènements n’ayant pas généré d’impulsion retardée est lui aussi connu ($k_r = 0$). Il peut être obtenu en soustrayant au nombre total de signaux ceux issus des SiPM suite à au moins une impulsion retardée ($k_r > 0$). Cependant, $k_r = 1$ décrit les phénomènes liés aux impulsions retardées corrélées à l’excitation primaire du SiPM. Celles-ci peuvent correspondre à de la post-impulsion, à du bruit de comptage ou à de la diaphonie indirecte. $k_r = 2$, en revanche, ne décrit pas uniquement l’empilement de deux impulsions générées par l’un des phénomènes précédents (minoritaire) mais surtout les évènements $k_r = 1$ ayant subi en plus une diaphonie directe. Cela signifie que $k_r = 2$ ne suit pas la même loi que $k_r = 1$ et $k_r = 0$. En conséquence, la loi de Poisson doit être corrigée ici de la diaphonie directe pour être utilisée :

$$\lambda_{n_2} = \frac{p(k_r = 1)}{p(k_r = 0)}(1 + \lambda_{\text{DiC}}) \quad (0.1.5)$$

Connaissant $\lambda_{\text{DiC}} = 0.084$, on a $\frac{p(k_r=1)}{p(k_r=0)}(1 + \lambda_{\text{DiC}}) = 0.139 \pm 0.001$.

Les valeurs de λ_{n_1} et λ_{n_2} sont maintenant déterminées et peuvent être injectées dans l'Equation 0.1.3. Celle-ci nous permet d'estimer la valeur de $M_{\text{réel}}$ à 17 ± 0.25 p.e sachant un seuil imposé en expérience à 100 mV.

B Estimation de l'efficacité de détection du module γ .

Cette section présente le calcul de l'efficacité du détecteur simulé dans le Chapitre 5 pour construire le profil de référence (Figure 5.11 droite).

L'efficacité de détection du détecteur sachant que la particule est arrivée jusqu'au détecteur ($Eff_{det|PG}$) est le produit de deux probabilités, la probabilité que le PG interagissent dans le cristal (P_{int}) et la probabilité que le nombre de photons Cherenkov détectés, issus du déplacement de l'électron secondaire au sein du cristal, soit supérieur au seuil en p.e. imposé (P_{Che}).

$$Eff_{det|PG} = P_{int} \times P_{Che}$$

On ne cherche pas ici à faire la distinction sur le type d'interaction du PG au sein du cristal (photo-électrique, Compton ou création de paires). On considère qu'il y a interaction si le PG dépose une énergie supérieure à 100 keV (la limite basse d'énergie pour enclencher le processus Cherenkov dans du PbF_2). Cette probabilité a été obtenue de la manière suivante. Le rapport entre le nombre de PG qui ont déposé plus de 100 keV et le nombre total de PG qui ont traversé le cristal a été calculé pour chaque intervalle en énergie de 100 keV. La Figure 33 (gauche) présente les probabilités d'interaction obtenues par simulation de 20 milliards de protons. La géométrie implémentée est conforme à l'expérience décrite dans la Figure 5.1. La Figure 33 (droite) fait office de comparaison et décrit les probabilités d'interaction des PG dans 1 cm de PbF_2 à partir des données fournies par NIST-XCOM. On voit bien que la simulation suit le comportement de la courbe de probabilité d'interaction totale fournie par

NIST-XCOM. Il est quand même à noter qu'il est difficile d'utiliser la fonction donnée par NIST-XCOM comme modèle d'ajustement pour les données de simulation, compte tenu que la Figure 33 (gauche) tient compte du trajet moyen mais aussi des écarts au trajet moyen des PG en fonction de l'énergie incidente du PG. Une fonction de type $\frac{A}{x^b} + cx + d$ a été utilisée pour ajuster au mieux les données fournies par la simulation. Cette ajustement a pour ambition de lisser les données obtenues en sortie de simulation.

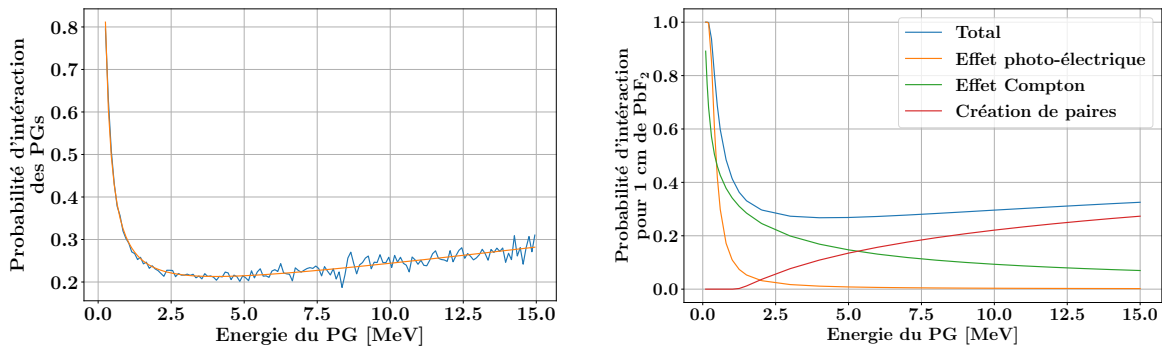


Figure 33 – Probabilité d'interaction des PG au sein d'un bloc de PbF_2 de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ (P_{int}). La fonction d'ajustement n'est ici utilisée que pour lisser les données en sortie de simulation (gauche). Probabilité d'interaction des PG pour un parcours de 1 cm dans du PbF_2 (droite).

P_{Che} représente la probabilité de détection du PG sachant que le PG a déposé au moins 100 keV dans le cristal. Ce paramètre est gouverné par : la quantité de photons générés à chaque interaction, leur trajet au sein du cristal et leur détection par le photo-détecteur. On rappelle qu'une simulation de la génération et de la propagation des photons optiques a été validée expérimentalement (Chapitre 3). La méthode d'estimation du paramètre est la suivante. On calcule le rapport du nombre de PG ayant déposé plus de 100 keV et ayant conduit à la détection de plus de 5 p.e (après application de la PDE du SiPM) sur le nombre total de PG ayant déposé plus de 100 keV. La Figure 34 présente l'efficacité de détection du PG sachant son interaction pour un seuil à 5 p.e. La fonction a été ajustée par la somme d'une fonction sigmoïde et d'une fonction affine. Cet ajustement est utilisé aussi ici pour lisser les données obtenues en sortie de simulation. L'ajustement fonctionne cependant légèrement moins bien que le précédent avec des erreurs d'ajustement au début de la fonction. Cependant, cette erreur d'ajustement n'aura que très peu d'impact sur l'estimation du profil de référence.

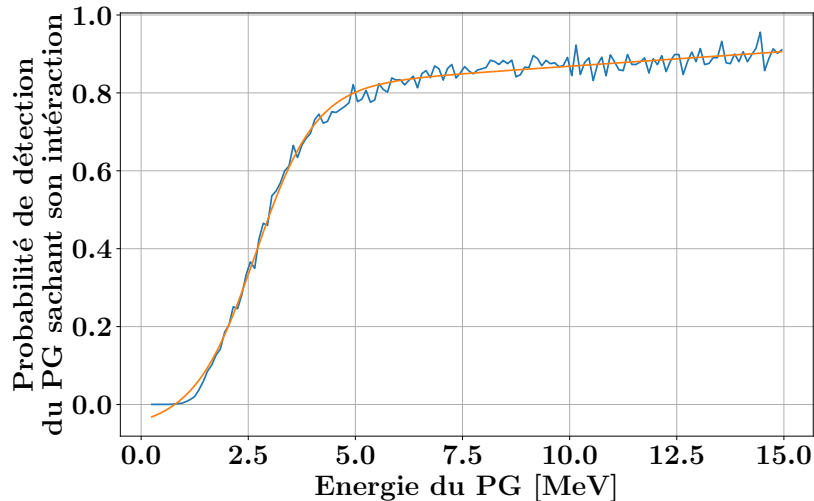


Figure 34 – Efficacité de détection des PG sachant que les PG ont déposé plus de 100 keV (P_{che}). On considère ici que les PG sont détectés si plus de 5 p.e sont détectés par le SiPM à chaque interaction (la PDE du SiPM est prise en compte). L’ajustement réalisé est présenté ici pour les lisser les données obtenues en simulation.

C Contributions scientifiques

C.1 Articles

- **2021** Jacquet M *et al* A time-of-flight-based reconstruction for real-time prompt-gamma imaging in proton therapy Phys. Med. Biol. **66** 135003
<https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac03ca>
- **2021** Jacquet M *et al* Conception of a prompt-gamma detector for online proton therapy monitoring JRJC proceeding
- **2020** Dauvergne D *et al* On the role of single particle irradiation and fast timing for efficient online-control in hadrontherapy Front. Phys. **8** 434
<https://doi.org/10.3389/fphy.2020.567215>
- **2019** Marcatili S *et al* A 100 ps TOF Detection System for On-Line Range-Monitoring in Hadrontherapy IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference 1-4 [10.1109/NSS/MIC42101.2019.9059815](https://doi.org/10.1109/NSS/MIC42101.2019.9059815)

C.2 Conférences

- **2022** New Developments in Photodetection *Poster* Troyes, France
- **2022** Fast Timing in Medical Imaging *Présentation orale* Valence, Espagne
- **2022** Assemblée Générale du GdR Mi2B *Présentation orale* Paris, France
- **2021** Journée de Rencontres Jeunes Chercheurs *Présentation orale* La Rochelle,

France

- **2021** Assemblée Générale du GdR Mi2B *Présentation orale* Lyon, France
- **2019** Young Investigator's Workshop on Photon Detection for Medical Applications
Présentation orale Siegen, Allemagne

PAPER

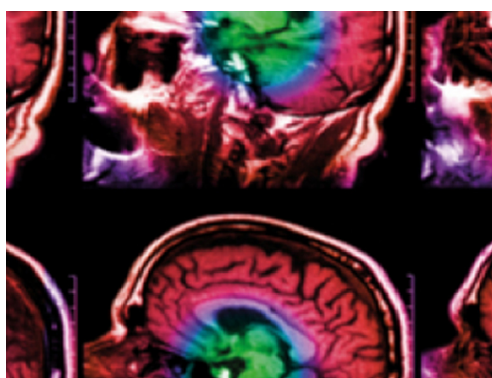
A time-of-flight-based reconstruction for real-time prompt-gamma imaging in proton therapy

To cite this article: Maxime Jacquet *et al* 2021 *Phys. Med. Biol.* **66** 135003

View the [article online](#) for updates and enhancements.

You may also like

- [First test of the prompt gamma ray timing method with heterogeneous targets at a clinical proton therapy facility](#)
Fernando Hueso-González, Wolfgang Enghardt, Fine Fiedler et al.
- [Yb-doped polarization-maintaining femtosecond fiber laser using Gires–Tournois interferometers for dispersion management](#)
Xuzhuo Jia, Yuanqi Song, Li Yan et al.
- [Characterization of the microbunch time structure of proton pencil beams at a clinical treatment facility](#)
J Petzoldt, K E Roemer, W Enghardt et al.



IPEM | IOP

Series in Physics and Engineering in Medicine and Biology

Your publishing choice in medical physics,
biomedical engineering and related subjects.

Start exploring the collection—download the
first chapter of every title for free.



PAPER

A time-of-flight-based reconstruction for real-time prompt-gamma imaging in proton therapy

RECEIVED

16 December 2020

REVISED

4 May 2021

ACCEPTED FOR PUBLICATION

21 May 2021

PUBLISHED

22 June 2021

Maxime Jacquet^{1,*}, Sara Marcatili^{1,*} , Marie-Laure Gallin-Martel¹, Jean-Luc Bouly¹, Yannick Boursier³, Denis Dauvergne¹ , Mathieu Dupont³, Laurent Gallin-Martel¹, Joël Hérault², Jean-Michel Létang⁴ , Daniel Manéval² , Christian Morel³ , Jean-François Muraz¹ and Étienne Testa⁵ 

¹ Université Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, LPSC-IN2P3 UMR 5821, F-38000 Grenoble, France

² Centre Antoine Lacassagne, F-06200 Nice, France

³ Aix-Marseille Univ, CNRS/IN2P3, CPPM, Marseille, France

⁴ University of Lyon, INSA-Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UJM-Saint Etienne, CNRS, Inserm, CREATIS UMR 5220, U1206, F-69373 Lyon, France

⁵ Univ. Lyon, Univ. Claude Bernard Lyon 1, CNRS/IN2P3, IP2I Lyon, F-69622, Villeurbanne, France

* Authors to whom any correspondence should be addressed.

E-mail: majacquet@lpsc.in2p3.fr and marcatili@lpsc.in2p3.fr

Keywords: prompt-gamma imaging, prompt-gamma timing, image reconstruction, range monitoring, proton therapy

Abstract

We propose a novel prompt-gamma (PG) imaging modality for real-time monitoring in proton therapy: PG time imaging (PGTI). By measuring the time-of-flight (TOF) between a beam monitor and a PG detector, our goal is to reconstruct the PG vertex distribution in 3D. In this paper, a dedicated, non-iterative reconstruction strategy is proposed (PGTI reconstruction). Here, it was resolved under a 1D approximation to measure a proton range shift along the beam direction. In order to show the potential of PGTI in the transverse plane, a second method, based on the calculation of the centre of gravity (COG) of the TIARA pixel detectors' counts was also explored. The feasibility of PGTI was evaluated in two different scenarios. Under the assumption of a 100 ps (rms) time resolution (achievable in single proton regime), MC simulations showed that a millimetric proton range shift is detectable at 2σ with 10^8 incident protons in simplified simulation settings. With the same proton statistics, a potential 2 mm sensitivity (at 2σ with 10^8 incident protons) to beam displacements in the transverse plane was found using the COG method. This level of precision would allow to act in real-time if the treatment does not conform to the treatment plan. A worst case scenario of a 1 ns (rms) TOF resolution was also considered to demonstrate that a degraded timing information can be compensated by increasing the acquisition statistics: in this case, a 2 mm range shift would be detectable at 2σ with 10^9 incident protons. By showing the feasibility of a time-based algorithm for the reconstruction of the PG vertex distribution for a simplified anatomy, this work poses a theoretical basis for the future development of a PG imaging detector based on the measurement of particle TOF.

1. Introduction

Hadrontherapy is a non-invasive radiotherapy modality using ions to selectively irradiate tumours. With more than one hundred clinical centres operating worldwide in 2020, this technique has known a remarkable development in recent years (Dosanjh *et al* 2018). Compared to conventional irradiation methods (x-ray and electron beams), hadrontherapy presents a distinctive depth dose deposition profile, with a maximum at the end of the ion range (Bragg peak). This feature provides, in principle, a very high ballistic precision and tumour coverage together with a limited irradiation of healthy tissues. However, in the clinical practice, the potential accuracy of hadrontherapy is compromised by different sources of uncertainties such as transient modifications of the anatomy (tumour mass reduction, weight loss, daily changes of internal cavity filling), errors in the determination of patient tissue composition, physiological movements of organs, or simply patient

mispositioning (Paganetti 2012). As a consequence, safety margins are routinely applied to the tumour volume at treatment planning: in case of deep-seated tumour, these margins can be as large as 1 cm, thus limiting treatment selectivity (Paganetti 2012). For the same reasons, irradiation fields presenting an organ at risk in the tumour distal region are usually avoided in favor of multiple irradiation fields, with the consequence of increasing the volume of irradiated tissues (Knopf and Lomax 2013).

The use of a detection system to measure the hadron range in real-time is today recognised as essential for the improvement of hadrontherapy efficacy (Pausch *et al* 2020). Over the last decade, many research groups have developed a large variety of monitoring systems (Kraan 2015, Krimmer *et al* 2018), which take advantage from the existing correlation between the proton range and the physical properties of secondary particles produced by nuclear interactions within the patient (Min *et al* 2006). In the case of proton therapy, these include in beam or post-treatment positron emission tomography exploiting 511 keV gamma rays from β^+ emitting fragments (Enghardt *et al* 2004, Bisogni *et al* 2016, Ferrero *et al* 2018) and a large variety of systems based on the detection of prompt-gamma (PG) rays (Krimmer *et al* 2018, Parodi *et al* 2018). Detectors falling in the last category focus on the measurement of different physical variables to infer information on the beam path in the distal and/or transverse directions.

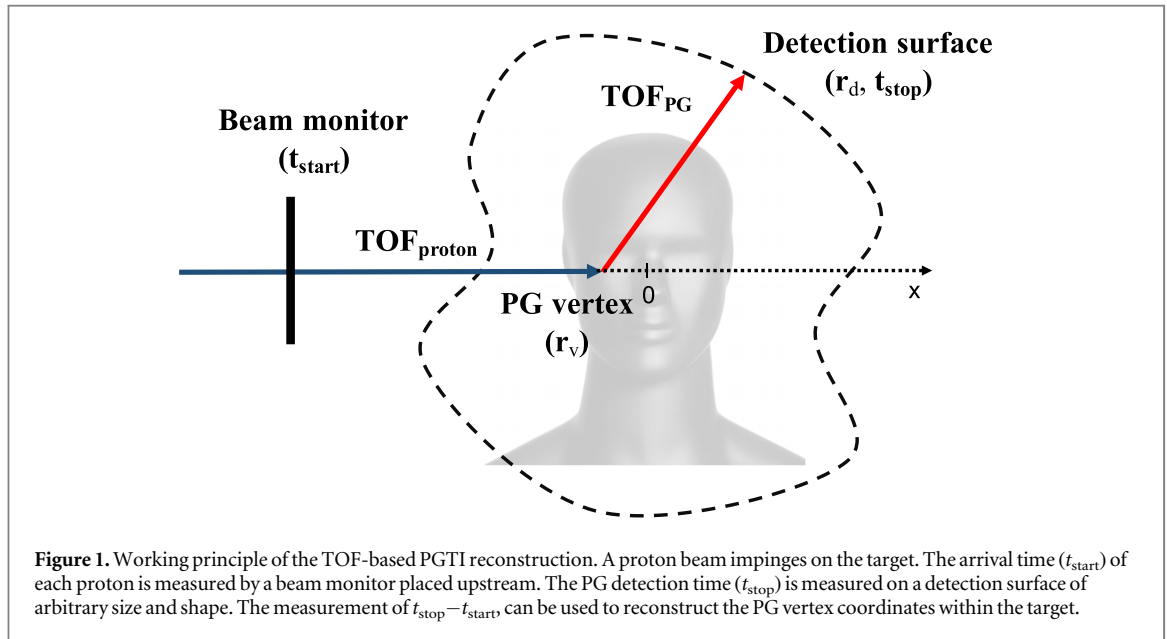
In PG imaging (PGI), the longitudinal distribution of PG emission vertices is directly measured using collimated gamma detectors (Smeets *et al* 2012, Perali *et al* 2014, Priegnitz *et al* 2015, Xie *et al* 2017) while the 3D PG vertex distribution can be accessed using Compton cameras (Roellinghoff *et al* 2011, Kishimoto *et al* 2015, Krimmer *et al* 2015a, Thirolf *et al* 2017, Muñoz *et al* 2017, Draeger *et al* 2018). A time-of-flight (TOF) information can be added to these systems in order to reject time-uncorrelated particles (mainly neutrons) and therefore to improve the sensitivity of the proton range measurement (Krimmer *et al* 2015b, Pinto *et al* 2014). To the best of our knowledge, those based on collimated cameras are the sole PGI approaches currently capable of providing real-time monitoring of the proton range (Richter *et al* 2016, Xie *et al* 2017): the most promising prototype allows detecting range shifts below 4 mm at 2σ with 0.5×10^8 incident protons at 100 MeV (Perali *et al* 2014).

In PG spectroscopy (PGS), the energy and target material dependencies of nuclear cross sections are taken into account in the analysis of PG energy spectra in order to obtain information on the residual proton range, with respect to the centre of the gamma detector field-of-view, and the target chemical composition (Verburg and Seco 2014). A detection system based on this principle was recently tested on phantoms under clinically relevant irradiation conditions: the absolute proton range was measured with millimetric precision at 2σ with a statistics of $\approx 10^9$ incident protons (Hueso-González *et al* 2018).

Another promising technique is the PG peak integral (PGPI) approach proposed by Krimmer (2017). It consists in comparing the ratio of integral counts from multiple gamma detectors arranged around the target in order to detect a possible 3D beam displacement. A TOF information is also included to discriminate PGs produced in the target from those produced outside. According to Monte Carlo (MC) simulations, a few per cent of variation in the registered PG rate can be detected with 10^8 incident protons, corresponding to a proton range shift of a few millimeters.

In this work, we focus on the detection of proton range shifts through the measurement of the TOF of PGs. The so-called prompt-gamma timing (PGT) approach was first proposed by Golnik *et al* (2014) and exploits the existing correlation between ion ranges and TOF distribution characteristics. In Hueso-González *et al* (2015), the authors showed how the proton range can be estimated from the momenta of the PG TOF spectrum acquired by a fast gamma detector (e.g. BaF₂ or LaBr₃ crystals) placed at backward detection angles relative to the beam direction. The precision of this technique directly depends on the time resolution of the detection system, and since the TOF is measured with respect to the beam RF signal, for cyclotrons, the time resolution is ultimately limited by the time-width of the proton bunch (Petzoldt *et al* 2016). According to Pausch *et al* (2016), in a worst case scenario of 2 ns (FWHM) time resolution, a 5 mm shift sensitivity would be achievable from a PG TOF spectrum including 10^4 events. More recently, the CLaRyS collaboration has proposed the use of a fast beam-tagging hodoscope (Gallin-Martel *et al* 2018, Marcatili *et al* 2020) with the aim to provide a precise start time for the TOF measurement and therefore improve the sensitivity of the PGT technique. Besides, the use of a beam monitor would allow detecting any possible beam instability in real-time.

In this paper we study the feasibility of a novel approach to real-time monitoring, based on TOF-resolved PGI. We are currently conceiving, through MC simulation, a detection system (TIARA for TOF Imaging ARrAy) to measure the 3D distribution of PG vertices in real-time by exclusively measuring the PG TOF. TIARA will be read out in time coincidence with a fast beam monitor placed upstream the patient, with a targeted coincidence time resolution (CTR) of 100 ps (rms). This CTR may be achieved reducing the beam intensity at the beginning of the irradiation (single proton regime) as proposed by Dauvergne *et al* (2020) and Marcatili *et al* (2020), in order to tag in time each single proton and thus overcome the limitation that an extended bunch time-width imposes to the system CTR. The final goal will be to verify that the treatment is consistent with the treatment



plan already within the first (or first few) irradiation spot(s) by comparing the PG vertex distribution measured by TIARA to the one calculated under treatment planning system (TPS) conditions.

