

Activité de recherche sur les détecteurs diamants au LPSC

(Conseil Scientifique LPSC juin 2016)

1 INTRODUCTION

1.1 Activités du groupe de Physique pour les Applications Médicales

Les journées de prospective du laboratoire en 2015 ont permis de mettre en avant la constitution d'un groupe de recherche an applications pour la Santé, qui regroupe les projets en cours du groupe DAME sur le monitoring faisceau pour les radiothérapies (IMRT, synchrotron, voire protonthérapie), et les activités nouvelles sur l'utilisation de nanoparticules en radiobiologie, sur l'AB-NCT (Accelerator-Based Neutron Capture Therapy), et sur la mise au point d'un moniteur diamant pour l'étiquetage temporel des faisceaux d'hadronthérapie. Ces activités, qui impliquent une quinzaine de personnes, ont été examinées lors des conseils scientifiques de laboratoire entre décembre 2014 (projet TraDeRa et nanoparticules), octobre 2015 (AB-NCT) et cette session de juin 2016 pour l'activité Diamant.

1.2 Contexte et soutiens

Ces activités s'inscrivent dans un contexte national et régional sur la recherche sur les radiothérapies innovantes. Un des moteurs a été et reste la recherche pour l'hadronthérapie, avec initialement le programme de recherche régional (PRRH) jusqu'en 2014¹ (Alphonse et al. 2013), puis la création de France Hadron par les équipes constituant le nœud Rhône Alpes Auvergne. En parallèle, le LabEx PRIMES (Physique, Radiobiologie, Imagerie Médicale et Simulations) a permis de regrouper la partie non médicale du PRRH. La composante radiothérapies innovantes inclut hadronthérapie, radiothérapie photonique (rayonnement synchrotron/micro-faisceaux et la radiothérapie par modulation d'intensité ou IMRT), la thérapie par activation de particules (activation par adjonction d'éléments lourds et/ou de nanoparticules). Trois laboratoires IN2P3 sont impliqués sur la thématique des radiothérapies dans ce LabEx : l'IPNL, le LPC-Clermont et le LPSC, et travaillent en étroite collaboration avec des équipes de radiobiologistes (LRCM-Lyon, CEA-LAN, GIN-INSERM U836) et d'imagerie et modélisation (CREATIS, LIRIS), ainsi que des cliniciens (CHU de Lyon, Clermont, Grenoble, Centre Léon Bérard).

Les chercheurs impliqués sont membres du **GDR MI2B** (pôle IMN03 sur la radiothérapie), et participent à **France Hadron**, dont le LPSC est désormais officiellement laboratoire partenaire (WP 4 sur l'instrumentation pour l'amélioration de la qualité de traitement).

Le projet de recherche sur les détecteurs diamant est partie intégrante du programme scientifique de la **collaboration CLaRyS**, soutenue par la Mission Interdisciplinaire du CNRS, sur l'imagerie de contrôle en ligne de l'hadronthérapie par rayonnements secondaires. Les objectifs scientifiques de cette collaboration interdisciplinaire sont rappelés de façon détaillée en annexe, en fin de document.

C'est également un des axes du **projet Protobeamline au sein de France Hadron**, visant à l'instrumentation de la ligne de recherche à haute énergie au Centre Antoine Lacassagne à Nice (CAL). L'accord de collaboration est actuellement en cours d'approbation par les organismes de tutelle des

¹ Par exemple: *2012 Activity Report of the Regional Research Programme on Hadrontherapy for the ETOILE Center*, Available at: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00840163>

équipes partenaires, et le financement (1,8 M€ de budget d'investissement) doit être validé par l'ANR. Protobeamline sera donc le principal financeur de l'investissement pour le développement des détecteurs diamant jusqu'à fin 2019. Par ailleurs, France Hadron permet de financer des accès faisceau (GANIL, CAL-Nice) et les missions afférentes.

Le développement des détecteurs diamant résulte d'une synergie entre les activités à finalité médicales, et le projet **ANR Monodiam** (2012-2016) dont l'objectif est la caractérisation de détecteurs diamant monocristallins pour les détecteurs de traces dans la phase haute luminosité du LHC (groupes ATLAS et CRPMN du laboratoire). L'activité présentée ici doit être considérée comme générique, et multidisciplinaire, les développements à la fois sur les diamants et sur l'électronique de lecture pouvant être investis dans les différents champs d'application.

Notons que le **LabEx PRIMES** soutient également ce projet (WP1 : instrumentation pour les radiothérapies innovantes) par des financements de fonctionnement (stages...)