This paper proposes an original reconstruction approach for PG profiles (PG time imaging (PGTI) reconstruction), which is exclusively based on particle TOF. It is built over the solution of an analytical reconstruction formula describing the PG vertex distribution in the target in 3D (section 2.1). In this preliminary work, the formula was solved in a 1D approximation to allow for the reconstruction of longitudinal PG profiles (section 2.4). An evaluation of the potential method sensitivity in the transverse plane was also performed through the calculation of the centre of gravity (COG) of the TIARA pixel detectors (section 2.5).

Our work paves the way for the development of a new time-based PGI modality, namely PGTI. Its potential sensitivity was evaluated through MC simulations for an hypothetical detector and a simplified anatomy under the assumption of excellent time resolution (100 ps rms) and poor energy resolution (1 MeV rms).

2. Material and methods

2.1. PGTI vertex reconstruction

Let's consider a detection surface of arbitrary shape and size, surrounding the target during a proton irradiation (see figure 1). A beam monitor is placed upstream the target to tag in time each incident proton. The detection plane measures the arrival time of PGs generated in the patient. The TOF measured by this system for each event can be written as the sum of three different components: the proton TOF (T_{proton}) between the beam monitor and the nuclear interaction vertex; the target nucleus de-excitation time (T_{decay}) associated to the emission of a PG; and the TOF between the interaction vertex and the PG detection point (T_{PG}).

$$\text{TOF} = T_{\text{proton}}(\mathbf{r}_v) + T_{\text{decay}} + T_{\text{PG}}(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_v), \quad (1)$$

where $\mathbf{r}_d(x_d, y_d, z_d)$ is the PG hit coordinate vector in the gamma detector and $\mathbf{r}_v(x_v, y_v, z_v)$ is the coordinate vector of the PG vertex. Since nuclear de-excitation half-lives are below ≈ 1 ps for most biologically relevant nuclei (Kozlovsky *et al* 2002), the contribution of T_{decay} in equation (1) can be safely neglected at the time-scale of the fastest gamma-ray detector.

The gamma-ray TOF (T_{PG}) can be analytically determined from the geometrical distance between the PG vertex and the PG hit position:

$$T_{\text{PG}} = \frac{1}{c} \|\mathbf{r}_d - \mathbf{r}_v\|. \quad (2)$$

From these considerations, equation (1) becomes:

$$\text{TOF} = T_{\text{proton}}(\mathbf{r}_v) + \frac{1}{c} \|\mathbf{r}_d - \mathbf{r}_v\|, \quad (3)$$

describing the PG vertex distribution in the three-dimensions. With the further assumption that the proton beam lays on the x -axis, y_v and z_v can be set to zero and T_{proton} only becomes a function of x_v . Equation (3) is therefore reduced to one dimension to allow the calculation of the PG emission point along the beam path:

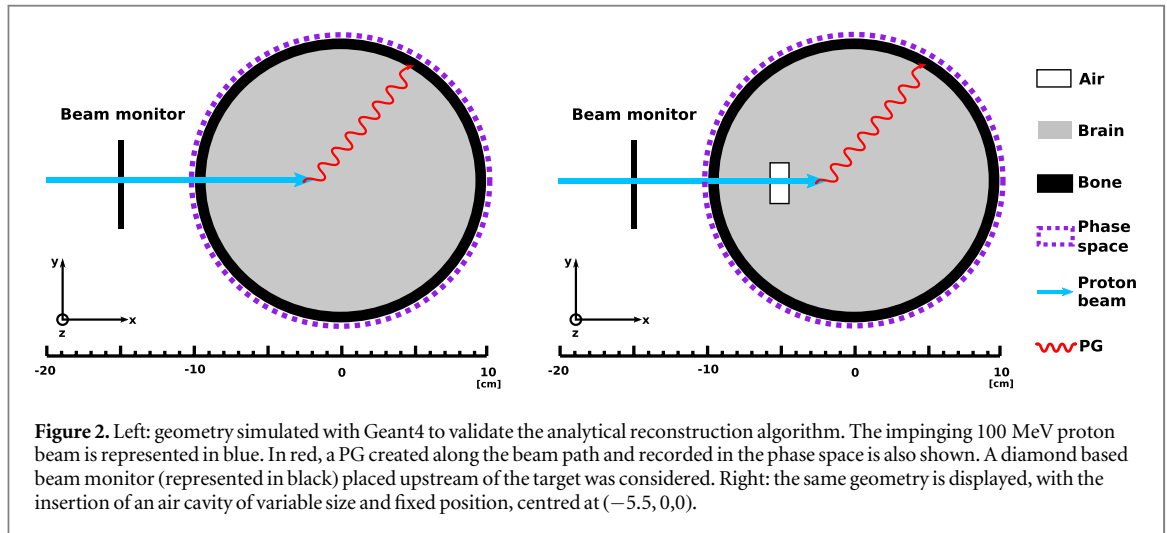


Figure 2. Left: geometry simulated with Geant4 to validate the analytical reconstruction algorithm. The impinging 100 MeV proton beam is represented in blue. In red, a PG created along the beam path and recorded in the phase space is also shown. A diamond based beam monitor (represented in black) placed upstream of the target was considered. Right: the same geometry is displayed, with the insertion of an air cavity of variable size and fixed position, centred at $(-5.5, 0, 0)$.

$$\text{TOF} - \frac{\sqrt{(x_d - x_v)^2 + y_d^2 + z_d^2}}{c} - T_{\text{proton}}(x_v) = 0. \quad (4)$$

Once T_{proton} is determined, equation (4) can be resolved through a binary search of zeros to obtain the distal PG vertex coordinate x_v .

2.1.1. Determination of $T_{\text{proton}}(x_v)$

The proton arrival time cannot be experimentally determined, but it can be computed beforehand for each pencil beam selected for the monitoring procedure either analytically or through MC simulations. Here we explore a MC approach that takes into account the irradiated geometry and realistic beam parameters. For each target geometry considered in this work and for each set of proton beam characteristics, protons' arrival time was scored every 0.1 mm along the beam axis on an event-by-event basis in order to compute the average of T_{proton} as a function of beam penetration in the target and the associated statistical uncertainties. While MC methods are generally considered computationally slow, it should be stressed that this approach ensures a rather quick convergence. In fact, the arrival time of each simulated proton is scored at each bin interface regardless of the probability for the proton to actually undergo a physical interaction.

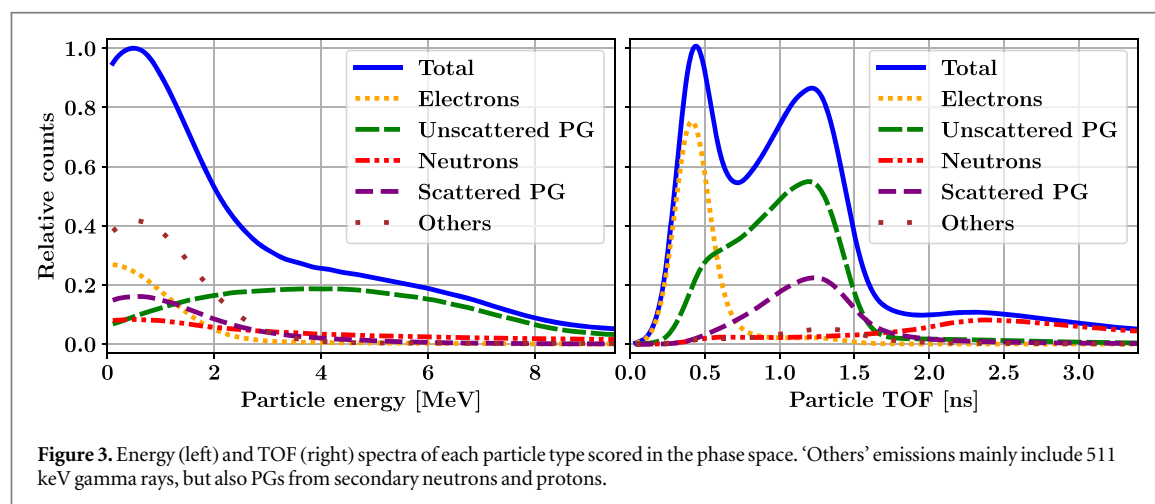
2.2. Validation of PGTI reconstruction

The reconstruction formula proposed in equation (4) was validated *in silico* under simplified irradiation conditions. All MC simulations within this study were performed with the Geant4 toolkit (10.4.patch02 release) (Agostinelli *et al* 2003) and the predefined QGSP_BIC_HP_EMY physics list, which is recommended by Geant4 developers for hadrontherapy applications⁵

The simulated geometry ('homogeneous head') consists in a 10 cm radius spherical head composed of homogeneous brain tissue surrounded by a 0.7 cm thick skull as shown in figure 2, left, and surrounded by air. Tissue materials have been defined according to ICRP Publication 100 (ICRP 2009). The origin of the coordinate system is the phantom centre. Upstream the target, a diamond detector of $50 \times 50 \times 0.3 \text{ mm}^3$ was placed at -15 cm from the head centre. A 100 MeV proton beam originating from a point-like source placed at $(-20, 0, 0) \text{ cm}$ impinges on the head along the x -axis; the resulting range is 6.9 cm. A specific $T_{\text{proton}}(x_v)$ curve was determined for this simulation conditions, as described in section 2.1.1.

A spherical detection surface with a 10.5 cm radius was implemented as a 4π phase space surrounding the phantom to record the energy, position, time of arrival, vertex coordinate and ID of each impacting particle. For validation purposes, only unscattered PGs generated from primary protons were considered. A selection of the incident particle energy above 2 MeV was also considered to allow rejecting 511 keV emissions and the long gamma-ray line from the 0.718 MeV ^{10}B de-excitation (Kozlovsky *et al* 2002). The physical quantities scored in the phase space were used to solve equation (4) and reconstruct a longitudinal PG vertex profile. This profile was compared to the distribution of the PG x vertex coordinates directly issued from the simulation and considered as the ground truth.

⁵ <https://geant4.web.cern.ch/node/155>



2.3. Hypotheses on detector characteristics

The proposed reconstruction approach lays the foundations for the conception of a dedicate PG detector (TIARA). The potential performances of PGTI were evaluated through MC simulation for an hypothetical detector implemented as a phase space with the following characteristics.

2.3.1. Geometry

TIARA is composed of 30 independent detection surfaces (representing the detector pixels) of 1 cm² sensitive area, uniformly distributed around the target. This assumption corresponds to a geometrical efficiency of $\approx 2.4\%$. With the pixel spatial coordinates defined at the beginning of the treatment in the target reference system, each pixel provides the PG hit coordinate with a spatial resolution determined by the spatial extension of the pixel itself.

2.3.2. Absorption efficiency

Each detection surface has a photon absorption efficiency of 25%. This represents a conservative value for the efficiency of small volumes ($\approx \text{cm}^3$) of common high-Z crystals as BGO, LaBr₃, PbF₂ or PbWO₄ in the PG energy range. With this additional hypothesis, the overall detection efficiency for TIARA is of 0.6%.

2.3.3. Time resolution

TIARA is read in time coincidence with a diamond based beam monitor placed upstream the target (Gallin-Martel *et al* 2018). Two different time resolutions were explored, 100 ps (rms) and 1 ns (rms). The first is achievable in single proton regime (reduction of beam intensity), while the second is attainable at nominal beam intensity, for example with a C230 IBA cyclotron (Petzoldt *et al* 2016, Werner *et al* 2019).

2.3.4. Energy resolution

The limited size assumed for each pixel prevents the full absorption of PG rays. Thus, an arbitrary energy resolution of 1 MeV (rms) is considered to model a hypothetical detector providing almost no spectroscopic information.

An example of the expected energy (left) and time (right) response of TIARA is shown in figure 3 for a 100 MeV, point-like proton beam impinging on the ‘homogeneous head’ geometry (see figure 2, left). The time spectrum corresponds to the 100 ps (rms) time resolution hypothesis. In both figures, the separate contributions of the various secondary particles produced in the target can be observed. These distributions can be used to establish data selection criteria for optimal background rejection. In the energy distribution (left), contributions of scattered and unscattered PGs from primary protons are presented separately. The scattered PG (purple) spectrum presents a lower mean energy than the spectrum of unscattered PGs (green): for example, an energy selection above 2 MeV would guarantee a favourable scattered to unscattered PG ratio. The same energy selection may also allow rejecting the fast electrons (yellow) generated by the beam-induced ionisation in air. The TOF distribution (right) shows that the neutron signal (in red) lays outside the PG time-spectrum, thus leading to a natural neutron time-discrimination. This result is supported by a previous experiment performed by our collaboration at a cyclotron research facility (Marcatili *et al* 2020). In that experiment, a PG TOF spectrum with 100 ps (rms) time resolution was acquired that showed a negligible (neutron and gamma-ray) background within the signal time-window.

2.4. Simulation of longitudinal range shifts

The capability of the simplified 1D analytical reconstruction algorithm to detect a proton range shift along the beam direction was investigated through MC simulation. The goal was to observe a possible discrepancy of the proton range during the irradiation (simulated treatment) with respect to a reference irradiation, for different numbers of incident protons (10^7 and 10^8) and two different CTRs (100 ps and 1 ns rms).

2.4.1. Simulation geometry

The ‘homogeneous head’ geometry described in section 2.2 was modified to include a $1 \times 2 \times 2$ cm³ box-shaped air cavity centred at $(-5.5, 0, 0)$ cm, that is 2.4 cm before the Bragg peak for 100 MeV impinging protons (see figure 2, right). This geometry will be referred to as ‘air cavity head’. A 100 MeV, 6 mm (rms) wide proton beam with Gaussian shape (Pidikiti *et al* 2018) and a full-width-tenth-maximum (FWTM) energy spread of 0.1% (Farr *et al* 2018) was simulated. After traversing the 300 μ m of diamond, the projected beam range straggling is approximately equivalent to a 0.6 MeV (σ) energy spread at incidence. A detection phase space surrounding the head and composed of 30, 1 cm² squared elements uniformly distributed over a sphere of 10.5 cm radius (leaving an opening at beam entrance) was implemented to reproduce TIARA pixel’s geometry. The use of a phase space allowed evaluating the potential of the reconstruction algorithm without considering contingent detector characteristics that have still to be defined.

2.4.2. Reference irradiation

First, 4×10^8 primary protons were simulated to obtain the specific $T_{\text{proton}}(x_v)$ curve for the ‘air cavity head’ geometry following the approach described in section 2.1.1. The $T_{\text{proton}}(x_v)$ was analytically convolved with a Gaussian distribution presenting either a 100 ps, or a 1 ns standard deviation. Then, 1.5×10^9 incident protons (*reference statistics*) were run and secondary particles’ time, energy and hit position scored in the phase space were used to reconstruct the PG vertex profile according to equation (4). The distribution was successively analytically smeared to take into account the two different time resolutions explored and build the reference profile. The simulation of a very high number of incident protons ensures the statistical convergence of the reference profile: an analytical convolution of these data is therefore relevant.

2.4.3. Range deviations for simulated treatments

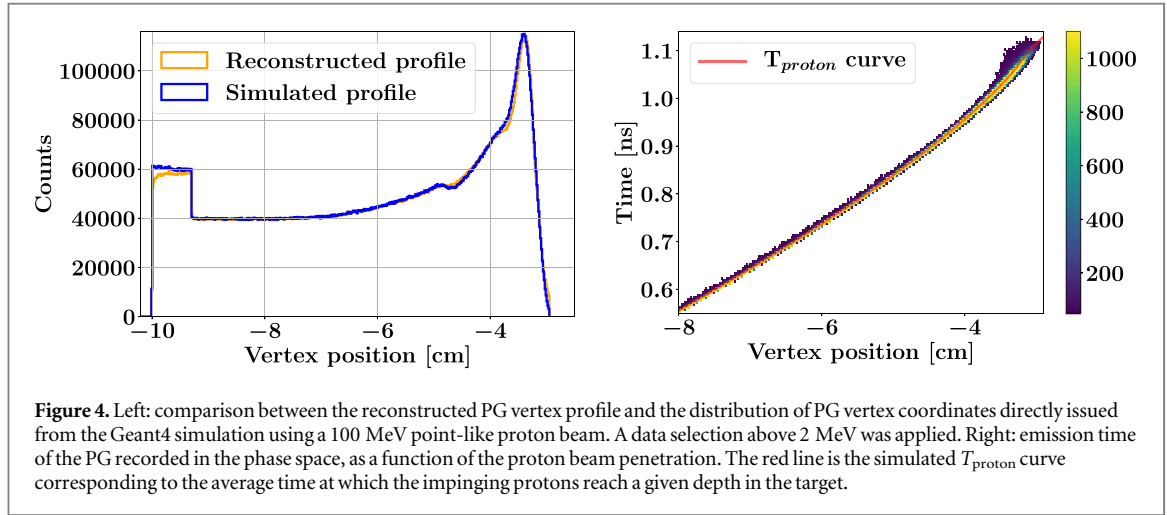
In order to reproduce a distal proton range shift at treatment time, the air cavity thickness in the ‘air cavity head’ geometry was progressively increased to 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 and 1.5 cm with the cavity centre fixed at -5.5 cm: considering the low proton energy loss in air, 1 mm of air roughly induces 1 mm of range shift. Data resulting from these five simulations with variable air cavity thickness were analysed considering two time resolutions and different numbers of incident protons (*monitoring statistics*). In order to mimic the expected response of TIARA, list-mode time and energy data from MC simulations were first smeared with Gaussian distributions presenting a standard deviation equal to the assumed time (100 ps and 1 ns rms) and energy resolutions (1 MeV), respectively. In the case of a 100 ps CTR, data selections corresponding to 10^7 and 10^8 incident protons were performed, as this level of time resolution would only be achievable if a beam intensity reduction is applied at the beginning of the treatment for a very limited time. Since a 1 ns (rms) CTR may realistically be achieved at nominal beam intensity with a C230 cyclotron, without reducing the beam current, a higher *monitoring statistics* of 10^9 protons was explored in this case. No specific T_{proton} curve was assessed for these simulated irradiations.

2.4.4. Data selection

For both the reference simulation and the simulated treatment, an energy selection above 2 MeV was performed to reject a large fraction of the scattered PGs and fast electrons. A high-energy cut at 20 MeV was also applied to remove fast neutrons; with this selection, a time cut was not necessary. After the energy cuts, most of the signal is composed of unscattered ($\approx 64\%$) and scattered ($\approx 6.8\%$) PGs. The neutrons signal corresponds to $\approx 18.6\%$, but 85% of this signal is distributed after the end of the PG profile.

2.4.5. Range retrieval

The difference in proton range obtained from the reference and the treatment simulations was measured using the method already described in Marcatili *et al* (2020) and here summarised. In the reconstructed PG profile at *reference statistics* for the 1 cm air cavity, the x value (x_{TPS}) corresponding to the distal maximum of the distribution (which is ultimately correlated to the Bragg peak position) was defined: this value can always be defined before treatment, independently of any possible variation in the PG profile shape occurring at treatment time. At the same time, the profiles corresponding to the six different air cavity thicknesses (from 1.0 to 1.5 cm) were integrated to minimise the statistical fluctuations: the reference integrated profile at *reference statistics* was defined as $f_{\text{TPS}}(x)$, while the integrated profiles for the i th treatment at *monitoring statistics* were defined as $f_i(x)$, with i representing the induced proton shift (from 0 to 5 mm). A value defined as $y_{\text{TPS}} = f_{\text{TPS}}(x_{\text{TPS}})$ was then



calculated on the reference integrated profile. For each air cavity thickness, the proton range shift was measured as the x -axis distance (d_i) between the x_{TPS} and $f_i^{-1}(y_{\text{TPS}})$.

2.4.6. Determination of the PGTI sensitivity

In order to estimate TIARA sensitivity to a proton range shift, 5×10^4 MC simulations were carried out in the reference conditions (1 cm air cavity), and for the five modified cavity thicknesses (from 1.1 to 1.5 cm in 1 mm steps). For each simulation, a *monitoring statistics* of 10^7 , 10^8 (100 ps rms CTR hypothesis) or 10^9 (1 ns rms CTR hypothesis) incident protons was randomly selected from the simulation dataset corresponding to 1.5×10^9 protons. Even though they are not unconnected, after event-by-event convolutions with the system time and energy resolutions, these sub-samples can be safely assumed to be statistically independent. Successively, the distance d_i was calculated for each repeated simulation carried out in treatment conditions ($0 \leq i \leq 5$) to build the corresponding probability density functions (pdf).

With this procedure, six different normalised pdfs were obtained, one for each induced proton range shift (from 1 to 5 mm), plus the one corresponding to a treatment without anatomical variation with respect to the reference simulation: the latter is considered as the reference pdf and defines the H0 hypothesis of no shift. The standard deviation of these distributions has been interpreted as the statistical errors on the range shift measurement.

Once the confidence level (c.l.), and therefore the type I error (α) is fixed on the H0 pdf, the corresponding type II error (β) is calculated for the others as described in Marcatili *et al* (2020): β corresponds to the probability of not detecting a shift when a shift is actually present. Thus, we consider a given proton range shift detectable if, for a type I error (α) fixed, the corresponding type II error (β) is lower than α . In this work, the analysis was carried out for two different c.l.s: 1 and 2σ .

2.5. Simulation of lateral beam displacement

The proposed reconstruction formula (equation (3)) describes the PG vertex distribution in 3D and allows in principle to measure a macroscopic deviation of the proton beam in the transverse plane. Nevertheless, its solution is non trivial, requiring the solution of an inverse problem. In this study we investigated the possibility of retrieving the overall beam lateral displacement from the calculation of the COG of TIARA pixels coordinates weighted by the counts acquired in each pixel. This approach uses a subset of the physical parameters measured by the TIARA detector (PG hit position and number of counts per detector). The COG coordinate vector $\mathbf{r}_{\text{COG}}$ was calculated as:

$$\mathbf{r}_{\text{COG}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N_{\text{Det}}} \mathbf{r}_i n_i, \quad (5)$$

where N is the total number of detected PGs during an acquisition run; N_{Det} is the number of pixels composing the detector; $\mathbf{r}_i$ represents the coordinate vector of the i th pixel; and n_i is the number of PGs detected by the i th pixel.

Since the proton beam propagates on the x -direction, by definition, y_{COG} and z_{COG} are correlated to the beam position in the transverse plane. As the number of PGs detected by a pixel essentially depends on the solid angle subtended by the pixel itself and the beam, any displacement of the beam in the lateral plane produces, in principle, a measurable deviation of the corresponding(s) COG value(s).

It should be noted that, while the sensitivity of the PGTI reconstruction method described in section 2.1 directly depends on the detection system time resolution, in the COG method, the PG TOF is not used for signal reconstruction. It will be shown in the next sections that a very limited time resolution is only needed for background rejection.

2.5.1. Reference irradiation and lateral beam displacements

The sensitivity of the COG-based calculation in the transverse plane was evaluated through MC simulations. The ‘homogeneous head’ geometry (figure 4, left) was considered, surrounded by 30 separate detection surfaces as described in section 2.3. A 100 MeV proton beam with 6 mm (rms) lateral extension and 0.1% energy (FWTM) spread, was displaced in the y -axis direction in progressive steps of 1 mm (from 0 to 5 mm). Because of the cylindrical symmetry, a displacement along the y -axis has the same impact as a displacement along the z -axis. The simulation with the beam laying on the x -axis was considered as the reference simulation, the others are interpreted as possible irradiation scenarios. For all beam positions, the corresponding y_{COG} was calculated after applying the 2 MeV selection and a time selection below 1.6 ns (T_{cut}) to reject neutrons. A comparison between reference irradiation and simulated treatment was performed for a *monitoring statistics* of 10^7 or 10^8 incident protons, supposedly corresponding to a real-time monitoring procedure performed within the first irradiation spot(s).

2.5.2. Determination of COG sensitivity

In principle, the COG method sensitivity may be estimated through repeated simulations as it was done for the analytical reconstruction, but this strategy would be excessively time-consuming in this case, as statistically independent subsets are needed. In the previous analysis, the event-by-event time convolution guaranteed the statistical independence of the $10^7/10^8$ protons subsets built from the 1.5×10^9 simulated events, since the particle TOF was the physical quantity used for the reconstruction. Conversely, the COG calculation mainly depends on the number of PGs detected in each pixel, which only slightly varies after the time- and energy-convolutions are performed and the T_{cut} and the low-energy cuts are applied. Therefore, a different approach was used to generate the MC simulations. For each displacement simulated on the y -axis, the reference statistics of 1.5×10^9 incident protons was initially considered. The TOF and energy distributions obtained after convolution with realistic time- and energy resolutions, were used to calculate the average number of hits in each detector (n_i). Given the high proton statistics used, it could be safely assumed that the ratio n_i/N converges, and thus n_i could be interpreted as the mean ($\lambda_{i,\text{TPS}}$) of a Poisson distribution describing the hits in the i th pixel at *reference statistics*.

In order to build 5×10^4 MC simulations at *monitoring statistics* (10^7 or 10^8 incident protons), the $\lambda_{i,\text{TPS}}$ associated to each detector pixel was respectively divided by a factor 150 and 15 (e.g. the latter corresponds to $1.5 \times 10^9/10^8$). Then, the λ_i values obtained were used to build a collections of 6 normalised pdfs using a poisson distribution-based MC approach: one for each lateral beam displacement. From this pdf collection, the type II errors associated to different distal and lateral beam variations were calculated as described in section 2.4.6.

3. Results

3.1. Validation of PGTI reconstruction

Figure 4, left shows the comparison of the reconstructed and simulated PG vertex profiles recorded in the spherical phase space surrounding the ‘homogeneous head’ geometry, in the case of perfect time and energy resolutions. The first (orange curve) only includes the vertices of the unscattered primary PGs and is obtained using the T_{proton} curve shown (in red) in figure 4, right, to resolve equation (4); the second one (blue curve) is built using the PG vertices directly retrieved from simulated data and corresponding to the 2D histogram in figure 4, right. The two profiles of figure 4, left, are quasi-identical over almost the whole proton range, thus validating the proposed reconstruction algorithm in one dimension. However, two main discrepancies are observable: the first in the $(-10 \div -9.3)$ cm region, corresponding to the skull; the second one going from the PG profile peak to the fall-off (between -3.8 and -3.1 cm).

In the skull, the lack of reconstructed PG is related to the $^{40}\text{Ca}(p, p')^{40}\text{Ca}^*$ reaction, generating PGs of 3.736 MeV with a mean lifetime of 47 ps (for a 100 MeV proton this corresponds to a mean path of ≈ 6 mm). For those emissions, the hypothesis of $T_{\text{decay}} = 0$, which is the cornerstone of time-based PG monitoring approaches, no longer stands and the corresponding reconstructed events are spread out at larger penetration depths.

In the peak region, a shift of approximately 1 mm between the two profiles is also identifiable. This effect is mainly associated to the $^{16}\text{O}(p, p')^{16}\text{O}^*$ reaction emitting 6.13 MeV gamma rays with a mean lifetime of 27 ps,

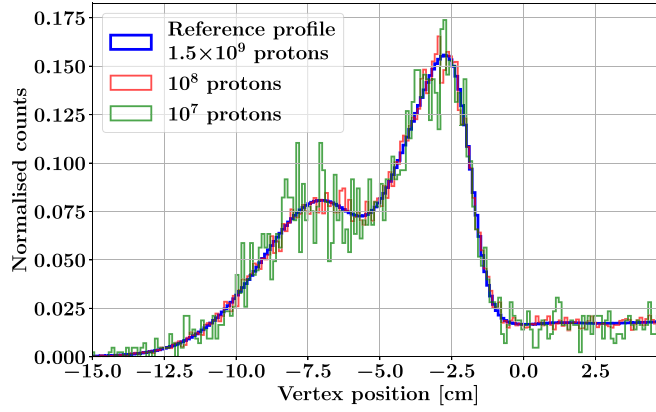


Figure 5. Reconstructed PG profiles for the 1 cm thick air cavity geometry obtained with different *monitoring statistics* and at *reference statistic* (1.5×10^9 incident protons). An energy selection between 2 and 20 MeV was applied to all datasets.

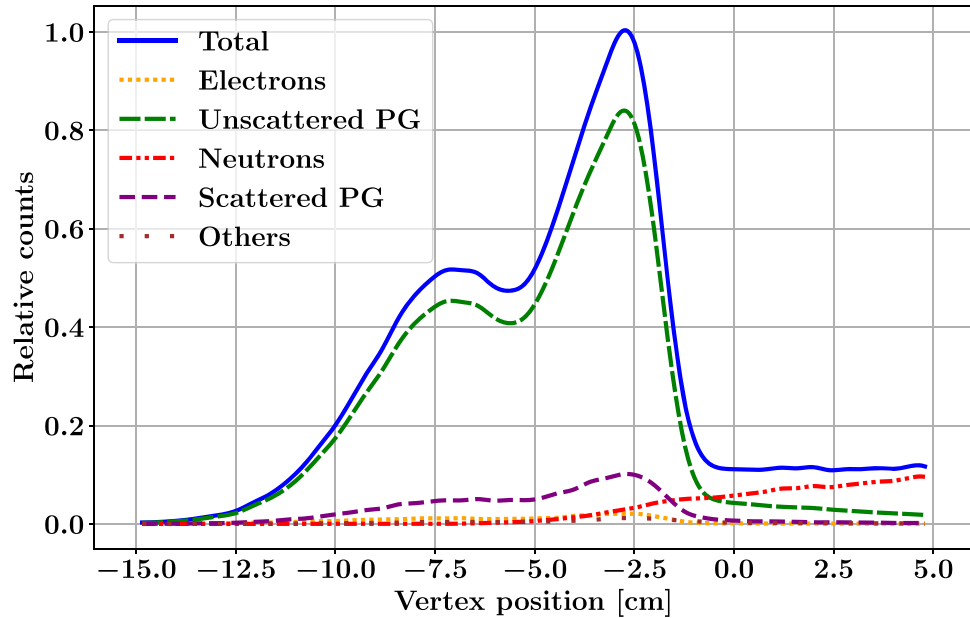


Figure 6. The reconstructed PG vertex profile obtained at *reference statistics* and shown in figure 5 after the energy cuts were applied, is decomposed to show the separate contributions of the different secondary particle types detected in the phase space. Slower particles as neutrons (red curve) are naturally time-discriminated from the other particles and there is no need for imposing a time selection on the data.

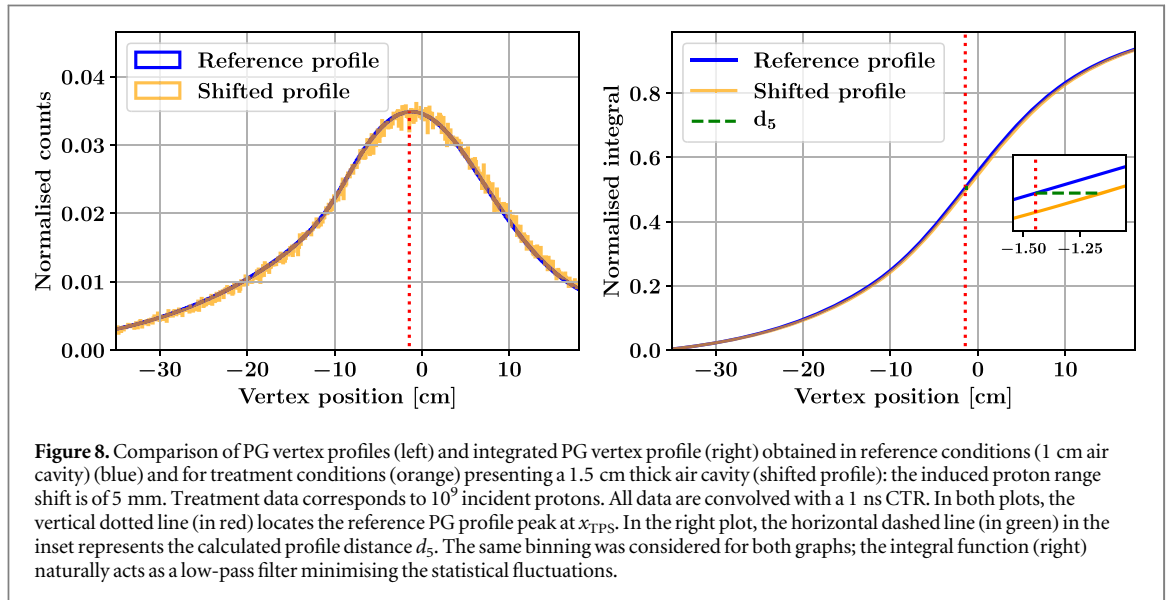
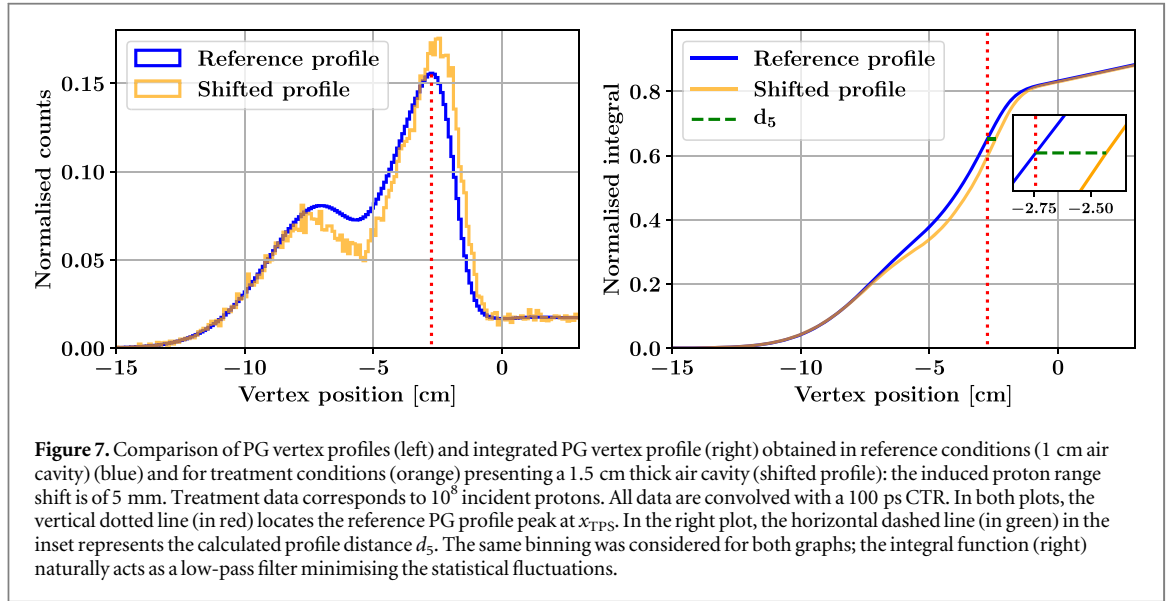
and whose cross section is peaked at the end of the proton range. According to their actual emission position and time, the vertex of these PGs may be reconstructed at larger depths or even outside the profile. Nonetheless, although the agreement between the actual and the reconstructed profiles is not perfect, it should be noticed that this level of inaccuracy is much smaller than the time resolution achievable by a gamma-ray detector.

Some comments should also be made on the non-physical discontinuity observable at ≈ -5 cm in both the reconstructed and simulated profiles of figure 4. This anomaly is caused by an abrupt change in the Geant4 physical simulation processes (i.e. Fermi break-up activation) triggered by the decrease of the proton energies below 45 MeV, and leading to a decrease of nuclear fragment excitation energy (mainly for carbon and oxygen): the overall effect is a decrease in the PG production rate of these nuclei (Verburg *et al* 2012). Again, this discontinuity is only visible in this profile because of the perfect time-resolution hypothesis.

3.2. Simulation of longitudinal range shifts

3.2.1. Reconstructed PG profiles for the reference irradiation

The PG vertex profiles obtained with the geometry including a 1 cm air cavity described in figure 2, right, are presented in figure 5 for the different *monitoring statistics* considered (10^7 and 10^8 incident protons) and the *reference statistics* corresponding to 1.5×10^9 incident protons. The profiles are obtained after convolution of the



simulated data with a CTR of 100 ps (rms) and an energy resolution of 1 MeV (rms). Before normalisation to unit area, and after the energy cuts are applied, approximately 3500 and 34 400 PG events are included in the two histograms at *monitoring statistics*, and about 515 000 events in the histogram at *reference statistics*. From a qualitative point of view, all profiles, including those at lower statistics, clearly show the presence of the air cavity, and a quite sharp fall-off after the maximum.

All distributions also present a distinct tail after the profile fall-off. In order to better understand the origin of this tail, figure 6 shows the separate contribution of the different secondary particles detected by TIARA in the case of the PG profile obtained at *reference statistics* and already presented in figure 5. This graph confirms that a cut in time is not necessary to reject neutrons correlated to the beam as they naturally distributes outside the PG profile.

3.2.2. Sensitivity of the PGTI reconstruction

A comparison between the reference PG profile (1 cm thick air cavity at 1.5×10^9 incident protons) and the treatment PG profiles (air cavity thickness ranging from 1.0 to 1.5 cm) was carried out for both CTR of 100 ps ($10^7/10^8$ incident protons) and 1 ns (10^9 incident protons) with the aim of estimating the sensitivity of the analytical reconstruction. Before normalisation to unit integral, each PG profile roughly includes 3×10^{-4} PGs per incident proton. In figure 7, left, the reconstructed reference profile and the treatment profile corresponding to the 1.5 cm air cavity thickness are presented in the case of a 100 ps time resolution. As expected, the two curves display no difference at beam entrance and before the air cavity, whereas the larger discrepancy is found in the PG profile peak region. It may be noted that the fall-off of the treatment profile is sharper than one would expect.

This effect depends on the use of a T_{proton} function determined on the reference geometry (1 cm thick cavity) to reconstruct treatment data (1.5 cm thick cavity in this case) that biases the profile shape at the end of the range. It should therefore be stressed that, with this approach, the treatment's reconstructed profile does not correspond to the real PG vertex distribution in presence of an anatomical variation. However, it will be shown in the next sections that it contains enough information to allow the detection of a discrepancy between the treatment and the treatment plan. Figure 7, right, shows the integrated PG profiles used to calculate the profile distance d_5 according to the method described in section 2.4.5: here, d_5 corresponds to the green horizontal dashed line shown in the inset.

The profiles obtained in the same irradiation condition of those shown in figure 7 are reported in figure 8 in the case of a 1 ns (rms) CTR. In the left plot, the reference profile is shown in blue. The simulated treatment profile (orange curve) corresponds to a range shift of 5 mm (1.5 cm thick air cavity) and was obtained with a *monitoring statistics* of 10^9 protons. Although the presence of an air cavity is not detectable on these data, the shift is still measurable on the integral profiles (figure 8, right) thanks to the high proton statistics considered.

The analysis described in figures 7 and 8 was performed for all the cavity thicknesses and the two time resolutions considered. Data are summarised in figure 9 for the 100 ps (left) and 1 ns (right) time resolutions. The graphs display the excellent correlation between the average profile distance d_i measured from the pdfs built on the repeated MC simulations and the actual range shift induced by the variable cavity thickness. Error bars correspond to the 1σ (orange) and 2σ (blue) values obtained from the normalised pdfs of d_i , which are built from the repeated MC simulations. Although there is not a direct correspondence between actual and measured shifts, as a consequence of the use of the same reference T_{proton} curve for the reconstruction of all profiles, the strong linearity of these data and the limited statistical errors suggest that a millimetric precision on the distal proton range shift could be achievable in both considered scenarios. More quantitatively, the analysis of type II errors obtained from the pdfs for d_i confirms that a 1 mm distal proton range shift would be detectable at 2σ with a 100 ps time resolution within one intense irradiation spot of 10^8 protons. At the same time, a 2 mm range shift seems detectable at 2σ in the 1 ns CTR scenario, when employing 10^9 incident protons for the monitoring procedure. The 1σ and 2σ sensitivities obtained at 100 MeV proton energy, for the different combinations of *monitoring statistics* and CTRs considered in this study are summarised in table 1; these results might slightly vary when considering different proton energies.

3.3. Simulation of lateral beam displacement

Figure 10 shows the correlation between the calculated y_{COG} and the lateral beam displacement imposed in the MC simulation, for the 'homogeneous head' geometry (see figure 2). Error bars correspond to the 1σ (orange) and the 2σ (blue) values obtained from the repeated MC simulations' pdfs (y_{COG} distributions). Both the 2 MeV cut and the T_{cut} were applied to these data. From this plot, it can be observed that the linear correlation functions do not cross the origin of the coordinate system. This effect comes from the fact that TIARA pixels locations are uniformly distributed over a spherical surface, but they are not symmetric with respect to the beam axis. Nevertheless, since the correlation between the calculated COG and the actual beam displacement is linear, a calibration procedure could be envisaged before treatment.

From the type II error analysis, a 2 mm sensitivity was found at 2σ for 10^8 incident protons, while the sensitivity obtained at 1σ is of 1 mm.

4. Discussion

We have explored the feasibility of a new PGI technique based on the measurement of TOF (PGTI), through the development and validation of a dedicated reconstruction algorithm. The approach is non-iterative and may therefore be implemented to obtain a real-time response during the monitoring procedure. Here it was validated in simplified simulation conditions: the PGTI sensitivities obtained in this work (see table 1) are therefore preliminary and should be interpreted as order of magnitudes.

The proposed reconstruction formula (equation (3)) describes the PG vertex distribution in 3D, but its solution is non trivial as it requires to tackle an inverse problem (e.g. by machine learning, Bayesian approaches, etc). In the present work, equation (3) was only resolved in one dimension to obtain the longitudinal PG vertex profile. The potential sensitivity of this method was evaluated through MC simulations carried out in simplified irradiation conditions (relatively homogeneous geometries) and for an hypothetical detector with given time and energy resolutions.

We explored the potential of the PGTI vertex reconstruction in two different working regimes. In single proton regime, with a reduction of the beam intensity and the use of an ultra-fast beam monitor to tag in time each ion separately, a CTR of 100 ps (rms) can be achieved as experimentally demonstrated by our collaboration (Marcatili *et al* 2020). In this case, the interaction point of each single proton within the target (i.e. the PG vertex)

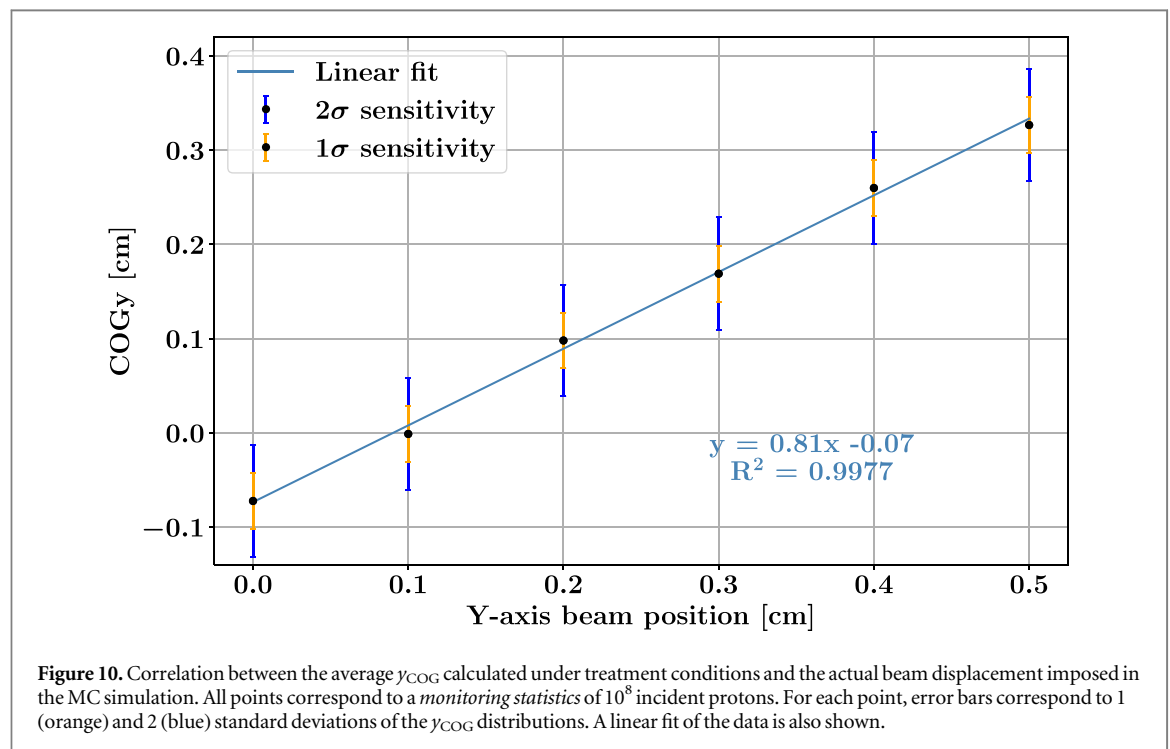
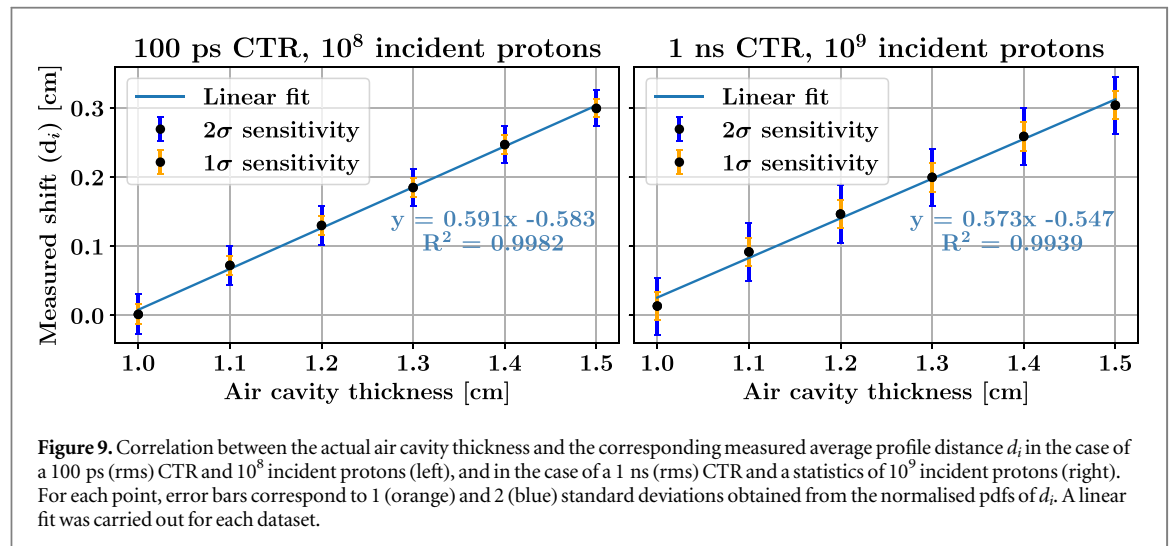


Table 1. Summary of the 1σ and 2σ sensitivities obtained with the different reconstruction methods and the two CTRs considered. VR stands for vertex reconstruction.