2 OBJECTIFS DU PROJET

L'objectif du projet est de mettre au point un démonstrateur de moniteur faisceau d'ions de surface au moins égale à 16 cm², constitué d'un assemblage de plusieurs diamants polycristallins à pistes double face. En vue d'un prototype multi-voies de plus grande surface, un circuit de lecture intégré sera réalisé. Ce détecteur sera intégré dans un système multidétecteur en développement dans la collaboration CLaRyS (Caméra Compton, caméra multi-collimatée, TEP, voire dispositif de radiographie proton, voir Annexe). Cet ensemble fonctionnera avec une acquisition μ TCA (Micro Telecom Computer Architecture).

2.1 Les objectifs scientifiques

Dans le cadre du projet pluridisciplinaire CLaRyS (cf annexe), nous proposons de mettre en œuvre des imageurs TEP, gamma-prompts et de protons secondaires issus des réactions nucléaires afin d'obtenir une imagerie de contrôle en ligne des traitements d'hadronthérapie, notamment pour la vérification du parcours des ions. Ce projet inclut l'instrumentation, la simulation, la reconstruction, la prise en compte des organes en mouvement par modélisation 4D, et à terme le transfert clinique de ces modalités d'imagerie innovantes, soit individuellement, soit en incluant des solutions multimodales. La collaboration CLaRyS regroupe les laboratoires IPNL, LPC-Clermont, CPPM, LPSC, et des laboratoires hors IN2P3 : LIRIS-Lyon, CREATIS-Lyon et le Centre Antoine Lacassagne (CAL) à Nice. Une large fraction des développements est soutenue par le projet Protobeamline de France Hadron, visant à instrumenter une ligne de recherche au CAL. C'est ce projet Protobeamline qui fournira l'investissement nécessaire aux développements sur les détecteurs diamant.

Un des éléments communs aux ensembles de détection des rayonnements secondaires est un hodoscope faisceau pour l'étiquetage spatial et temporel des ions incidents. Ce détecteur est indispensable pour une mesure de temps de vol avec un faisceau dont la structure temporelle est dispersée au-delà de la nanoseconde. Le projet diamant consiste à étudier et mettre au point une solution alternative à un hodoscope à fibres scintillantes², basée sur des détecteurs diamant de grande

² J. Krimmer et al., Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip. 787 (2015) 98–101; S. Deng, D. Dauvergne, G.-N. Lu, H. Mathez, Y. Zoccarato, J. Instrum. 8 (2013) C01047–C01047.

surface. Actuellement seuls les diamants polycristallins peuvent répondre à ce critère de surface pour un coût qui reste abordable³.

L'objectif est de fournir des détecteurs de grande surface (idéalement des dizaines de cm²) avec 100 % d'efficacité de détection pour les faisceaux de carbone ou protons, avec étiquetage en temps et en position à des taux de comptages de plusieurs dizaines de MHz.

Le démonstrateur que nous proposons de mettre au point sera intégré aux dispositifs développés par CLaRyS, avec notamment un système d'acquisition μ TCA, et dans le cadre des développements pour Protobeamline.

Les applications possibles de cet hodoscope faisceau dépassent le seul contrôle en ligne de l'hadronthérapie. En effet, ce multidétecteur aura une forte capacité de comptage, une résolution en temps de l'ordre de la centaine de picosecondes, et une résolution spatiale ajustable (typiquement le millimètre ou moins). La radiographie proton, la dosimétrie en ligne de radiographies à petit champ telles que la tomothérapie, mais aussi des applications plus fondamentales en physique nucléaire ou en physique des hautes énergies (cf projet MonoDiam), pourront bénéficier de ce développement générique, également adaptable pour des diamants monocristallins. Une attention toute particulière est déployée à chacun de nos tests pour pouvoir comparer les performances entre diamants mono et poly-cristallins, l'interaction entre les projets MonoDiam et MoniDiam est très forte. Le projet HGTD (High Granularity Timing Detector) au LHC-CERN où le flux de particules est très élevé, représente une première tentative afin de séparer les différents événements correspondant à un même bunch. A la place du diamant (qui pourrait néanmoins être une solution) il devrait être choisi du silicium refroidi à basse température à l'aide de CO₂ liquide, les aspects résolution temporelle sont toutefois très proches des nôtres. Le prototype de détecteur que nous envisageons de construire n'est donc pas sans intérêt pour le futur dans le domaine de la physique des particules (tracker, HGTD, etc).

2.2 Etat de l'art

L'utilisation des diamants comme détecteurs présente un certain nombre d'atouts, étant données leurs propriétés physiques : forte mobilité des porteurs de charges (détecteur rapide), forte conductivité thermique, énergie de déplacement élevée qui en font un matériau radiorésistant, gap élevé (5,5 eV) qui rend le détecteur peu bruyant à température ambiante (mais en contrepartie à faible résolution spectroscopique). Malgré une évolution continue de la qualité et de la taille des détecteurs mono- et poly-cristallins produits par PCVD (Plasma-Chemical Vapor Deposition), ceux-ci comportent encore de nombreux défauts structurels qui nuisent à l'efficacité de collection de charge (piégeage sur les défauts, en particulier les joints de grains), et leur prix de revient a des conséquences sur leur production sur de gros volume, ce qui les rend peu répandus.