Method	Longitudinal shift			Lateral shift	
	100 ps VR	1 ns VR		y_{COG}	
Nb of protons	10^7	10^8	10^9	10^7	10^8
1σ sensitivity (mm)	2	1	1	>5	1
2σ sensitivity (mm)	3	1	2	>5	2

can be measured with ≈ 1 cm spatial resolution. At the pencil beam level (10^7 or 10^8 incident protons), the errors on each of these measurements add up to provide an overall statistical precision on the proton range of the order of a few mm (see the recapitulation table 1 for details). At nominal beam intensities, for which the time resolution of our hypothetical detector would be limited by the time-width of the beam bunch, the spatial resolution on each PG vertex coordinate is much worse than 1 cm, but the increased proton statistics that can be acquired in this regime compensates for the loss of resolution. In this work, a 2 mm sensitivity (at 2σ) was found

considering a CTR of 1 ns (rms) and 10^9 incident protons. This CTR roughly corresponds to the bunch width of a C230 IBA cyclotron (the actual value depends on the beamline settings and the requested proton energy). At nominal intensity, the grouping of neighbouring spots could be envisaged (Xie *et al* 2017).

Besides, the possibility of obtaining an information of the position of the proton beam in the transverse plane was explored through a complementary method (COG) that adapts the PGPI technique (Krimmer 2017). The physical variables included in the COG calculation (PG hit coordinates and number of PG hit) are a subset of those necessary for the analytical reconstruction. Only the TOF information is not exploited, but it should be noted, that even when a full 3D solution of equation (3) will be implemented, the sensitivity on the beam lateral position will not significantly depend on the TOF measurement but rather on the variation of the solid angles from which the beam is seen by the pixel detectors. In fact, in the case of a lateral displacement of the beam, the difference in the overall TOF would only depend on variation of the gamma-ray path: since the PG travels approximately three times faster than a proton, the detection system should have a three times better time-resolution to measure the PG vertex with the same precision achievable in the longitudinal direction with a CTR of 100 ps. In this sense, we believe that the 2 mm sensitivity (at 2σ) obtained in the beam orthogonal plane (10^8 incident protons) with the COG method, gives a reasonable indication of what we can expect with the full 3D reconstruction.

With the aim of investigating the key physical parameters for the design of a future gamma detector dedicated to PGTI, all the MC simulations described in this paper considered an hypothetical detector of given time- and energy resolutions, implemented in the form of a phase space. This procedure allowed us to evaluate the general feasibility of our approach without making strong hypotheses on detector design, such as the pixel's material, volume and optical coating. The main consequence of this choice was to consider a constant absorption efficiency for the whole PG energy spectrum. We selected a value of 25% that is conservative for many common high-Z crystals as BGO, LaBr₃, PbF₂ or PbWO₄ of small volumes (of the order of one or few cm³ depending on the material). In principle, the simulation of background particles is not very accurate with the implementation of a constant absorption efficiency. However, it was already shown that a TOF resolution of the order of 1 ns or better allows rejecting slow particles that are time-correlated to the proton beam, as neutrons and neutron-induced gamma rays from the nozzle (Biegun *et al* 2012, Krimmer *et al* 2015b, 2017, Marcatili *et al* 2020). Other works also showed that the time-uncorrelated background from the irradiation room, corresponding to the baseline of a PG TOF spectrum, is negligible with respect to the PG signal (Pausch *et al* 2016, Marcatili *et al* 2020).

Another aspect we have not yet explored is the impact of a complex anatomy on the range probing procedure. Here we have simulated a rather wide pencil beam (6 mm rms) and we have obtained excellent sensitivities because the simplified geometry considered did not include any heterogeneity in the beam orthogonal plane at the scale of the beam lateral extension. With the pencil beam impinging on mixed densities regions along its path, it would be difficult at this stage to predict how the technique sensitivity would be impacted. This is still an open question for most PGI systems: to the best of our knowledge, it has only been addressed by one group whose detector has reached the clinical application (Xie *et al* 2020).

In our opinion, the PG yield provided by the Geant4 physics is the parameter that produced the largest bias in the sensitivity results obtained in this work. This parameter is known to vary among different physics lists and also between different versions of the same physics list (Arce *et al* 2020, Pinto *et al* 2016), with values that can be relatively distant from those experimentally available. Given the lack of consensus on the best physics model for PG simulation, we have considered the QGSP_BIC_HP_EMY physics list, which is recommended by Geant4 developers for hadrontherapy simulations, and the version 10.4.patch02 of the Geant4 toolkit. We obtained a quite high PG yield of 0.09 PGs per incident 100 MeV proton that positively biased the method sensitivity. For example, the PG yield provided by Geant4 version 10.04 and 10.06 was of 0.09 and 0.07, respectively. We have selected version 10.4.patch02 because it offered a more physically realistic energy distribution of PG rays.

The choice of the physics list is a very sensible subject in the PG community, as the available models in Geant4 and other toolkit are still too approximate to accurately predict experimental data. A huge effort to improve Geant4 physics for hadrontherapy application is in progress (Allison *et al* 2016), but in general, each work focuses on one or few aspects of the problem. For example, Pinto *et al* (2016) have proposed the use of the QMD model (instead of BIC) to optimise the PG yield alone, while Vanstalle *et al* (2017) consider the INCL++ model the best in terms of PGS for carbon ion experiments. To our best knowledge, the most comprehensive optimisation work in this field was performed by Verburg *et al* (2012), but their data are not available to the scientific community. Regarding PGTI, further investigations on the impact of different physics models should be carried out in the future.

Despite some approximations have been made in the MC simulations, this exploratory work shows the potential of PGTI. The new imaging modality we propose offers several elements of novelty that pave the way to the design of a new PG detector (TIARA) with excellent sensitivity for range monitoring.

The presence of an ultra-fast beam monitor together with the single proton approach will permit reaching timing resolutions of the order of 100 ps (rms) (Marcatili *et al* 2020), thus ensuring a more precise range probing with respect to standard PGT for which the detector time resolution is intrinsically limited by the time-width of the proton bunch. Besides, the proposed reconstruction allows converting a PG time-spectrum into the spatial distribution of PG vertices from beam entrance to the Bragg peak region, with possible future repercussions on dosimetry (Polf *et al* 2009). Its originality consists in unfolding the PG TOF from the overall (proton plus PG) time measurement, which is the key for combining the response of multiple PGT detectors within a single acquisition and thus improving the detector sensitivity to a possible beam displacement. A 4π uniform coverage of the target becomes possible. Since the detector will not have any privileged direction of response, the beam can impinge on the target at any angle (avoiding the pixel detectors): this opens new possibilities to the use of PGTI for range probing in intensity modulated proton therapy. Another advantage of our approach with respect to the existing PGI systems relies in the absence of any physical collimation system: this could increase the efficiency of a prospective detector by one order of magnitude.

Finally, one important aspect of PGTI is that a precise measurement of the gamma-ray energy is not required. In a previous experiment (Marcatili *et al* 2020) carried out by our collaboration, it was already demonstrated that, in a PGT measurement, an excellent timing allows releasing the constraints on the energy resolution. In this work, we have considered an hypothetical detector with 1 MeV (rms) energy resolution. This arbitrary value was chosen to represent a detector with almost negligible spectroscopic capabilities. This hypothesis makes the PG spectrum appear as a shapeless bump (see the green curve in figure 3, left) in which none of the typical PG lines are recognisable; it reproduces the behaviour expected for a small-volume gamma detector in which the interactions are mostly due to Compton scattering. The excellent proton range shift sensitivity obtained despite this assumption is possible because, for PGTI, the energy information only plays a role in background rejection and not in signal reconstruction. This feature opens new perspectives for PG detectors design. If there is no need to accurately measure the PG energy, there is also no need for large size detectors. It would even be possible to avoid the use of inorganic scintillators that are intrinsically slow in favour of faster detectors as Cherenkov radiators (Marcatili *et al* 2019). A light and compact detection system as the one imagined in this paper (TIARA) can be conceived, to ensure a full angular coverage while leaving enough empty space between the pixels to allow the irradiation with pencil beams from different angles.

5. Conclusion

In this work we propose a new PGI modality (PGTI) based on the exclusive measurement of the proton plus PG TOF. A dedicated reconstruction algorithm was developed to obtain the PG vertex distribution within the target. The proposed reconstruction formula describes the distribution of the PG vertex coordinates in 3D. Here, it was resolved in 1D under the assumption that the direction of the proton beam is known. The potential of this technique was evaluated *in silico* for an hypothetical detector with excellent timing capabilities and very poor spectroscopic properties. It was shown that PGTI has the potential of providing 3D information on proton range with millimetric precision at the pencil beam level. It can be either employed to monitor the treatment in real-time (within the first or first few irradiation spots), if a reduction of the beam current is feasible, or within one treatment session if a degraded CTR is accepted to conform to the nominal beam current.

Acknowledgments

This work was partially supported by the ANR project ANR-15-IDEX-02 and by INSERM Cancer. This work was performed within the framework of the LABEX PRIMES (ANR-11-LABX-0063) of Université de Lyon.

ORCID iDs

Sara Marcatili  <https://orcid.org/0000-0002-7305-0119>
Denis Dauvergne  <https://orcid.org/0000-0002-6190-6311>
Jean-Michel Létang  <https://orcid.org/0000-0003-2583-782X>
Daniel Manéval  <https://orcid.org/0000-0002-8143-9992>
Christian Morel  <https://orcid.org/0000-0001-5359-6504>
Étienne Testa  <https://orcid.org/0000-0003-0815-7056>

References

- Agostinelli S et al 2003 GEANT4 simulation toolkit *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **506** 250–303
- Allison J et al 2016 Recent developments in Geant4 *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **835** 186–225
- Arce P et al 2020 Report on G4-Med a Geant4 benchmarking system for medical physics applications developed by the Geant4 medical simulation benchmarking group *Med. Phys.* **48** 19–56
- Biegun A K et al 2012 Time-of-flight neutron rejection to improve prompt gamma imaging for proton range verification: a simulation study *Phys. Med. Biol.* **57** 6429–44
- Bisogni M G et al 2016 INSIDE in-beam positron emission tomography system for particle range monitoring in hadrontherapy *J. Med. Imaging* **4** 011005
- Dauvergne D et al 2020 On the role of single particle irradiation and fast timing for efficient online-control in particle therapy *Frontiers Phys.* **8** 1–9
- Dosanjh M et al 2018 ENLIGHT: European network for light ion hadron therapy *Radiother. Oncol.* **128** 76–82
- Draeger E et al 2018 3D prompt gamma imaging for proton beam range verification *Phys. Med. Biol.* **63** 035019
- Enghardt W et al 2004 Dose quantification from in-beam positron emission tomography *Radiother. Oncol.* **73** S96–8
- Farr J B et al 2018 New horizons in particle therapy systems *Med. Phys.* **45** e953–83
- Ferrero V et al 2018 Online proton therapy monitoring: clinical test of a silicon-photodetector-based in-beam PET *Sci. Rep.* **8** 1–8
- Gallin-Martel M L et al 2018 A large area diamond-based beam tagging hodoscope for ion therapy monitoring *EPJ Web Conf.* **170** 09005
- Golnik G et al 2014 Range assessment in particle therapy based on prompt γ -ray timing measurements *Phys. Med. Biol.* **59** 5399–422
- Hueso-González F et al 2015 First test of the prompt gamma ray timing method with heterogeneous targets at a clinical proton therapy facility *Phys. Med. Biol.* **60** 6247–72
- Hueso-González F et al 2018 A full-scale clinical prototype for proton range verification using prompt gamma-ray spectroscopy *Phys. Med. Biol.* **63** 185019
- ICRP 2009 Adult reference computational phantoms. ICRP publication 110 *Annals of the ICRP* vol 39, pp 1–166 <https://www.icrp.org/publication.asp?id=icrp%20publication%20110>
- Kishimoto A et al 2015 Demonstration of three-dimensional imaging based on handheld Compton camera *J. Instrum.* **10** 11001
- Knopf A C and Lomax 2013 *In vivo* proton range verification: a review *Phys. Med. Biol.* **58** 131–60
- Kozlovsky B et al 2002 Nuclear deexcitation gamma-ray lines from accelerated particle interactions *Astrophys. J. Suppl. Ser.* **141** 523–41
- Kraan A C 2015 Range verification methods in particle therapy: underlying physics and Monte Carlo modeling *Frontiers Oncol.* **5** 150
- Krimmer J et al 2015a Development of a Compton camera for medical applications based on silicon strip and scintillation detectors *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **787** 98–101
- Krimmer J et al 2015b Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations *J. Instrum.* **10** P01011
- Krimmer J 2017 A cost-effective monitoring technique in particle therapy via uncollimated prompt gamma peak integration *Appl. Phys. Lett.* **110** 154102
- Krimmer J et al 2018 Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy: a review *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **878** 58–73
- Marcatili S et al 2019 A 100 ps TOF detection system for on-line range-monitoring in hadrontherapy *IEEE Nucl. Sci. Symp. and Med. Imaging Conf. (Manchester, UK, 26 October–2 November 2019)* (IEEE: Piscataway, NJ) **pp** 1–4
- Marcatili S et al 2020 Ultra-fast prompt gamma detection in single proton counting regime for range monitoring in particle therapy *Phys. Med. Biol.* **65** 245033
- Min C H et al 2006 Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy *Appl. Phys. Lett.* **89** 183517
- Muñoz E et al 2017 Performance evaluation of MACACO: a multilayer Compton camera *Phys. Med. Biol.* **62** 7321–41
- Paganetti H 2012 Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte-Carlo simulations *Phys. Med. Biol.* **57** 99–117
- Parodi K et al 2018 *In vivo* range verification in particle therapy *Med. Phys.* **45** 1036–50
- Pausch G et al 2016 Scintillator-based high-throughput fast timing spectroscopy for real-time range verification in particle therapy *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **63** 664–72
- Pausch G et al 2020 Detection systems for range monitoring in proton therapy: needs and challenges *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **954** 161227
- Perali I et al 2014 Prompt gamma imaging of proton pencil beams at clinical dose rate *Phys. Med. Biol.* **59** 5849–71
- Petzoldt J et al 2016 Characterization of the microbunch time structure of proton pencil beams at a clinical treatment facility *Phys. Med. Biol.* **61** 2432–56
- Pidikiti R et al 2018 Commissioning of the world's first compact pencil-beam scanning proton therapy system *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **19** 94–105
- Pinto M et al 2014 Design optimisation of a TOF-based collimated camera prototype for online hadrontherapy monitoring *Phys. Med. Biol.* **59** 7653–74
- Pinto M et al 2016 Assessment of Geant4 prompt-gamma emission yields in the context of proton therapy monitoring *Frontiers Oncol.* **6** 10-1-7
- Polf J C et al 2009 Prompt gamma-ray emission from biological tissues during proton irradiation: a preliminary study *Phys. Med. Biol.* **54** 731–43
- Priegnitz M et al 2015 Measurement of prompt gamma profiles in inhomogeneous targets with a knife-edge slit camera during proton irradiation *Phys. Med. Biol.* **60** 4849–71
- Richter C et al 2016 First clinical application of a prompt gamma based *in vivo* proton range verification system *Radiother. Oncol.* **118** 232–7
- Roellinghoff F et al 2011 Design of a Compton camera for 3D prompt-imaging during ion beam therapy *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **648** 20–3
- Smeets J et al 2012 Prompt gamma imaging with a slit camera for real-time range control in proton therapy *Phys. Med. Biol.* **57** 3371–405
- Thirolf P G et al 2017 A Compton camera prototype for prompt gamma medical imaging *EPJ Web Conf.* **117** 05005
- Vanstalle M et al 2017 Benchmarking Geant4 hadronic models for prompt- γ monitoring in carbon ion therapy *Med. Phys.* **44** 4276–86
- Verburg J M et al 2012 Simulation of prompt gamma-ray emission during proton radiotherapy *Phys. Med. Biol.* **57** 5459–72
- Verburg J M and Seco J 2014 Proton range verification through prompt gamma-ray spectroscopy *Phys. Med. Biol.* **59** 7089–106
- Werner T et al 2019 Processing of prompt gamma-ray timing data for proton range measurements at a clinical beam delivery *Phys. Med. Biol.* **64** 105023
- Xie Y et al 2017 Prompt gamma imaging for *in vivo* range verification of pencil beam scanning proton therapy *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **99** 210–8
- Xie Y et al 2020 Prompt gamma imaging for the identification of regional proton range deviations due to anatomic change in a heterogeneous region *Br. J. Radiol.* **93** 20190619

Conception of a prompt-gamma detector for online proton therapy monitoring

Maxime Jacquet

*Université Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, LPSC-IN2P3 UMR 5821, 38000
Grenoble, France*

Abstract — Proton therapy is a tumor treatment taking advantage of the highly localized energy deposition at the end of the particle range, i.e the Bragg Peak. However, the determination of the Bragg peak position is subjected to uncertainties that require the establishment of safety margins during the irradiation of the patient, therefore decreasing the targeting efficiency. An online monitoring of proton therapy would allow real-time localization of the position of the Bragg peak, thus maximizing the treatment accuracy. Proton range measurement can be provided by the detection of Prompt Gammas (PGs), secondary particles generated almost instantaneously following a proton-matter nuclear collision. We propose a new approach for real-time imaging of the Bragg Peak, based on the time-of-flight measurement of PGs: the Prompt Gamma Time Imaging (PGTI). The precision on the Bragg peak location is directly related to the time resolution of our detection system, and simulations proved that a 100 ps rms time resolution would lead to a millimetric monitoring precision. Experimental tests using a ^{60}Co source permitted the characterisation of a prototype module achieving 190 ps rms of time resolution, paving the way for a PG detection with 100 ps of accuracy on the Time-Of-Flight (TOF) measurement.

Introduction

Protons have the benefit of presenting a very sharp dose depth profile, thereby offering an irradiation that can be precisely delimited to the tumor volume. Therefore, proton therapy presents a high targeting efficiency with a reduced dose deposition on healthy tissues. However, this high ballistic precision is impacted by the uncertainties in the measurement of the Bragg peak position, which can lead to significant overdosing of healthy tissue and underdosing of the targeted tumour. The sources of these uncertainties are multi factorial [1] and lead to the implementation of safety margins, which can be as large as 1 cm in case of deep-seated tumour.

In order to deal with these uncertainties, a real-time estimation of the Bragg peak position was proposed, through the development of a large variety of monitoring systems and methods ([2], [3]). They take advantage of the correlation between the proton range and the spatial distribution of secondary particles produced by nuclear interactions within the patient [4]. These systems can infer information on the beam path in the distal (Bragg peak position) and/or transverse directions from the secondary particles detected. One of this method is the Prompt Gamma Timing (PGT), based on the time correlation between the PG TOF and the proton range [5]. This method relies on the use of very fast gamma-ray detectors (LaBr_3 , BaF_2) [6] to measure the PG TOF with respect to the beam RF. Thus, the TOF precision ultimately achievable depends on the time-width of the proton bunches emitted by the accelerator, which is well above the time resolution of PG detection devices [7]. It was nevertheless stated that a 5 mm sensitivity on the proton range can be obtained with a proton bunch time-width of 2 ns FWHM and 10^4 PGs recorded [8]. More recently, the

CLARYS collaboration showed that the PGT sensitivity can be improved using a fast gamma detector read in time-coincidence with a fast beam-tagging detector operated at a reduced beam intensity of 1 proton per bunch (single proton regime) ([9]–[11]), thus achieving 101 ps rms time resolution [10].

Based on these results, we propose to develop a detection system made of ~ 30 small pixel detectors, closely arranged around a target, to measure in real-time the PGs TOF and their hit coordinates. This system, called TIARA, for Time of-flight Imaging ARRAY, will be read in time coincidence with a fast beam monitor. Each pixel will be composed of a Cerenkov radiator read out by a Silicon PhotoMultiplier (SiPM). Cerenkov crystals have higher density and they are inherently faster than classic scintillators, potentially providing better detection efficiency and time resolution. We propose to reconstruct the PG vertex through the resolution of an inverse problem where the only physical parameters of interest are the PG + proton TOF and the pixel position. We defined this method the Prompt Gamma Time Imaging (PGTI) [12]. PGTI is based on the solution of the following equation :

$$\text{TOF} = T_{\text{proton}}(\mathbf{r}_v) + \frac{1}{c} \|\mathbf{r}_d - \mathbf{r}_v\| \quad (1)$$

where the unknown is the PG vertex position ($\mathbf{r}_v$). T_{proton} represents the proton transit time obtained via the Bethe Bloch equation, $\mathbf{r}_d$ corresponds to the PG hit coordinates and $\frac{1}{c} \|\mathbf{r}_d - \mathbf{r}_v\|$ is the PG TOF. Therefore, a measurement of the overall TOF combined with the knowledge of the irradiated geometry and the pixel position is enough to determine the PG position of emission. To exploit the full potential of this detection system, we will focus on the control of the very first few

irradiation spots in single proton regime, thus performing a proton range reconstruction helping clinicians to react in real-time in case of a beam displacement detection.

Simulation: capabilities of PG vertex reconstruction method

To explore the vertex reconstruction capabilities, Monte Carlo simulations were performed (GEANT4 10.4 release with the QGSP_BIC_HP_EMY physics list). Each simulation includes a spherical head of 10 cm radius, with 9.3 cm of homogeneous brain and 0.7 cm of skull thickness. This geometry was irradiated with a 6 mm radius pencil beam of 10^8 protons at 100 MeV. Thirty squared detection areas of 1 cm² were placed on the head surface. For each detection area, a 100 ps rms of time resolution, 26.6 % of detection efficiency (probability of interaction for a 4.4 MeV gamma-ray in a 1 cm thick PbF₂), and 1 MeV rms of energy resolution were assumed.

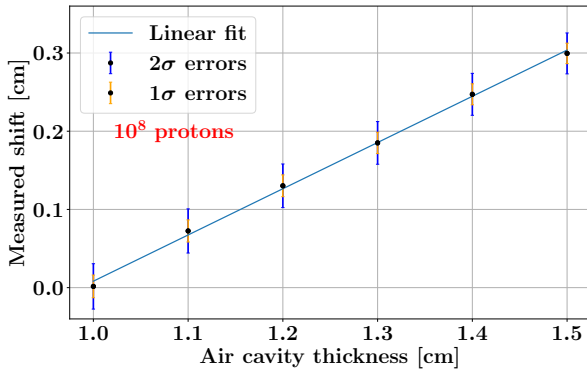


Figure 1: Correlation between the actual air cavity thickness and the corresponding beam displacement measured in the case of a 100 ps rms time resolution and 10^8 incident protons. The fit highlights the linear behaviour of our reconstruction method.

A simplified algorithm based on the Equation 1 was developed to estimate the potential of the reconstruction method. Therefore, the expected sensitivity for the detection of a longitudinal proton range shift, and for a lateral proton beam displacement were studied separately [12].

A variable thickness air cavity placed 4.5 cm after the head entrance was included to study the longitudinal sensitivity at a proton range shift. Then, the shift induced by the air cavity was measured as a function of the air cavity thickness (Figure 1), revealing that a millimetric longitudinal displacement is measurable at 2σ .

The transverse sensitivity was assessed through a lateral beam displacement from 0 to 0.5 cm. For each beam displacement implemented, the shift was measured and compared to the actual beam position.

The results are presented in Figure 2, showing that the method has a sensitivity of 2 mm at 2σ to detect a transverse beam translation.

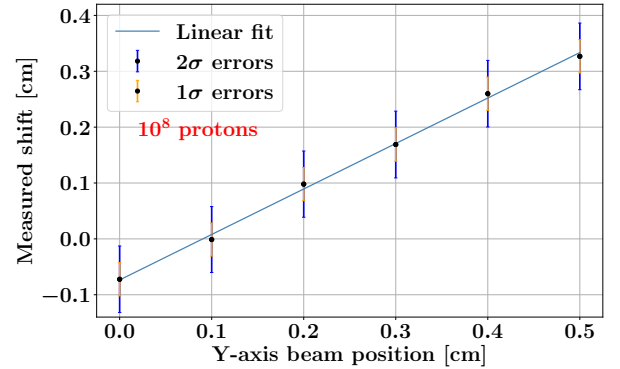


Figure 2: Correlation between the actual beam position and the corresponding beam translation measured in the case of a 100 ps rms of time resolution and 10^8 incident protons. The fit highlights the linear behaviour of the method implemented in this range.

The longitudinal and transverse sensitivity was investigated for different proton statistics. These results are summarised in table 1

Beam deviation	Longitudinal		Transverse
Nb. of Protons	10^7	10^8	10^8
Nb. of detected PG	3×10^3	3×10^4	3×10^4
1σ sensitivity (mm)	2	1	1
2σ sensitivity (mm)	3	1	2

Table 1: Summary of the 1σ and 2σ sensitivities obtained with the reconstruction methods described in the text. Values in bold correspond to the data presented in Figure 1 and Figure 2

Characterisation of pixel detectors

The pixel detector development is based on two main steps. The first is to characterize intrinsic SiPMs performances, in order to choose the best device in terms of time resolution and spectroscopic information. The second is to estimate the performance of a pixel detector composed of a Cerenkov crystal and a SiPM to detect gamma-rays. For this application, two Hamamatsu SiPMs were tested: Hamamatsu 13360-3050-CS and Hamamatsu 13360-3075-CS. Both are 3 mm² SiPM, the difference between the two SiPM being the micro cell size, which is of 50 μ m for the former and 75 μ m for the latter. Each of those SiPM was read out by an ASD-EP-EB-PZ preamplifier board from Advansid. One of the main criteria guiding the SiPM choice is the Single Photon Time Resolution (SPTR) of the SiPM, i.e the time resolution of the SiPM when it detects one photon. The set-up to estimate the SiPM SPTR was

the following: two identical SiPMs were illuminated by a Hamamatsu 48 ps FWHM pulse laser diode. Only the 1 photon signal detected by both SiPMs within the same pulse were selected. All signal acquisitions were realized using a Lecroy Oscilloscope with 1 GHz bandwidth, 10 Gs/s, and 12 bits ADC. The time difference was estimated between the 2 SiPMs signals with the std dev of this time difference distribution representing the coincidence SPTR. In order to obtain the SPTR, these value were divided by a factor $\sqrt{2}$. The results of SiPM SPTR are presented as a function of the SiPM overvoltage (Bias voltage above the breakdown voltage) in Figure 3.

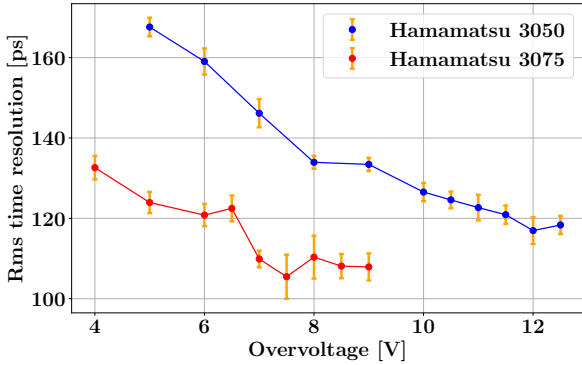


Figure 3: Single Photon Time Resolution of Hamamatsu SiPM 3050 and 3075 as a function of the SiPM bias voltage.

Figure 3 shows that the best overvoltage in terms of SPTR is different for each SiPMs, but the time resolutions achievable with SiPM + preamplifier are nearly SiPM independant. Therefore, Hamamatsu 3050 was chosen because of its better discrimination in term of number of photon detected.

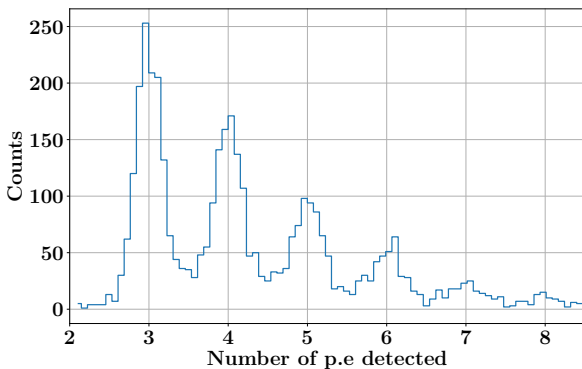


Figure 4: Number of photo-electrons recorded by the pixel detector with a threshold set at 2.5 photo-electrons.

Once the SiPM is chosen, it is crucial to estimate the time resolution of the whole pixel detector, i.e of a Cerenkov crystal coupled with a SiPM. The crystal selected is a 1 cm³ PbF₂ radiator. The optical grease BC-630 from Saint Gobain was used to realise the optical coupling between the PbF₂ and the SiPM. A

⁶⁰Co source enabled to estimate the time resolution in coincidence between two identical pixels. To reduce the SiPM dark counts, a 2.5 photo-electrons (p.e) threshold was applied to each detection block and the SiPM bias voltage was reduced to 7 V of overvoltage. Figure 4 represents the number of detectable p.e with a 2.5 p.e threshold. It means that for a 1.17 or 1.33 MeV gamma-ray, our detection system is able to detect up to 8 photons. Using the p.e spectrum, the time resolution was calculated as a function of the number of p.e detected, as shown in Figure 5.

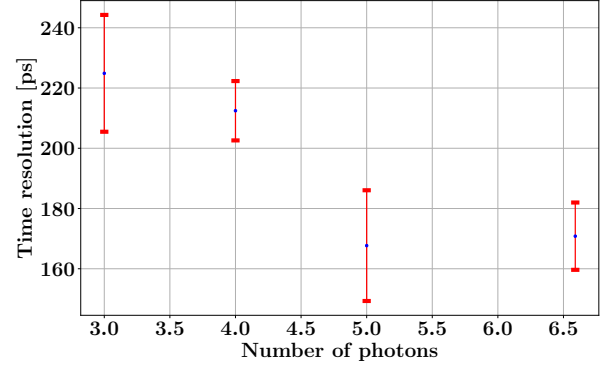


Figure 5: Time resolution of the detection pixel function of the number of photo-electrons detected. The value of 6.6 photo-electrons is the weighted average of the photo-electrons detected from 6.

Figure 5 proves that the time resolution improves according to the number of detected photon up to a value of about 170 ps rms. Since the time resolution roughly evolves in the same way as the Signal to Noise Ratio (SNR), a growth of the number of p.e detected should result in an improvement of the time resolution.

Discussion and conclusion

We propose a new approach for the determination of the PG vertex distribution based on the PG TOF measurement with a 100 ps rms time resolution. The method is based on the solution of an inverse problem that takes as input the PG detection time and hit coordinates. Simulations showed that the proton range can be measured with millimetric precision considering 10⁸ incident protons. We also demonstrated the feasibility to detect 1 MeV gamma-ray with a technology combining Cerenkov radiator and SiPM. With the current amplifier, this block detector showed a time resolution down to 170 ps rms. Since the energy spectrum of PGs ranges from 1-2 MeV up to 10 MeV, the secondary electrons generated by the PG interaction will have a higher kinetic energy than those generated by the gamma-ray interaction resulting from the decay of ⁶⁰Co. It implies a higher production of p.e, increasing the SNR, enhancing the time resolution ultimately achievable.

Acknowledgements

This work was partially supported by the ANR project ANR-15-IDEX-02 and by INSERM Cancer. This work was performed within the framework of the LABEX PRIMES (ANR-11-LABX-0063) of Université de Lyon.

References

- [1] H. Paganetti, “Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations,” en, *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 11, R99–R117, May 2012, Publisher: IOP Publishing, ISSN: 0031-9155. DOI: 10.1088/0031-9155/57/11/R99.
- [2] A. C. Kraan, “Range verification methods in particle therapy: Underlying physics and monte carlo modeling,” *Frontiers in Oncology*, vol. 5, p. 150, 2015, ISSN: 2234-943X. DOI: 10.3389/fonc.2015.00150.
- [3] J. Krimmer, D. Dauvergne, J. M. Létang, and É. Testa, “Prompt-gamma monitoring in hadron-therapy: A review,” en, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, Radiation Imaging Techniques and Applications, vol. 878, pp. 58–73, Jan. 2018, ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2017.07.063.
- [4] C.-H. Min, C. H. Kim, M.-Y. Youn, and J.-W. Kim, “Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 89, no. 18, p. 183 517, Oct. 2006, Publisher: American Institute of Physics, ISSN: 0003-6951. DOI: 10.1063/1.2378561.
- [5] C. Golnik, F. Hueso-González, A. Müller, *et al.*, “Range assessment in particle therapy based on prompt gamma-ray timing measurements,” en, *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 18, pp. 5399–5422, Aug. 2014, Publisher: IOP Publishing, ISSN: 0031-9155. DOI: 10.1088/0031-9155/59/18/5399.
- [6] F. Hueso-González, W. Enghardt, F. Fiedler, *et al.*, “First test of the prompt gamma ray timing method with heterogeneous targets at a clinical proton therapy facility,” en, *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 16, pp. 6247–6272, Aug. 2015, Publisher: IOP Publishing, ISSN: 0031-9155. DOI: 10.1088/0031-9155/60/16/6247.
- [7] J. Petzoldt, K. E. Roemer, W. Enghardt, *et al.*, “Characterization of the microbunch time structure of proton pencil beams at a clinical treatment facility,” en, *Phys. Med. Biol.*, vol. 61, no. 6, pp. 2432–2456, Mar. 2016, ISSN: 0031-9155, 1361-6560. DOI: 10.1088/0031-9155/61/6/2432.
- [8] G. Pausch, J. Petzoldt, M. Berthel, *et al.*, “Scintillator-Based High-Throughput Fast Timing Spectroscopy for Real-Time Range Verification in Particle Therapy,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 63, no. 2, pp. 664–672, Apr. 2016, Conference Name: IEEE Transactions on Nuclear Science, ISSN: 1558-1578. DOI: 10.1109/TNS.2016.2527822.
- [9] D. Dauvergne, O. Allegrini, C. Caplan, *et al.*, “On the role of single particle irradiation and fast timing for efficient online-control in particle therapy,” *Frontiers in Physics*, vol. 8, p. 434, 2020, ISSN: 2296-424X. DOI: 10.3389/fphy.2020.567215.
- [10] S. Marcatili, J. Collot, S. Curtoni, *et al.*, “Ultra-fast prompt gamma detection in single proton counting regime for range monitoring in particle therapy,” en, *Phys. Med. Biol.*, vol. 65, no. 24, p. 245 033, Dec. 2020, ISSN: 1361-6560. DOI: 10.1088/1361-6560/ab7a6c.
- [11] S. Curtoni, M.-L. Gallin-Martel, S. Marcatili, *et al.*, “Performance of CVD diamond detectors for single ion beam-tagging applications in hadron-therapy monitoring,” en, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 1015, p. 165 757, Nov. 2021, ISSN: 0168-9002. DOI: 10.1016/j.nima.2021.165757.
- [12] M. Jacquet, S. Marcatili, M.-L. Gallin-Martel, *et al.*, “A time-of-flight-based reconstruction for real-time prompt-gamma imaging in proton therapy,” en, *Phys. Med. Biol.*, vol. 66, no. 13, p. 135 003, Jul. 2021, ISSN: 0031-9155, 1361-6560. DOI: 10.1088/1361-6560/ac03ca.

Bibliographie

- ACERBI, F., & GUNDACKER, S. (2019). Understanding and simulating SiPMs. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 926, 16-35. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2018.11.118>.
(Cf. p. 30, 31, 48, 50, 69, 138.)
- ADVANSID. (2022). ASD-RGB4S-P, ASD-NUV4S-P.
(Cf. p. 47.)
- ADVATECH. (2022). PbF2 - Lead Fluoride Scintillator Crystal.
(Cf. p. 56.)
- AGOSTINELLI, S., ALLISON, J., AMAKO, K., APOSTOLAKIS, J., ARAUJO, H., ARCE, P., ASAI, M., AXEN, D., BANERJEE, S., BARRAND, G., BEHNER, F., BELLAGAMBA, L., BOUDREAU, J., BROGLIA, L., BRUNENGO, A., BURKHARDT, H., CHAUVIE, S., CHUMA, J., CHYTRACEK, R., ... ZSCHIESCHE, D. (2003). Geant4—a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3), 250-303. [https://doi.org/10.1016/S0168-9002\(03\)01368-8](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(03)01368-8).
(Cf. p. 71.)
- ANDRÉ, A., JACQUET, M., GALLIN-MARTEL, M., & MARCATILI, S. (2022). Conversation privée.
(Cf. p. 118.)
- ANSARI, S. (2022). Conversation privée.
(Cf. p. 132.)
- BAUER, C., BAUMANN, I., COLLEDANI, C., CONWAY, J., DELPIERRE, P., DJAMA, F., DULINSKI, W., FALLOU, A., GAN, K. K., GILMORE, R. S., GRIGORIEV, E., HALLEWELL, G., HAN, S., HESSING, T., HRUBEC, J., HUSSON, D., KAGAN, H., KANIA, D., KASS, R., ... ZOELLER, M. (1995). Recent results from diamond microstrip detectors. *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A*, 367(1-3), 202-206. [https://doi.org/10.1016/0168-9002\(95\)00136-8](https://doi.org/10.1016/0168-9002(95)00136-8).

[1016/0168-9002\(95\)00539-0.](#)

(Cf. p. 37.)

BERDERMANN, E., AFANACIEV, K., CIOBANU, M., FISCHER, M., GSELL, S., KIŠ, M., LAGOMARSINO, S., LOHMANN, W., MAYR, M., POMORSKI, M., RAHMAN, M. S., SCHMIDT, C. J., SCIORTINO, S., SCHRECK, M., STEHL, C., & TRÄGER, M. (2019). Progress in detector properties of heteroepitaxial diamond grown by chemical vapor deposition on Ir/YSZ/Si(001) wafers. *Diamond and Related Materials*, 97, 107420. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2019.05.006>.

(Cf. p. 38.)

BETHE, H. (1930). Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. *Annalen der Physik*, 397(3), 325-400. <https://doi.org/10.1002/andp.19303970303>.

(Cf. p. 6.)

BISOONI, M. G., ATTILI, A., BATTISTONI, G., BELCARI, N., CAMARLINGHI, N., CERELLO, P., COLI, S., GUERRA, A. D., FERRARI, A., FERRERO, V., FIORINA, E., GIRAUDO, G., KOSTARA, E., MORROCCHI, M., PENNAZIO, F., PERONI, C., PILIERO, M. A., PIRRONE, G., RIVETTI, A., ... WHEADON, R. (2016). INSIDE in-beam positron emission tomography system for particle range monitoring in hadrontherapy. *Journal of Medical Imaging*, 4(1), 011005. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.4.1.011005>.

(Cf. p. 16.)

BLOCH, F. (1933). Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie. *Annalen der Physik*, 408(3), 285-320. <https://doi.org/10.1002/andp.19334080303>.

(Cf. p. 6.)

BRETON, D., MAALMI, J., RUSQUART, P., & DELAGNES, E. (2014). MEASURING TIME WITH A 5-PS PRECISION AT THE SYSTEM LEVEL WITH THE WAVECATCHER FAMILY OF SCA-BASED FAST DIGITIZERS. *Acta. Phys. Pol. B Proc*, 7(4), 673.

(Cf. p. 59, 63.)

BUZHAN, P., DOLGOSHEIN, B., FILATOV, L., ILYIN, A., KAPLIN, V., KARAKASH, A., KLEMIN, S., MIRZOYAN, R., OTTE, A. N., POPOVA, E., SOSNOVTSEV, V., & TESHIMA, M. (2006). Large area silicon photomultipliers : Performance and applications. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 567(1), 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2006.05.072>.

(Cf. p. 50.)

- CANALI, C., JACOBONI, C., NAVA, F., OTTAVIANI, G., & ALBERIGI-QUARANTA, A. (1975). Electron drift velocity in silicon. *Physical Review B*, 12(6), 2265-2284. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.12.2265>.
(Cf. p. 40.)
- CATES, J. W., GUNDACKER, S., AUFRAY, E., LECOQ, P., & LEVIN, C. S. (2018). Improved single photon time resolution for analog SiPMs with front end readout that reduces influence of electronic noise. *Physics in Medicine & Biology*, 63(18), 185022. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aadbcd>.
(Cf. p. 32, 59, 70.)
- CAUGHEY, D. M., & THOMAS, R. E. (1967). Carrier Mobilities in Silicon Empirically Related to Doping and Field. *Proceedings of the IEEE*, 55(12), 2192-2193. <https://doi.org/10.1109/PROC.1967.6123>.
(Cf. p. 40.)
- CEMMI, A., COLANGELI, A., D'ORSI, B., DI SARCINA, I., DI OCIAIUTI, E., FIORE, S., PAESANI, D., PILLON, M., SAPUTI, A., SARRA, I., & TAGNANI, D. (2022). Radiation study of Lead Fluoride crystals. *Journal of Instrumentation*, 17(05), T05015. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/17/05/T05015>.
(Cf. p. 71.)
- CHERENKOV, P. A. (1934). Visible light from clear liquids under the action of gamma radiation. *Comptes Rendus (doklady) De L'academie Des Sciences De L'urss*, 2(8).
(Cf. p. 44.)
- CHMILL, V., GARUTTI, E., KLANNER, R., NITSCHKE, M., & SCHWANDT, J. (2017). Study of the breakdown voltage of SiPMs. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 845, 56-59. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2016.04.047>.
(Cf. p. 64.)
- CHRISTMANN, M., BURGER, P. F., ACHENBACH, P., AULENBACHER, S., BALL, M., BAUNACK, S., BERNAUER, J. C., BIROTH, M., BRAND, P., CAIAZZA, S., CLINE, E., DENIG, A., DORIA, L., FRIŠČIĆ, I., GEIMER, J., GÜLKER, P., KHOUKAZ, A., KOHL, M., KOLAR, T., ... WANG, Y. (2020). Detector response of Cherenkov radiators for calorimetry in the energy range below 14 MeV. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 960, 163665. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2020.163665>.
(Cf. p. 71.)

- CHVETSOV, A. V., & PAIGE, S. L. (2010). The influence of CT image noise on proton range calculation in radiotherapy planning. *Physics in Medicine & Biology*, 55(6), N141-N149. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/N01>.
(Cf. p. 12.)
- CIVIDEC. (2022). CIVIDEC Instrumentation - CVD Diamond Technology applications.
(Cf. p. 39, 40, 57.)
- CRYSTRAN. (2022). Lead Fluoride (PbF2) Optical Material.
(Cf. p. 43, 46.)
- CURTONI, S., GALLIN-MARTEL, M. .-, MARCATILI, S., ABBASSI, L., BES, A., BOSSON, G., COLLOT, J., CROZES, T., DAUVERGNE, D., DE NOLF, W., EVERAERE, P., GALLIN-MARTEL, L., GHIMOUZ, A., HADDAD, F., HOARAU, C., HOSTACHY, J. .-, KOUMEIR, C., LACOSTE, A., MÉTIVIER, V., ... YAMOUNI, M. (2021). Performance of CVD diamond detectors for single ion beam-tagging applications in hadrontherapy monitoring. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 1015, 165757. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2021.165757>.
(Cf. p. 38, 40.)
- CURTONI, S. (2020). *Développement d'un démonstrateur d'hodoscope faisceau en diamant pour le contrôle en ligne du parcours des ions en hadronthérapie* (thèse de doct.). Université Grenoble Alpes [2020-....]
(Cf. p. 10, 11, 21, 36, 37, 39, 41, 115.)
- DAUVERGNE, D., ALLEGRI, O., CAPLAN, C., CHEN, X., CURTONI, S., ETXEBESTE, A., GALLIN-MARTEL, M.-L., JACQUET, M., LÉTANG, J. M., LIVINGSTONE, J., MARCATILI, S., MOREL, C., TESTA, É., & ZOCCARATO, Y. (2020). On the Role of Single Particle Irradiation and Fast Timing for Efficient Online-Control in Particle Therapy. *Frontiers in Physics*, 8, 567215. <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.567215>.
(Cf. p. 25, 148.)
- DRAEGER, E., MACKIN, D., PETERSON, S., CHEN, H., AVERY, S., BEDDAR, S., & POLF, J. C. (2018). 3D prompt gamma imaging for proton beam range verification. *Physics in Medicine & Biology*, 63(3), 035019. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaa203>.
(Cf. p. 20.)
- DURANTE, M., & PAGANETTI, H. (2016). Nuclear physics in particle therapy : a review. *Reports on Progress in Physics*, 79(9), 096702. <https://doi.org/10.1088/0034-4885/79/9/096702>.
(Cf. p. 6.)

Element Six. (2022).

(Cf. p. 38, 56.)

ESPAÑA, S., & PAGANETTI, H. (2011). Uncertainties in planned dose due to the limited voxel size of the planning CT when treating lung tumors with proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 56(13), 3843-3856. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/13/007>.

(Cf. p. 12.)

ESPAÑA, S., & PAGANETTI, H. (2010). The impact of uncertainties in the CT conversion algorithm when predicting proton beam ranges in patients from dose and PET-activity distributions. *Physics in Medicine & Biology*, 55(24), 7557-7571. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/24/011>.

(Cf. p. 13.)

FARR, J. B., FLANZ, J. B., GERBERSHAGEN, A., & MOYERS, M. F. (2018). New horizons in particle therapy systems. *Medical Physics*, 45(11), e953-e983. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mp.13193>.

(Cf. p. 98.)

FERRERO, V., FIORINA, E., MORROCCHI, M., PENNAZIO, F., BARONI, G., BATTISTONI, G., BELCARI, N., CAMARLINGHI, N., CIOCCA, M., DEL GUERRA, A., DONETTI, M., GIORDANENGO, S., GIRAUDO, G., PATERA, V., PERONI, C., RIVETTI, A., ROLO, M. D. d. R., ROSSI, S., ROSSO, V., ... BISOGNI, M. G. (2018). Online proton therapy monitoring : clinical test of a Silicon-photodetector-based in-beam PET. *Scientific Reports*, 8(1), 4100. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22325-6>.

(Cf. p. 16.)

FOLLIN, M. (2021). *Détecteur pour l'imagerie TEP, temps de vol et haute résolution spatiale* (thèse de doct.). Université Paris-Saclay.

(Cf. p. 28.)

FRANK, I., & TAMM, I. (1937). Coherent visible radiation of fast electrons passing through matter. *Comptes Rendus (Doklady) de l'Académie des Sciences de l'URSS, Nouvelle Série*, 14, 109-114.

(Cf. p. 45.)

GALLIN-MARTEL, M., CURTONI, S., MARCATILI, S., ABBASSI, L., BES, A., BOSSON, G., COLLOT, J., CROZES, T., DAUVERGNE, D., DE NOLF, W., FONTANA, M., GALLIN-MARTEL, L., GHIMOUZ, A., HOSTACHY, J. .-, LACOSTE, A., MORSE, J., MOTTE, J. .-, MURAZ, J. .-, RARBI, F., ... YAMOUNI, M. (2021). X-ray beam induced current analysis of CVD diamond detectors in the perspective of a beam tagging hodoscope

- development for hadrontherapy on-line monitoring. *Diamond and Related Materials*, 112, 108236. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2020.108236>.
(Cf. p. 38.)
- GOLA, A., PIEMONTE, C., & TAROLLI, A. (2013). Analog Circuit for Timing Measurements With Large Area SiPMs Coupled to LYSO Crystals. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 60(2), 1296-1302. <https://doi.org/10.1109/TNS.2013.2252196>.
(Cf. p. 57, 58, 116.)
- GOLA, A., TAROLLI, A., & PIEMONTE, C. (2012). SiPM cross-talk amplification due to scintillator crystal : Effects on timing performance. *2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSS/MIC)*, 421-423. <https://doi.org/10.1109/NSSMIC.2012.6551139>.
(Cf. p. 51.)
- GOLNIK, C., HUESO-GONZÁLEZ, F., MÜLLER, A., DENDOOVEN, P., ENGHARDT, W., FIEDLER, F., KORMOLL, T., ROEMER, K., PETZOLDT, J., WAGNER, A., & PAUSCH, G. (2014). Range assessment in particle therapy based on prompt γ -ray timing measurements. *Physics in Medicine & Biology*, 59(18), 5399-5422. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/18/5399>.
(Cf. p. 23, 24.)
- GUNDACKER, S., AUFFRAY, E., DI VARA, N., FRISCH, B., HILLEMANN, H., JARRON, P., LANG, B., MEYER, T., MOSQUERA-VAZQUEZ, S., VAUTHEY, E., & LECOQ, P. (2013). SiPM time resolution : From single photon to saturation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 718, 569-572. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2013.01.047>.
(Cf. p. 69, 86.)
- GUNDACKER, S., KNAPITSCH, A., AUFFRAY, E., JARRON, P., MEYER, T., & LECOQ, P. (2014). Time resolution deterioration with increasing crystal length in a TOF-PET system. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 737, 92-100. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2013.11.025>.
(Cf. p. 78.)
- GUNDACKER, S., TURTOS, R. M., AUFFRAY, E., PAGANONI, M., & LECOQ, P. (2019). High-frequency SiPM readout advances measured coincidence time resolution limits in TOF-PET. *Physics in Medicine & Biology*, 64(5), 055012. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aafd52>.
(Cf. p. 31, 51, 68.)

- HAMAMATSU. (2022a). Microchannel plate PMTs (MCP-PMT) — Hamamatsu Photonics.
(Cf. p. 29.)
- HAMAMATSU. (2022b). MPPCs (SiPMs) / MPPC arrays — Hamamatsu Photonics.
(Cf. p. 31, 32, 46-49, 56, 57, 78.)
- HAMAMATSU. (2022c). PLP-10 Laser diode head series.
(Cf. p. 56.)
- HAMAMATSU. (2022d). Si APDs — Hamamatsu Photonics.
(Cf. p. 29, 30, 32.)
- HENROTIN, S., ABS, M., FORTON, E., & JONGEN, Y. (2016). Commissioning and Testing of the First IBA S2C2, 3.
(Cf. p. 128.)
- HOARAU, C. (2022). Conversation privée.
(Cf. p. 59.)
- HOFVERBERG, P., ANTUNES, M., ARMANDO, C., BERGEROT, J.-M., BOURREL, E., DICARLO, J.-F., DONADEY, G., DUMAS, S., FAYAUD, D., GRINI, J.-C., GIUSTO, A., PAYAN, Y., ROLION, M., SALICIS, C., ANGELLIER, G., HÉRAULT, J., MANÉVAL, D., VIDAL, M., MANDRILLON, P., ... TRIMAUD, R. (2022). A 60 MeV proton beam-line dedicated to research and development programs. *Applied Radiation and Isotopes*, 184, 110190. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2022.110190>.
(Cf. p. 112.)
- HUESO-GONZÁLEZ, F., ENGHARDT, W., FIEDLER, F., GOLNIK, C., JANSSENS, G., PETZOLDT, J., PRIEELS, D., PRIEGNITZ, M., RÖMER, K. E., SMEETS, J., STAPPEN, F. V., WAGNER, A., & PAUSCH, G. (2015). First test of the prompt gamma ray timing method with heterogeneous targets at a clinical proton therapy facility. *Physics in Medicine & Biology*, 60(16), 6247-6272. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/16/6247>.
(Cf. p. 25.)
- HUESO-GONZÁLEZ, F., RABE, M., RUGGIERI, T. A., BORTFELD, T., & VERBURG, J. M. (2018). A full-scale clinical prototype for proton range verification using prompt gamma-ray spectroscopy. *Physics in Medicine & Biology*, 63(18), 185019. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aad513>.
(Cf. p. 22.)
- JACQUET, M., MARCATILI, S., GALLIN-MARTEL, M.-L., BOULY, J.-L., BOURSIER, Y., DAUVERGNE, D., DUPONT, M., GALLIN-MARTEL, L., HÉRAULT, J., LÉTANG, J.-M., MANÉVAL, D., MOREL, C., MURAZ, J.-F., & TESTA, É. (2021). A time-of-flight-based reconstruction for real-time prompt-gamma imaging in proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*

- Biology*, 66(13), 135003. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac03ca>.
(Cf. p. 42, 94.)
- JANECEK, M. (2012). Reflectivity Spectra for Commonly Used Reflectors. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 59(3), 490-497. <https://doi.org/10.1109/TNS.2012.2183385>.
(Cf. p. 72, 76.)
- JONGEN, Y., ABS, M., BEECKMAN, W., BLONDIN, A., KLEEVEN, W., VANDEPLASSCHE, D., & ZAREMBA, S. (2007). Iba C400 Cyclotron Project For Hadron Therapy. *Cyclotrons and Their Applications*, 3.
(Cf. p. 10.)
- KARP, J. S., SURTI, S., DAUBE-WITHERSPOON, M. E., & MUEHLLEHNER, G. (2008). The benefit of time-of-flight in PET imaging : Experimental and clinical results. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 49(3), 462-470. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.044834>.
(Cf. p. 15.)
- KISHIMOTO, A., KATAOKA, J., NISHIYAMA, T., TAYA, T., & KABUKI, S. (2015). Demonstration of three-dimensional imaging based on handheld Compton camera. *Journal of Instrumentation*, 10(11), P11001-P11001. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/10/11/P11001>.
(Cf. p. 20.)
- KNOFF, A. C., & LOMAX, A. (2013). In vivo proton range verification : A review. *Physics in Medicine & Biology*, 58(15), 131-160. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/15/R131>.
(Cf. p. 11, 13.)
- KORPAR, S., DOLENEC, R., KRIŽA, P., PESTOTNIK, R., & STANOVNIK, A. (2011). Study of TOF PET using Cherenkov light. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 654(1), 532-538. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2011.06.035>.
(Cf. p. 43, 46.)
- KOZLOVSKY, B., MURPHY, R. J., & RAMATY, R. (2002). Nuclear Deexcitation Gamma-Ray Lines from Accelerated Particle Interactions. *The Astrophysical Journal Supplement Series*, 141(2), 523-541. <https://doi.org/10.1086/340545>.
(Cf. p. 18, 36, 97.)
- KRAAN, A. C. (2015). Range Verification Methods in Particle Therapy : Underlying Physics and Monte Carlo Modeling. *Frontiers in Oncology*, 5.
(Cf. p. 13.)

- KRATOCHWIL, N., GUNDACKER, S., & AUFFRAY, E. (2021). A roadmap for sole Cherenkov radiators with SiPMs in TOF-PET. *Physics in Medicine & Biology*. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac212a>.
(Cf. p. 43, 45, 65, 153.)
- KRATOCHWIL, N., GUNDACKER, S., LECOQ, P., & AUFFRAY, E. (2020). Pushing Cherenkov PET with BGO via coincidence time resolution classification and correction. *Physics in Medicine & Biology*, 65(11), 115004. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab87f9>.
(Cf. p. 43.)
- KRIMMER, J., ANGELLIER, G., BALLEYGUIER, L., DAUVERGNE, D., FREUD, N., HÉRAULT, J., LÉTANG, J. M., MATHEZ, H., PINTO, M., TESTA, E., & ZOCCARATO, Y. (2017). A cost-effective monitoring technique in particle therapy via uncollimated prompt gamma peak integration. *Applied Physics Letters*, 110(15), 154102. <https://doi.org/10.1063/1.4980103>.
(Cf. p. 23, 35.)
- KRIMMER, J., CHEVALLIER, M., CONSTANZO, J., DAUVERGNE, D., RYDT, M. D., DEDES, G., FREUD, N., HENRIQUET, P., TESSA, C. L., LÉTANG, J. M., PLESKAČ, R., PINTO, M., RAY, C., REITHINGER, V., RICHARD, M. H., RINALDI, I., ROELLINGHOFF, F., SCHUY, C., TESTA, E., & TESTA, M. (2015). Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations. *Journal of Instrumentation*, 10(01), P01011-P01011. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/10/01/P01011>.
(Cf. p. 20.)
- KRIMMER, J., DAUVERGNE, D., LÉTANG, J. M., & TESTA, É. (2018). Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy : A review. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 878, 58-73. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2017.07.063>.
(Cf. p. 10, 11, 17-19, 23.)
- LECOQ, P., MOREL, C., PRIOR, J., VISVIKIS, D., GUNDACKER, S., AUFFRAY, E., KRIZAN, P., MARTINEZ TURTOS, R., THERS, D., CHARBON, E., VARELA, J., de LA TAILLE, C., RIVETTI, A., BRETON, D., PRATTE, J.-F., NUYTS, J., SURTI, S., VANDENBERGHE, S., MARSDEN, P. K., ... BENOIT, M. (2020). Roadmap toward the 10 ps time-of-flight PET challenge. *Physics in Medicine & Biology*. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab9500>.
(Cf. p. 15.)
- LECROY. (2022). Oscilloscope Signaux Mixtes 1GHz Teledyne Lecroy HDO6104A-MS.
(Cf. p. 59.)

LEHRACK, S., ASSMANN, W., BERTRAND, D., HENROTIN, S., HERAULT, J., HEYMANS, V., STAPPEN, F. V., THIROLF, P. G., VIDAL, M., de WALLE, J. V., & PARODI, K. (2017). Submillimeter ionoacoustic range determination for protons in water at a clinical synchrocyclotron. *Physics in Medicine & Biology*, 62(17), L20. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa81f8>.

(Cf. p. 13.)

LIVINGSTONE, J., DAUVERGNE, D., ETXEBESTE, A., FONTANA, M., GALLIN-MARTEL, M.-L., HUISMAN, B., LÉTANG, J. M., MARCATILI, S., SARRUT, D., & TESTA, É. (2021). Influence of sub-nanosecond time of flight resolution for online range verification in proton therapy using the line-cone reconstruction in Compton imaging. *Physics in Medicine & Biology*, 66(12), 125012. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac03cb>.

(Cf. p. 21.)

LLOSÁ, G., CABELLO, J., CALLIER, S., GILLAM, J., LACASTA, C., RAFECAS, M., RAUX, L., SOLAZ, C., STANKOVA, V., DE LA TAILLE, C., TROVATO, M., & BARRIO, J. (2013). First Compton telescope prototype based on continuous LaBr₃-SiPM detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 718, 130-133. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nima.2012.08.074>.

(Cf. p. 20.)

MAGALHAES MARTINS, P., FREITAS, H., TESSONNIER, T., ACKERMANN, B., BRONS, S., & SECO, J. (2021). Towards real-time PGS range monitoring in proton therapy of prostate cancer. *Scientific Reports*, 11(1), 15331. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93612-y>.

(Cf. p. 22.)

MALITSON, I., & DODGE, M. (1969). Refraction and dispersion of lead fluoride. *Journal of the Optical Society of America*, 59(4), 500.

(Cf. p. 43, 71.)

MARCATILI, S., COLLOT, J., CURTONI, S., DAUVERGNE, D., HOSTACHY, J.-Y., KOUMEIR, C., LÉTANG, J. M., LIVINGSTONE, J., MÉTIVIER, V., GALLIN-MARTEL, L., GALLIN-MARTEL, M. L., MURAZ, J. F., SERVAGENT, N., TESTA, É., & YAMOUNI, M. (2020). Ultra-fast prompt gamma detection in single proton counting regime for range monitoring in particle therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 65(24), 245033. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab7a6c>.

(Cf. p. 25, 38, 104, 115, 118, 122.)

- MEHADJI, B. (2021). Modélisation Monte Carlo d'une caméra Compton basée sur l'utilisation de détecteurs à scintillation sensibles à la position couplés à des SIPM.
(Cf. p. 59, 73.)
Thèse de doctorat dirigée par Morel, Christian et Dupont, Mathieu Instrumentation Aix-Marseille 2021
- MIN, C.-H., KIM, C. H., YOUN, M.-Y., & KIM, J.-W. (2006). Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. *Applied Physics Letters*, 89(18), 183517. <https://doi.org/10.1063/1.2378561>.
(Cf. p. 19.)
- MUÑOZ, E., BARRIO, J., ETXEBESTE, A., ORTEGA, P. G., LACASTA, C., OLIVER, J. F., SOLAZ, C., & LLOSÁ, G. (2017). Performance evaluation of MACACO : a multilayer Compton camera. *Physics in Medicine & Biology*, 62(18), 7321-7341. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa8070>.
(Cf. p. 20.)
- NEMALLAPUDI, M., GUNDACKER, S., LECOQ, P., & AUFRAY, E. (2016). Single photon time resolution of state of the art SiPMs. *Journal of Instrumentation*, 11(10), P10016-P10016. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/11/10/P10016>.
(Cf. p. 51, 62, 68.)
- NEUHAUSER, W. D., & ZHANG, R. (2015). The physics of proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 60(8), R155-R209. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/R155>.
(Cf. p. 6.)
- OLDHAM, W., SAMUELSON, R., & ANTOGNETTI, P. (1972). Triggering phenomena in avalanche diodes. *IEEE Transactions on Electron Devices*, 19(9), 1056-1060. <https://doi.org/10.1109/T-ED.1972.17544>.
(Cf. p. 48.)
- OMS. (2022). Nombre de cancer dans le monde en 2020.
(Cf. p. 1.)
- OTTE, A. N., GARCIA, D., NGUYEN, T., & PURUSHOTHAM, D. (2017). Characterization of three high efficiency and blue sensitive silicon photomultipliers. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 846, 106-125. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2016.09.053>.
(Cf. p. 49.)
- PAGANETTI, H. (2012). Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Physics in Medicine & Biology*, 57(11), R99-R117. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/11/R99>.

[1088/0031-9155/57/11/R99.](#)

(Cf. p. 11, 12, 34.)

PARK, J. H., KIM, S. H., KU, Y., KIM, C. H., LEE, H. R., JEONG, J. H., LEE, S. B., & SHIN, D. H. (2019). Multi-slit prompt-gamma camera for locating of distal dose falloff in proton therapy. *Nuclear Engineering and Technology*, 51(5), 1406-1416. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.net.2019.03.008>.

(Cf. p. 20.)

PARODI, K., ENGHARDT, W., & HABERER, T. (2002). In-beam PET measurements of beta+ radioactivity induced by proton beams. *Physics in Medicine & Biology*, 47(1), 21-36. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/1/302>.

(Cf. p. 16.)

PARODI, K. (2012). PET monitoring of hadrontherapy. *Nuclear Medicine Review*, 15(100), 37-42.

(Cf. p. 16.)

PARODI, K., & POLF, J. C. (2018). In vivo range verification in particle therapy. *Medical Physics*, 45(11), e1036-e1050. <https://doi.org/10.1002/mp.12960>.

(Cf. p. 13.)

PAUSCH, G., PETZOLDT, J., BERTHEL, M., ENGHARDT, W., FIEDLER, F., GOLNIK, C., HUESO-GONZÁLEZ, F., LENTERING, R., RÖMER, K., RUHNAU, K., STEIN, J., WOLF, A., & KORMOLL, T. (2016). Scintillator-Based High-Throughput Fast Timing Spectroscopy for Real-Time Range Verification in Particle Therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 63(2), 664-672. <https://doi.org/10.1109/TNS.2016.2527822>.

(Cf. p. 25.)

PENNAZIO, F., FERRERO, V., D'ONGHIA, G., GARBOLINO, S., FIORINA, E., MARTI VILLARREAL, O. A., MAS MILIAN, F., MONACO, V., MONTI, V., PATERA, A., WERNER, J., WHEADON, R., & RAFECAS, M. (2022). Proton therapy monitoring : spatiotemporal emission reconstruction with prompt gamma timing and implementation with PET detectors. *Physics in Medicine & Biology*, 67(6), 065005. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac5765>.

(Cf. p. 109.)

PERALI, I., CELANI, A., BOMBELLI, L., FIORINI, C., CAMERA, F., CLEMENTEL, E., HENROTIN, S., JANSSENS, G., PRIEELS, D., ROELLINGHOFF, F., SMEETS, J., STICHELBAUT, F., & STAPPEN, F. V. (2014). Prompt gamma imaging of proton pencil beams at clinical dose rate. *Physics in Medicine & Biology*, 59(19), 5849-5871. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/19/5849>.

[1088/0031-9155/59/19/5849](#).

(Cf. p. 20.)

PETZOLDT, J., ROEMER, K. E., ENGHARDT, W., FIEDLER, F., GOLNIK, C., HUESO-GONZÁLEZ, F., HELMBRECHT, S., KORMOLL, T., ROHLING, H., SMEETS, J., WERNER, T., & PAUSCH, G. (2016). Characterization of the microbunch time structure of proton pencil beams at a clinical treatment facility. *Physics in Medicine & Biology*, 61(6), 2432-2456. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/6/2432>.

(Cf. p. 25, 98.)

PIDIKITI, R., PATEL, B. C., MAYNARD, M. R., DUGAS, J. P., SYH, J., SAHOO, N., WU, H. T., & ROSEN, L. R. (2018). Commissioning of the world's first compact pencil-beam scanning proton therapy system. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 19(1), 94-105. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/acm2.12225>.

(Cf. p. 98, 129, 141.)

PIEMONTE, C., FERRI, A., GOLA, A., PICCIOTTO, A., PRO, T., SERRA, N., TAROLLI, A., & ZORZI, N. (2012). Development of an automatic procedure for the characterization of silicon photomultipliers. *2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSS/MIC)*, 428-432. <https://doi.org/10.1109/NSSMIC.2012.6551141>.

(Cf. p. 50.)

PIEMONTE, C., & GOLA, A. (2019). Overview on the main parameters and technology of modern Silicon Photomultipliers. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 926, 2-15. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2018.11.119>.

(Cf. p. 47, 50.)

PIMENTA CHEBLE CAPLAN, C. (2020). *Implementation and characterization of the data acquisition system of a Compton camera for prompt gamma imaging in protontherapy* (These de doctorat). Aix-Marseille.

(Cf. p. 59.)

Sous la direction de Christian Morel et de Jean-Pierre Cachemiche. Soutenue le 11-12-2020, à Aix-Marseille, dans le cadre de Ecole Doctorale Physique et Sciences de la Matière (Marseille), en partenariat avec Centre de physique des particules de Marseille (CPPM) (laboratoire).

PINTO, M., DAUVERGNE, D., FREUD, N., KRIMMER, J., LETANG, J. M., RAY, C., ROELLINGHOFF, F., & TESTA, E. (2014). Design optimisation of a TOF-based collimated camera prototype for online hadrontherapy monitoring. *Physics in Medicine & Biology*, 59(24),

- 7653-7674. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/24/7653>.
(Cf. p. 20.)
- PINTO, M., DAUVERGNE, D., FREUD, N., KRIMMER, J., LÉTANG, J. M., & TESTA, E. (2016). Assessment of Geant4 Prompt-Gamma Emission Yields in the Context of Proton Therapy Monitoring. *Frontiers in Oncology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00010>.
(Cf. p. 19.)
- PLANACON. (2022). Planacon.
(Cf. p. 29, 32.)
- POMORSKI, M. (2008). *Electronic Properties of Single Crystal CVD Diamond and its Suitability for Particle Detection in Hadron Physics Experiments* (thèse de doct. N° D 30). Johann Wolfgang Goethe — Universität in Frankfurt am Main.
(Cf. p. 37.)
- RAMO, S. (1939). Currents Induced by Electron Motion. *Proceedings of the IRE*, 27(9), 584-585. <https://doi.org/10.1109/JRPROC.1939.228757>.
(Cf. p. 39.)
- RICHTER, C., PAUSCH, G., BARCZYK, S., PRIEGNITZ, M., KEITZ, I., THIELE, J., SMEETS, J., STAPPEN, F. V., BOMBELLI, L., FIORINI, C., HOTOIU, L., PERALI, I., PRIEELS, D., ENGHARDT, W., & BAUMANN, M. (2016). First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system. *Radiotherapy and Oncology*, 118(2), 232-237. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.01.004>.
(Cf. p. 20.)
- ROBIN, S. (1950). Effet Tcherenkov (Cerenkov). *Journal de Physique et le Radium*, 11(5), S1-S6. <https://doi.org/10.1051/jphysrad:0195000110501700>.
(Cf. p. 44.)
- ROELLINGHOFF, F., BENILOV, A., DAUVERGNE, D., DEDES, G., FREUD, N., JANSSENS, G., KRIMMER, J., LÉTANG, J. M., PINTO, M., PRIEELS, D., RAY, C., SMEETS, J., STICHELBAUT, F., & TESTA, E. (2014). Real-time proton beam range monitoring by means of prompt-gamma detection with a collimated camera. *Physics in Medicine & Biology*, 59(5), 1327-1338. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/5/1327>.
(Cf. p. 20.)
- ROELLINGHOFF, F., RICHARD, M. .-, CHEVALLIER, M., CONSTANZO, J., DAUVERGNE, D., FREUD, N., HENRIQUET, P., LE FOULHER, F., LÉTANG, J. M., MONTAROU, G., RAY, C., TESTA, E., TESTA, M., & WALENTA, A. H. (2011). Design of a Compton camera for 3D prompt- imaging during ion beam therapy. *Nuclear Instruments and*

Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 648, S20-S23. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2011.01.069>.

(Cf. p. 20.)

ROEMER, K., PAUSCH, G., BEMMERER, D., BERTHEL, M., DREYER, A., GOLNIK, C., HUESO-GONZÁLEZ, F., KORMOLL, T., PETZOLDT, J., ROHLING, H., THIROLF, P., WAGNER, A., WAGNER, L., WEINBERGER, D., & FIEDLER, F. (2015). Characterization of scintillator crystals for usage as prompt gamma monitors in particle therapy. *Journal of Instrumentation*, 10(10), P10033. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/10/10/P10033>.

(Cf. p. 27, 28.)

ROHLING, H., PRIEGNITZ, M., SCHOENE, S., SCHUMANN, A., ENGHARDT, W., HUESO-GONZÁLEZ, F., PAUSCH, G., & FIEDLER, F. (2017). Requirements for a Compton camera for in vivo range verification of proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 62(7), 2795. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa6068>.

(Cf. p. 21.)

SAINT-GOBAIN. (2022). BGO Bismuth Germanate — Crystals.

(Cf. p. 43.)

SCHARDT, D., ELSÄSSER, T., & SCHULZ-ERTNER, D. (2010). Heavy-ion tumor therapy : Physical and radiobiological benefits. *Rev. Mod. Phys.*, 82, 383-425. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.82.383>.

(Cf. p. 6, 9.)

SCHELLHAMMER, S. M., WIEDKAMP, J., LÖCK, S., & KÖGLER, T. (2022). Multivariate statistical modelling to improve particle treatment verification : Implications for prompt gamma-ray timing. *Frontiers in Physics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphy.2022.932950>.

(Cf. p. 25.)

SERBER, R. (1947). Nuclear Reactions at High Energies. *Physical Review*, 72(11), 1114-1115. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.72.1114>.

(Cf. p. 14.)

SHOCKLEY, W. (1938). Currents to conductors induced by a moving point charge. *Journal of Applied Physics*, 9(10), 635-636. <https://doi.org/10.1063/1.1710367>.

(Cf. p. 39.)

SICCAS. (2022). SICCAS, BGO CsI AOM NaI LGS LBO YCOB CTGS Crystal, Piezo Piezoelectric Crystal and Alumina Ceramics Manufacturer.

(Cf. p. 56.)

- SMEETS, J., ROELLINGHOFF, F., PRIEELS, D., STICHELBAUT, F., BENILOV, A., BUSCA, P., FIORINI, C., PELOSO, R., BASILAVECCHIA, M., FRIZZI, T., DEHAES, J. C., & DUBUS, A. (2012). Prompt gamma imaging with a slit camera for real-time range control in proton therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 57(11), 3371-3405. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/11/3371>.
(Cf. p. 20.)
- SOLEVI, P., MUÑOZ, E., SOLAZ, C., TROVATO, M., DENDOOVEN, P., GILLAM, J. E., LACASTA, C., OLIVER, J. F., RAFECAS, M., TORRES-ESPALLARDO, I., & LLOSÁ, G. (2016). Performance of MACACO Compton telescope for ion-beam therapy monitoring : first test with proton beams. *Physics in Medicine & Biology*, 61(14), 5149-5165. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/14/5149>.
(Cf. p. 21.)
- SPIELER, H. (1982). Fast Timing Methods for Semiconductor Detectors. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 29(3), 1142-1158. <https://doi.org/10.1109/TNS.1982.4336333>.
(Cf. p. 62.)
- STICHELBAUT, F., & JONGEN, Y. (2003). Verification of the proton beam position in the patient by the detection of prompt gamma-rays emission. *39th Meeting of the Particle Therapy Co-Operative Group*, 16.
(Cf. p. 19.)
- SUIT, H., DELANEY, T., GOLDBERG, S., PAGANETTI, H., CLASIE, B., GERWECK, L., NIEMIERKO, A., HALL, E., FLANZ, J., HALLMAN, J., & TROFIMOV, A. (2010). Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 95(1), 3-22. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.015>.
(Cf. p. 8.)
- TAYLOR, M. L., SMITH, R. L., DOSSING, F., & FRANICH, R. D. (2012). Robust calculation of effective atomic numbers : The Auto-Zeff software. *Medical Physics*, 39(4), 1769-1778. <https://doi.org/10.1118/1.3689810>.
(Cf. p. 43.)
- TESTA, E., BAJARD, M., CHEVALLIER, M., DAUVERGNE, D., LE FOULHER, F., FREUD, N., LÉTANG, J.-M., POIZAT, J.-C., RAY, C., & TESTA, M. (2008). Monitoring the Bragg peak location of 73MeV carbon ions by means of prompt γ -ray measurements. *Applied Physics Letters*, 93(9), 093506. <https://doi.org/10.1063/1.2975841>.
(Cf. p. 19.)
- THIROLF, P. G., ALDAWOOD, S., BÖHMER, M., BORTFELDT, J., CASTELHANO, I., DEDES, G., FIEDLER, F., GERNHÄUSER, R., GOLNIK, C., HELMBRECHT, S., HUESO-GONZÁLEZ,

F., KOLFF, H. v. d., KORMOLL, T., LANG, C., LIPRANDI, S., LUTTER, R., MARINŠEK, T., MAIER, L., PAUSCH, G., ... PARODI, K. (2016). A Compton camera prototype for prompt gamma medical imaging. *EPJ Web of Conferences*, 117, 05005. <https://doi.org/10.1051/epjconf/201611705005>.

(Cf. p. 21.)

TRAINI, G., MATTEI, I., BATTISTONI, G., BISOGNI, M., DE SIMONI, M., DONG, Y., EMBRIACO, A., FISCHETTI, M., MAGI, M., MANCINI-TERRACCIANO, C., MARAFINI, M., MIRABELLI, R., MURARO, S., PATERA, V., SCHIAVI, A., SCIUBBA, A., SOLFAROLI CAMILLOCCI, E., VALLE, S., & SARTI, A. (2019). Review and performance of the Dose Profiler, a particle therapy treatments online monitor. *Physica Medica*, 65, 84-93. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.07.010>.

(Cf. p. 14.)

UH, J., KRASIN, M. J., & HUA, C.-h. (2018). Technical Note : Feasibility of MRI-based estimation of water-equivalent path length to detect changes in proton range during treatment courses. *Medical Physics*, 45(4), 1677-1683. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mp.12822>.

(Cf. p. 13.)

VERBURG, J. M., RILEY, K., BORTFELD, T., & SECO, J. (2013). Energy- and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification. *Physics in Medicine & Biology*, 58(20), L37-L49. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/20/L37>.

(Cf. p. 22.)

VERBURG, J. M., & SECO, J. (2014). Proton range verification through prompt gamma-ray spectroscopy. *Physics in Medicine & Biology*, 59(23), 7089-7106. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/23/7089>.

(Cf. p. 22.)

VERBURG, J. M., SHIH, H. A., & SECO, J. (2012). Simulation of prompt gamma-ray emission during proton radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 57(17), 5459-5472. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/17/5459>.

(Cf. p. 22, 98.)

WEBER, U., & KRAFT, G. (2009). Comparison of Carbon Ions Versus Protons. *The Cancer Journal*, 15(4), 325-332. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181b01935>.

(Cf. p. 7.)

WERNER, T., BERTHOLD, J., HUESO-GONZÁLEZ, F., KOEGLER, T., PETZOLDT, J., ROEMER, K., RICHTER, C., RINSCHIED, A., STRAESSNER, A., ENGHARDT, W., & PAUSCH, G. (2019). Processing of prompt gamma-ray timing data for proton range measurements

- at a clinical beam delivery. *Physics in Medicine & Biology*, 64(10), 105023. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab176d>.
(Cf. p. 25, 99.)
- WILLIAMS, P. A., ROSE, A. H., LEE, K. S., CONRAD, D. C., DAY, G. W., & HALE, P. D. (1996). Optical, thermo-optic, electro-optic, and photoelastic properties of bismuth germanate (Bi₄Ge₃O₁₂). *Appl. Opt.*, 35(19), 3562-3569. <https://doi.org/10.1364/AO.35.003562>.
(Cf. p. 43.)
- WROŃSKA, A., KASPER, J., AHMED, A. A., ANDRES, A., BEDNARCZYK, P., GAZDOWICZ, G., HERWEG, K., HETZEL, R., KONEFAŁ, A., KULESSA, P., MAGIERA, A., RUSIECKA, K., STACHURA, D., STAHL, A., & ZIEBLIŃSKI, M. (2021). Prompt-gamma emission in GEANT4 revisited and confronted with experiment. *Physica Medica : European Journal of Medical Physics*, 88, 250-261. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.07.018>.
(Cf. p. 71.)
- XIE, Y., BENTEFOUR, E. H., JANSSENS, G., SMEETS, J., VANDER STAPPEN, F., HOTOIU, L., YIN, L., DOLNEY, D., AVERY, S., O'GRADY, F., PRIEELS, D., McDONOUGH, J., SOLBERG, T. D., LUSTIG, R. A., LIN, A., & TEO, B.-K. K. (2017). Prompt Gamma Imaging for In Vivo Range Verification of Pencil Beam Scanning Proton Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 99(1), 210-218. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.027>.
(Cf. p. 20.)
- YTRE-HAUGE, K. S., SKJERDAL, K., MATTINGLY, J., & MERIC, I. (2019). A Monte Carlo feasibility study for neutron based real-time range verification in proton therapy. *Scientific Reports*, 9(1), 2011. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38611-w>.
(Cf. p. 13.)
- ZHU, X., ESPAÑA, S., DAARTZ, J., LIEBSCH, N., OUYANG, J., PAGANETTI, H., BORTFELD, T. R., & FAKHRI, G. E. (2011). Monitoring proton radiation therapy with in-room PET imaging. *Physics in Medicine & Biology*, 56(13), 4041-4057. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/13/019>.
(Cf. p. 17.)

Table des figures

1.1	Comparaison des rendements en profondeur dans l'eau de faisceau de photons en sortie d'un accélérateur linéaire de 18 MV (bleu), d'un faisceau de protons de 135 MeV (vert), un faisceau d'ions carbone de même parcours dans l'eau, de 254 MeV.u ⁻¹ et un faisceau de carbone de plus haute énergie à 300 MeV.u ⁻¹ (rose). A <i>contrario</i> du faisceau de protons, le dépôt d'énergie engendré par un faisceau d'ions carbone possède une queue de distribution, majoritairement liée au dépôt d'énergie des protons secondaires issus de la fragmentation des ions carbone. Extrait de WEBER et al., 2009.	7
1.2	Comparaison des rendements en profondeur pour le SOBP, composé de plusieurs énergies de protons différentes, avec un faisceau de rayon X issu d'un accélérateur de 15 MV. Extrait de SUIT et al., 2010.	8
1.3	Schéma récapitulant le principe de la diffusion passive pour générer un pic de Bragg étalé. L'intensité transverse du faisceau est présentée au-dessus de la figure à chaque étape de la mise en forme du faisceau. Le rendement en profondeur est lui aussi représenté aux différentes étapes de mise en forme du faisceau, sous le schéma. Extrait de SCHARDT et al., 2010.	9
1.4	Schéma de la structure temporelle du Superconducting Synchrocyclotron (S2C2) du Centre Antoine Lacassagne à Nice.	10
1.5	(a) Avantage potentiel d'un traitement par protonthérapie, comparé à la radiothérapie X conventionnelle. (b) Influence des incertitudes sur le dépôt de dose des différentes modalités présentées. Extrait de KNOPF et al., 2013. . . .	11
1.6	Corrélation entre l'activité des émetteurs β^+ mesurés par un imageur TEP et le dépôt de dose d'un faisceau de protons de 110 MeV (gauche) et un faisceau de carbone de 220 MeV/u (droite). Extrait de PARODI, 2012.	16

1.7	Simulation des profils des vertex des particules secondaires d'énergie supérieure à 1 MeV générées par un faisceau de protons de 160 MeV (gauche) et par un faisceau d'ions carbone de 310 MeV/u (droite) dans de l'eau. Extrait de KRIMMER et al., 2018.	18
1.8	Gauche : Représentation d'une caméra multi-collimatée (extrait de PARK et al., 2019) Droite : Représentation de la caméra à fente <i>knife-edge</i> (extrait de XIE et al., 2017)	20
1.9	Schéma d'une caméra Compton couplée à un moniteur faisceau extrêmement résolu en temps. Extrait de CURTONI, 2020.	21
1.10	Gauche : modèle du prototype clinique utilisé, composé d'un collimateur en tungstène et de 8 scintillateurs. Droite : photo du système de détection. La flèche rouge montre la direction du faisceau de protons. Extrait de HUESO-GONZÁLEZ et al., 2018.	22
1.11	Schéma représentant l'émission de PG durant une irradiation par faisceau de protons. Extrait de GOLNIK et al., 2014.	24
1.12	Distribution 2D des temps de vol du proton + PG mesurés pour un faisceau de protons de 150 MeV traversant du PMMA. Extraite de GOLNIK et al., 2014.	24
1.13	Schéma présentant le fonctionnement global d'un détecteur utilisé pour détecter les γ . Les différents moyens d'interaction des γ (effet photoélectrique, Compton et création de paires) sont représentés. Il est présenté à titre d'exemple un photon optique par particule chargée. L'impact de l'indice de réfraction sur la trajectoire des photons n'est pas représenté.	26
1.14	Principe de fonctionnement d'un tube photomultiplicateur. Les photo-électrons initiaux sont amplifiés en cascade par une suite de dynodes pour générer en sortie d'anode un signal électrique mesurable.	28
1.15	Gauche : Schéma de principe d'un MCP-PMT. Droite : Photo d'un MCP-PMT de type Planacon XP85122, Extrait de HAMAMATSU, 2022a; PLANACON, 2022	29
1.16	Gauche : Photo d'une APD. Extrait de HAMAMATSU, 2022d. Droite : Représentation du phénomène d'avalanche au sein d'une jonction PN. Les porteurs de charges sont accélérés jusqu'au point où, lorsqu'ils percutent des atomes, ils libèrent d'autres porteurs de charges : leur nombre augmente alors rapidement et déclenche ledit phénomène d'avalanche.	29
1.17	Schéma du dessin d'une SPAD. La détection d'un photon incident par une SPAD avec une jonction de type p sur n y est représentée. Extrait de ACERBI et al., 2019.	30

1.18	Gauche : photo de différents SiPM HPK (<i>Hamamatsu Photonics K.K.</i>). Droite : Signal en sortie d'un HPK S13360-3050CS. Extrait de HAMAMATSU, 2022b.	31
1.19	Schéma de principe du PGTL.	33
1.20	Principe d'une chambre d'ionisation solide appliquée à la détection de particules ionisantes traversantes. Extrait de CURTONI, 2020.	39
1.21	Gauche : moniteur faisceau diamant et électronique de lecture associée où correspond au ① diamant monocristallin métallisé de $4.5 \times 4.5 \times 0.55 \text{ mm}^3$, ② au circuit imprimé du diamant, ③ au conditionnement utilisé en tant que cage de Faraday, ④ à la feuille de Mylar et ⑤ aux préamplificateurs courant - tension (CIVIDEC, 2022). Droite : exemple de signaux en sortie des deux faces du diamant générés par le passage d'un proton de 148 MeV.	40
1.22	Gauche : Récapitulatif des différents éléments composant le module de détection γ du système TIARA. ① correspond à un PbF_2 de $1 \times 1 \times 2 \text{ cm}^3$ et ② à un PbF_2 de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$. On retrouve des exemples de SiPM pouvant être couplés aux détecteurs ci-dessus avec en ③ un SiPM Hamamatsu de $1.3 \times 1.3 \text{ mm}^2$, en ④ un de $3 \times 3 \text{ mm}^2$ et en ⑤ un de $6 \times 6 \text{ mm}^2$. Droite : Exemple de module de détection assemblé composé de : ⑥ un PbF_2 de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ gainé de téflon, ⑦ un SiPM Hamamatsu de $3 \times 3 \text{ cm}^2$ et ⑧ un préamplificateur au sein d'une cage de faraday.	43
1.23	Gauche : μ des différents processus d'interactions photon-matière au sein du PbF_2 . Droite : Probabilités d'interactions liées aux différents processus pour 1 cm de parcours dans le PbF_2 . Informations extraites de NIST-XCOM.	44
1.24	Description du phénomène conduisant à l'émission de photons Cherenkov pour une particule chargée avec une trajectoire droite, dans le cas où cette dernière a une vitesse (v) inférieure (gauche) et supérieure (droite) à celle de la lumière dans le milieu ($\frac{c}{n}$).	45
1.25	Observables d'intérêts en fonction de la longueur d'onde : le nombre de photons créés N_{phot} (axe de gauche), la PDE d'un SiPM S13360-3075CS (axe de droite) et la transmittance du PbF_2 (T_{PbF_2}) (axe de droite). Informations extraites de CRYSTRAN, 2022 ; HAMAMATSU, 2022b.	46
1.26	Gauche : Modèle analytique de l'évolution de l'efficacité quantique de détection en fonction de la longueur d'onde pour plusieurs épaisseurs de région d'absorption. Droite : Modèle analytique de l'efficacité de détection du SiPM pour plusieurs types de jonction p-n et en fonction de la longueur d'onde incidente du photon optique. Extrait de ACERBI et al., 2019.	48

1.27	Signal généré respectivement par un bruit de comptage primaire (<i>Dark Count</i> en anglais et par la superposition de bruit de comptage corrélé au bruit de comptage primaire. Extrait de ACERBI et al., 2019.	50
2.1	Banc de test utilisé pour caractériser les SiPM. ① correspond à la boîte noire, ② au Keitley 2450 <i>sourcemeter</i> , ③ au discriminateur à seuil, ④ au module de comptage, ⑤ à un préamplificateur rapide, ⑥ à la diode laser et ⑦ au contrôleur de la diode laser.	55
2.2	Gain du cividec en fonction de la fréquence du signal.	58
2.3	Gauche : schéma électronique de la carte ASD-EP-EB-PZ (GOLA et al., 2013). Droite : Gain de la carte en fonction de la fréquence du signal.	58
2.4	Gauche : schéma électronique de la carte de préamplification LPSC. Droite : gain de la carte en fonction de la fréquence du signal.	59
2.5	Comparaison des signaux obtenus pour le bruit de comptage en sortie d'un SiPM S13360-3050CS alimenté à 7 V de surtension et de son électronique associée. Pour des raisons de clarté, les méthodes d'analyse, appliquées au signal en sortie du préamplificateur LPSC , sont uniquement présentées. La zone surlignée en bleu correspond à la fenêtre temporelle appliquée pour intégrer le signal (intervalle de temps fixé à 2.5 ns). L'encart est un zoom dans la région d'intérêt, pour présenter la méthode de mesure de temps avec un seuil à 50 % du maximum.	60
2.6	Schéma explicatif des paramètres influençant le jitter sur le signal. Schéma inspiré de SPIELER, 1982.	62
2.7	Exemple de mesure de courant de fuite de différents SiPM en fonction de leurs tensions d'alimentation. Les différentes courbes correspondent à des splines de lissage des données expérimentales.	64
2.8	Résumé de l'expérience réalisée pour mesurer le DCR des SiPM.	65
2.9	DCR mesurés à 25 °C pour les HPK 3050 a) , 3075 b) et 6075 c), en fonction du seuil appliqué par le LED NIM et pour plusieurs surtensions (OV). . . .	66
2.10	Dispositif expérimental pour mesurer la SPTR du SiPM.	67
2.11	CTR mesurée entre deux HPK 3075-CS alimenté à 7 V de surtension après une sélection à 1 p.e.	67
2.12	SPTR mesurée en fonction de la surtension appliquée des SiPM couplés au préamplificateur Advansid (gauche) et au préamplificateur LPSC (droite). .	68
2.13	Résolution temporelle en fonction du nombre de photons reçu pour deux SiPM différents couplés au préamplificateur Advansid	69

2.14	Résolution spectroscopique intrinsèque du SiPM lors de l'illumination par une diode laser. L'intégrale des signaux a été calibrée en nombre de p.e. détectés.	69
2.15	Simulation de l'expérience d'irradiation de deux blocs de PbF ₂ irradiés par une source de ⁶⁰ Co. ① correspond au cristal de PbF ₂ , ici de 1×1×1 cm ³ , ② à la source de ⁶⁰ Co, ③ au réflecteur lambertien, ④ au matériau utilisé pour le couplage optique, ⑤ à la fenêtre en céramique et ⑥ à l'espace des phases représentant la surface de détection du SiPM.	72
2.16	Schéma récapitulatif de la prise en compte du comportement du SiPM et de son électronique.	73
2.17	Signaux de référence à 1 photon de différents SiPM + préamplificateur LPSC . Chaque signal est obtenu à la surtension nominale.	73
3.1	Schéma récapitulatif (gauche) et photo (droite) de l'expérience réalisée pour caractériser les modules de détection. ① correspond à la source de ⁶⁰ Co, ② au plastique, ③ au couple cristal de PbF ₂ -SiPM et ④ au préamplificateur LPSC placé au sein d'une cage de Faraday.	76
3.2	Spectre du nombre de p.e. détectés lors d'une irradiation utilisant une source de ⁶⁰ Co. Gauche : comparaison des spectres avec différents SiPM à gain équivalents. Droite : comparaison des spectres pour différents SiPM réglés à leurs tensions nominales.	77
3.3	Exemple des CTR obtenus <i>via</i> l'irradiation des modules de détection placés en coïncidence vis-à-vis d'une source de ⁶⁰ Co. Les deux couples identiques de modules utilisés sont tout deux composés d'un cristal de PbF ₂ de 1×1×2 cm ³ , auquel est couplé respectivement un HPK 3050 (gauche) et un HPK 6075 (droite). Les gains des SiPM ainsi que les seuils en p.e. respectivement appliqués sont identiques. Les signaux ont été préamplifiés avec le préamplificateur LPSC	78
3.4	Résolution temporelle en coïncidence de deux PbF ₂ de 1 cm ³ couplés respectivement à un HPK 3075 (gauche) et à un HPK 6075 (droite) et préamplifiés par le préamplificateur LPSC	80

3.5	Gauche : Comparaison du spectre en p.e. détectés expérimental avec ceux obtenus par la simulation décrite au Chapitre 2. Le détecteur présenté ici est un HPK 3075 couplé à un cristal de PbF_2 de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$. Droite : Nombre de p.e. détectés médians obtenus expérimentalement (cercle) et par simulation (carré) pour chacun des pixels de détection caractérisés. Seules les surtensions de référence seront utilisées pour chaque SiPM. Les erreurs statistiques liées à la simulation sont négligées. Les erreurs statistiques calculées sur la médiane expérimentale sont de l'ordre du pourcent et ne sont donc pas indiquées sur le graphe.	81
3.6	Résolutions temporelles obtenues expérimentalement (cercle), et par simulation (carré) pour chacun des pixels de détection caractérisés.	82
3.7	Schéma de la simulation réalisée pour estimer les performances du module de détection lors de la détection de PG.	83
3.8	Gauche : Énergie incidente du PG en fonction de l'énergie déposée dans le cristal par le γ . Droite : Nombre de photons Cherenkov N_{che} créés en fonction de l'énergie déposée par la particule au sein du cristal. Le nuage de point est ajusté à l'aide d'une fonction affine qui permet de donner une estimation du nombre de photons Cherenkov générés par MeV d'énergie déposée.	83
3.9	Réponse spectroscopique simulée du PbF_2 couplé au HPK 3075 (gauche) et HPK 6075 (droite) lors de la détection de PG. L'une des secondes composantes générées par la méthode de calcul d'intégrale est entourée en noire.	84
3.10	CTR au premier photon entre deux couples de modules de détection : un cristal de PbF_2 de 1 cm^3 couplé à un HPK 3075 (gauche) et un cristal de PbF_2 de 1 cm^3 couplé à un HPK 6075 (droite) lors de la détection de PG. Les distributions ont été ajustées au moyen d'une fonction double gaussienne.	85
3.11	Résolution temporelle réaliste en coïncidence de deux couples de modules de détection : un cristal de PbF_2 de 1 cm^3 couplé à un HPK 3075 (gauche) et un cristal de PbF_2 de 1 cm^3 couplé à un HPK 6075 (droite) lors de la détection de PG. Les distributions ont été ajustées au moyen d'une fonction double gaussienne.	86

3.12	Gauche : DCR mesuré en fonction des seuils en p.e. pour un Hamamatsu 6075 alimenté à la surtension de référence. Droite : DCR en coïncidence mesuré en fonction du seuil et en fonction du nombre de SiPM. Le seuil en p.e. présenté sur le graphe correspond au seuil qui a été appliqué sur les N SiPM en coïncidence. La ligne en pointillé rouge représente la valeur de DCR définie dans le cahier des charges du projet TIARA.	88
3.13	DCR en coïncidence mesuré en fonction du seuil et en fonction du nombre de SiPM. Le seuil en p.e. est appliqué sur la somme du nombre de p.e. générés par N SiPM. La ligne en pointillé rouge représente la valeur de DCR définie dans le cahier des charges du projet TIARA.	89
3.14	Coupure en énergie (haut gauche), efficacité de détection (haut droite), σ_{t,opt_1} (bas gauche) et médiane sur le nombre de p.e. détectés (bas droite) en fonction de la longueur de l'arête d'un cristal de PbF_2 . La surface de détection liée aux SiPM a été fixée à $1.2 \times 1.2 \text{ cm}^2$. Les données obtenues ont été lissées au moyen d'un modèle polynomial d'ordre 3. L'efficacité de détection est estimé par détecteur, et suppose que ce dernier est placé à 15 cm d'une source ponctuelle de PG. La médiane est calculée à partir des valeurs exactes sur le nombre de p.e. déterminées par la simulation et ne peut fournir en conséquence que des valeurs entières.	90
4.1	Géométrie simulée avec GEANT4 pour valider l'algorithme de reconstruction.	95
4.2	Temps d'émission du PG enregistré dans l'espace des phases, en fonction de la pénétration du faisceau de protons à laquelle est superposé la courbe de T_{proton} simulée.	96
4.3	Comparaison entre le profil des vertex des PG reconstruits par l'algorithme 1D (orange) et la distribution des vertex des PG directement issus de la simulation GEANT4 (bleu).	97
4.4	Spectres en énergie réaliste (gauche) et spectres TOF réalistes (droite) de chaque type de particules enregistrées dans l'espace des phases. Les émissions "autres" comprennent principalement les rayons γ de 511 keV, mais aussi les PG générés par les neutrons secondaires et les protons.	99
4.5	Gauche : schéma récapitulant la méthode de convolution corrélée, appliquée à un seul point de la courbe T_{proton} , de coordonnées $(x_i; T_{proton_i})$. Droite : comparaison des courbes de T_{proton} brute (bleu) et convoluée avec une résolution temporelle de 235 ps FWHM (rouge).	101

4.6	Profils des PG reconstruits pour la géométrie incluant une cavité d'air de 1 cm d'épaisseur obtenus avec les différentes statistiques associées au régime à proton unique (10^7 et 10^8 protons), ainsi qu'à la <i>statistique de référence</i> (1.5×10^9 protons incidents). <i>Ecut</i> a été appliquée à toutes les données. La CTR simulée est de 235 ps FWHM (gauche) et de 2.35 ns FWHM (droite). .	102
4.7	Présentation des différentes contributions des particules détectées à la reconstruction réalisée à 235 ps FWHM de résolution temporelle (gauche) et 2.35 ns FWHM de résolution temporelle (droite).	103
4.8	Comparaison des profils de vertex du PG (à gauche) et des profils de vertex du PG intégrés (à droite) obtenus pour <i>le profil de référence</i> (cavité d'air de 1 cm) (bleu) et pour une géométrie de traitement (orange) présentant une cavité d'air de 1.5 cm d'épaisseur. Dans les deux graphes, la ligne pointillée verticale (en rouge) localise le pic du <i>profil de référence</i> à x_{ref}	104
4.9	pdf des distances mesurées entre <i>profil de référence</i> et les profils représentés par les différentes largeurs de cavité implémentées. La CTR définie est de 235 ps FWHM. La statistique en proton incident utilisée pour reconstruire les profils représentant le traitement est de 10^8 protons.	106
4.10	Corrélation entre l'épaisseur de la cavité d'air et le d_i mesuré pour les résolutions temporelles et statistiques étudiées.	106
4.11	Gauche : corrélation entre le y_{COG} des détecteurs calculés dans les conditions de traitement et le déplacement réel du faisceau imposé dans la simulation MC. À droite : corrélation entre le x_{COG} calculé et l'épaisseur réelle de la cavité considérée dans la simulation MC.	109
5.1	Schéma présentant la ligne R&D de MEDICYC développée par HOFVERBERG et al., 2022. La salle d'irradiation contient le dipôle magnétique M4, le <i>nozzle</i> du faisceau ainsi qu'une table d'irradiation disposée dans le prolongement du faisceau. La figure originale est extraite de HOFVERBERG et al., 2022.	112
5.2	Schéma représentant l'expérience de caractérisation des performances du système de détection sur la ligne MEDICYC.	113
5.3	Signaux obtenus sur les deux faces du diamant suite à l'interaction d'un proton de 62.7 MeV. Le signal de la face avant (repérée par rapport au positionnement du détecteur dans le faisceau) a été inversé.	114
5.4	Spectres des amplitudes (gauche) et des temps de montée (droite) des signaux en sortie de l'une des faces du diamant.	115

5.5	Exemple d'un signal obtenu en sortie du canal énergie du SiPM (bleu) et du canal temps du SiPM (orange).	115
5.6	Spectres (gauche) des p.e détectés par le canal énergie du pré-amplificateur du <i>module I</i> et, (droite), des temps de montée, 20-80%, des signaux obtenus en sortie du canal temps.	116
5.7	Résolution temporelle en coïncidence entre le moniteur faisceau et le détecteur de PG. L'épaisseur de la cible est ici de 1 cm. La courbe orange est un ajustement de la distribution par la fonction qui convolve le temps de trajet des protons au sein du PMMA à la réponse, supposée gaussienne, du système de détection. La courbe verte représente, à titre de comparaison, l'ajustement de la distribution par une fonction gaussienne.	117
5.8	Spectres temporels obtenus lors de l'irradiation du dispositif expérimental présenté en Figure 5.2. L'épaisseur de la cible mince de PMMA irradié était de 5 mm pour la courbe bleu et de 10 mm pour la courbe rouge. Les cibles minces ont été placés de sorte que la distance entre la fin de la cible mince et le début de la cible épaisse demeure constante. Les valeurs moyennes (μ) et les écarts-types (σ) ont été superposées aux distributions gaussiennes qu'elles décrivent.	119
5.9	Spectre en amplitude des protons détectés par le moniteur faisceau.	121
5.10	Efficacité de détection globale du module 1 de détection ($Eff_{det} _{PG}$) selon la géométrie présentée en Figure 5.2 . Les valeurs négatives d'efficacité de détection de l'ajustement ont été fixées à 0.	123
5.11	Gauche : spectre temporel en coïncidence entre le pixel de détection et le moniteur faisceau dans les conditions d'irradiation de référence, c'est-à-dire une cavité d'air de 3 cm entre les deux cibles de PMMA. La distribution a été ajustée par une fonction bimodale plus une constante. Droite : profil de référence correspondant à la simulation des conditions d'irradiation de référence.	123
5.12	Gauche : spectres temporels expérimentaux auxquels a été superposé le profil de référence. Droite : sensibilité à 1 et 2 σ sur la mesure du décalage du parcours des protons obtenue par les méthodes de PGT. La courbe théorique est obtenue par simulation. Les erreurs expérimentales ont été centrées sur la courbe théorique.	125
5.13	Erreur à 1σ sur le délai mesuré entre le profil expérimental de référence et le profil simulé de référence en fonction du nombre de PG générés par la méthode décrite ci-dessus.	126

5.14	Gauche : profils expérimentaux reconstruits et corrigés du bruit de fond. Droite : sensibilité à 1 et 2 σ sur la mesure du décalage des protons obtenue par les méthodes de PGTI. La courbe théorique est obtenue par simulations. Les erreurs expérimentales ont été centrées sur la courbe théorique.	128
5.15	Photos des différentes parties composant le système Proteus One. La photo de gauche représente l'accélérateur S2C2. La photo du milieu décrit la <i>gantry</i> compacte, tandis que la photo de droite montre la buse d'évacuation spécifique au <i>Pencil-Beam Scanning</i> (PBS). Ces images ont été prises au système d'irradiation Proteus One du Centre Antoine Lacassagne.	129
5.16	Dispositif expérimental utilisé pour caractériser la résolution temporelle du moniteur faisceau diamant.	130
5.17	Gauche : Schéma présentant les différentes expériences réalisés auprès du Proteus One, l'expérience A (haut) et l'expérience B (bas). Droite : Photo des différents dispositifs réalisés, l'expérience A (haut) et l'expérience B (bas). Les différents éléments présents sur les photos sont les suivants : ① correspond au moniteur faisceau utilisé, dans son conditionnement. ② correspond aux détecteur de PG utilisés, ③ à la cible épaisse de PMMA, ④ à la cible fine de PMMA et ⑤ aux deux cividec	131
5.18	Résolution temporelle à 1 proton par micro-bunch en fonction (gauche) de l'énergie incidente du faisceau (droite) de l'énergie déposée dans le diamant. Les données du graphe de droite ont été ajustées par une fonction de type $\frac{A}{E_{\text{dep}}} + C$ avec A et C deux constantes. Les données ont été analysées par ANSARI, 2022.	132
5.19	Gauche : Exemple de signaux obtenus sur les deux faces du diamant. Le signal de la face 2 a été inversé. Droite : Signal typique (bleu) où les points retenus comme appartenant à la ligne de base sont représentés en orange.	132
5.20	Gauche : énergie déposée dans un diamant de 550 μm en fonction de l'énergie du faisceau, calculée avec la formule de Bethe-Bloch. Droite : distribution des amplitudes des signaux diamants mesurés, face 1 versus face 2.	133
5.21	Distribution des amplitudes maximales pour chacun des micro-bunchs analysé. Le premier pic correspond à zero proton dans le micro-bunch et le deuxième à un proton.	134
5.22	Temps de montée 20-80% d'une impulsion fonction de son amplitude. Chacune des bandes horizontales correspond à un nombre de protons fixé. La première bande représente le temps de montée pour un proton unique détecté.	136

5.23	Gauche : exemple de signaux moyens générés par le moniteur faisceau pour un ou plusieurs protons le traversant. Le signal orange a été décalé de 1 ns par rapport au signal bleu. Droite : temps de montée 20-80% du signal en fonction du décalage implémenté entre deux impulsions à proton unique.	137
5.24	Gauche : amplitude du signal du SiPM mesurée en fonction de son intégrale calibrée en nombre de p.e. La distribution obtenue est constituée de deux composantes linéaires dont une (qualifiée de "majoritaire") composée d'un grand nombre d'événements. Droite : exemple d'un signal typique sélectionné parmi la composante "majoritaire" (courbe bleue) et "minoritaire" (courbe orange) de la distribution.	137
5.25	Distribution des intégrales des signaux des SiPM calibrées en nombre de p.e, présentée pour la <i>composante 1</i> (courbe bleue) et pour la <i>composante 2</i> (courbe orange).	138
5.26	Gauche : différence temporelle entre le détecteur γ et le moniteur faisceau. Droite : corrélation entre l'amplitude du signal et son intégrale calibrée en termes de nombre de p.e.	140
5.27	Distribution temporelle où un seul proton (gauche) et plus de un proton (droite) a.ont été étiqueté.s par le diamant et où la particule détectée par le détecteur γ est un PG. Les deux distributions présentées ont été ajustées par une fonction représentée par la somme de deux gaussiennes.	140
5.28	Distribution représentant la différence de temps mesurée entre un signal de PG détecté par le module γ et le signal issu du moniteur diamant traduisant la détection de protons provenant du micro-bunch suivant.	142
5.29	Distribution temporelle des acquisitions en coïncidence détecteur γ -moniteur faisceau. Le détecteur γ 1 est placé en aval de la cible tandis que le détecteur γ 2 est placé en amont de celle-ci.	144
5.30	Comparaison des intégrales des signaux (gauche) et des temps de montée 20-80% (droite) entre zone 1 et zone 2 pour le détecteur 2.	144
31	Spectre en amplitude des signaux acquis avec un seuil à 0.5 p.e. La première gaussienne correspond aux évènements n'ayant pas déclenché les cellules voisines tandis que la seconde correspond aux signaux ayant déclenché une seule cellule.	153

32	Spectre en amplitude des signaux présents dans les 60 ns suivant le déclenchement du SiPM sur le bruit de comptage. La première gaussienne (~ 8 mV) correspond aux évènements où le SiPM a généré une impulsion à photon unique retardée, tandis que la seconde gaussienne (~ 16 mV) correspond aux évènements où l'impulsion retardée a engendré une avalanche sur une micro-cellule voisine.	154
33	Probabilité d'interaction des PG au sein d'un bloc de PbF_2 de $1 \times 1 \times 1$ cm ³ (P_{int}). La fonction d'ajustement n'est ici utilisée que pour lisser les données en sortie de simulation (gauche). Probabilité d'interaction des PG pour un parcours de 1 cm dans du PbF_2 (droite).	156
34	Efficacité de détection des PG sachant que les PG ont déposé plus de 100 keV (P_{che}). On considère ici que les PG sont détectés si plus de 5 p.e sont détectés par le SiPM à chaque interaction (la PDE du SiPM est prise en compte). L'ajustement réalisé est présenté ici pour les lisser les données obtenues en simulation.	157

Liste des tableaux

1.1	Structures temporelles typiques de différents accélérateurs cliniques. Informations extraites de CURTONI, 2020 ; KRIMMER et al., 2018.	11
1.2	Estimation des sources d’erreurs et de leurs erreurs associées sur le parcours des protons, pour une planification de traitement réalisée à partir de calculs basés sur des méthodes Monte-Carlo. Extrait de PAGANETTI, 2012.	12
1.3	Principales raies PG générés dans le corps humain en protonthérapie. (KOZLOVSKY et al., 2002)	18
1.4	Récapitulatifs des paramètres physiques d’intérêts pour les scintillateurs organiques les plus utilisés en détection γ . ρ représente la densité du matériau, LY le rendement lumineux (<i>Light Yield</i> en anglais) de la scintillation, τ_{sc} la constante de temps moyenne de la scintillation et λ_{max} la longueur d’onde du pic d’émission maximale. Les virgules en troisième et quatrième colonnes séparent les valeurs associées à une caractéristique donnée lorsque plusieurs processus de fluorescence interviennent pour le même scintillateur. Données extraites de FOLLIN, 2021, ROEMER et al., 2015.	28
1.5	Récapitulatifs des performances principales des photodétecteurs présentés. Extrait de CATES et al., 2018 ; HAMAMATSU, 2022b, 2022d ; PLANACON, 2022. .	32
1.6	Récapitulatif des propriétés intrinsèques du diamant, comparées aux propriétés intrinsèques du silicium. Extrait de CURTONI, 2020 ; POMORSKI, 2008. .	37
1.7	Récapitulatif des énergies déposées et de l’amplitude du signal correspondant en sortie du diamant utilisé au cours de ma thèse au minimum d’ionisation (MIP pour <i>Minimum Ionizing Particles</i>) ainsi qu’aux énergies cliniques des particules utilisées en hadronthérapie.	41

1.8	Récapitulatif des propriétés intrinsèques d'intérêt des différents cristaux générant des photons Cherenkov utilisables en détection γ . Informations extraites de CRYSTRAN, 2022 ; KORPAR et al., 2011 ; KRATOCHWIL et al., 2021 ; KRATOCHWIL et al., 2020 ; MALITSON et al., 1969 ; SAINT-GOBAIN, 2022 ; WILLIAMS et al., 1996 et NIST(<i>National Institute of Standards and Technology</i>)-XCOM. Les Z efficaces ont été approximés à partir d'une loi de puissance (TAYLOR et al., 2012). Le LY du PbWO_4 a été obtenu par simulation Monte Carlo (KORPAR et al., 2011).	43
2.1	Récapitulatif des caractéristiques des SiPM utilisés (HAMAMATSU, 2022b) alimentés à leurs surtensions nominales et présentés au cours du manuscrit.	57
2.2	Récapitulatif des résultats obtenus lors de la caractérisation des couples SiPM et électronique de lecture.	70
3.1	Tableau récapitulatif des résolutions temporelles et des médianes du nombre de p.e. détectés obtenues lors de la caractérisation des différents systèmes de détection.	79
3.2	Récapitulatif des performances des modules de détection simulés et comparaison avec les performances attendues définies par le cahier des charges du projet. L'efficacité de détection (Eff.det) de 0.5% stipulée pour une trentaine de détecteurs a été ramenée à une efficacité de détection moyenne par détecteur. Les valeurs qui ne sont pas stipulées dans le cahier des charges du projet ou qui n'ont pas pu être déterminées sont remplacées par $\times$.	91
4.1	Résumé des sensibilités à 1σ et 2σ obtenues avec les différentes méthodes de reconstruction et les deux CTR considérées.	110
5.1	Résolution temporelle mesurée en fonction de différentes largeurs de PMMA irradiées. Les valeurs présentées sont obtenues après déconvolution du temps de trajet des protons à l'intérieur de la cible de PMMA.	117
5.2	Tableau récapitulatif des médianes sur les temps de montée des impulsions en fonction du nombre de protons détectés dans l'impulsion.	136
5.3	Tableau récapitulatif des ratios estimés entre le nombre d'évènements A et le nombre d'évènements B.	141

5.4	Récapitulatif des résultats obtenus lors des expériences sous faisceaux de protons au CAL. Les valeurs qui n'ont pas été déterminées sont remplacées par le symbole "×". Le symbole "+" atteste du niveau de la validation du potentiel de la méthode. La valeur accolée à "*" est une valeur moyenne.	145
-----	--	-----