Le LPSC a organisé en juin 2015 une journée de travail sur les détecteurs diamant⁴. Ce workshop a permis de regrouper les principaux utilisateurs et développeurs de tels détecteurs en France. Au niveau européen, la collaboration ADAMAS regroupe institutions académiques et industriels et organise une conférence annuelle⁵. La collaboration RD42 fait également état des avancées sur la détection diamant

³ M. Pomorski, Diamond hodoscope for hadron therapy , <http://www-adamas.gsi.de/ADAMAS01/talks/pomorski2.pdf> ADAMAS workshop, Darmstadt, Germany, 2012.

⁴ <https://lpsc.in2p3.fr/Indico/conferenceDisplay.py?confId=1285>

⁵ <http://www-adamas.gsi.de/workshops/>

pour le LHC⁶. Plusieurs équipes telles que le CEA-LIST, le LPC-Caen (cf présentations au workshop LPSC) et le GSI⁷ ont travaillé sur le développement de détecteurs de grande surface pour la détection de fragments ou d'ions rapides. Dans tous les cas la résolution temporelle du détecteur était un objectif majeur, en vue de mesures de temps de vol⁸. Cependant les systèmes développés ne sont pas destinés à associer un très fort taux de comptage. Néanmoins, la problématique de la détection à fort comptage et avec une précision temporelle inférieure à 100 ps est un sujet d'actualité dans les laboratoires IN2P3, avec notamment les besoins pour les upgrades des trajectomètres dans ATLAS ou CMS pour HL-LHC (par exemple, projet HGTD pour ATLAS).

2.3 Les objectifs techniques

Le projet MONIDIAM a pour objectif le développement d'un hodoscope diamant entrant dans un système multi détecteur (gamma caméra à temps de vol) pour le monitoring en ligne de faisceaux en hadronthérapie (collaboration CLARYS). Un hodoscope utilisant des diamants représente une solution très intéressante pour pallier aux limitations de l'hodoscope à fibres scintillantes actuellement utilisé par CLARYS: tenue aux radiations, taux de comptage accepté et résolution en temps. Le projet à terme est de proposer un détecteur d'une surface de 4x4 cm² (constitué de 4 diamants 2x2 cm²) permettant la localisation X et Y ainsi que le marquage en temps des ions le traversant. Selon l'état de l'art actuel, la grande surface couverte par ce détecteur impose le choix de diamants polycristallins. Ces diamants seront métallisés pour former au total 80 pistes en X et 80 pistes en Y au pas de 1 mm. Pour tirer pleinement partie des propriétés des diamants MONIDIAM devra proposer des solutions performantes pour la métallisation et la tenue mécanique des diamants ainsi que pour la connexion des pistes au circuit imprimé. Une électronique de lecture intégrée sera développée pour instrumenter les 160 voies. Elle devra être suffisamment rapide pour ne pas (trop) dégrader les caractéristiques des signaux fournis par le détecteur. Le projet bénéficiera du support technique des autres laboratoires impliqués dans CLARYS pour l'interfaçage du détecteur avec l'acquisition de données μ TCA. L'hodoscope MONIDIAM sera caractérisé en laboratoire mais également sur faisceau (ESRF, GANIL, CAL) soit individuellement soit couplé à la gamma caméra à temps de vol.

2.3.1 *Métallisation, amincissement et caractérisation des diamants mono et polycristallins:*

Depuis le dépôt de l'ANR MONODIAM-HE en 2012 le groupe ATLAS du LPSC est impliqué dans la caractérisation de diamants monocristallins pour la conception de futurs détecteurs de traces pour la phase haute luminosité du LHC à horizon 2025. Dans ce cadre, le groupe Plasmas Matériaux Nanostructures (membre de la collaboration MONODIAM), du LPSC a assuré la réalisation par procédés plasma des électrodes de contact et l'amincissement de ces diamants.

⁶ <http://rd42.web.cern.ch/rd42/>

⁷ F Schirru et al Development of large area polycrystalline diamond detectors for fast timing application of high-energy heavy-ion beams JINST 7 (2012) P05005 doi:10.1088/1748-0221/7/05/P05005

⁸ C. Ciunanu et al., PADI, an Ultrafast Preamplifier - Discriminator ASIC for Time-of-Flight Measurements, IEEE Trans Nucl. Sci. 61 (2014) 1015

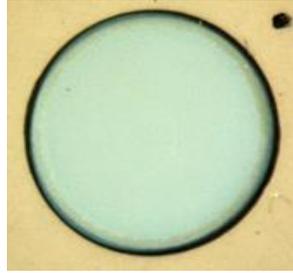


Figure 1 : plaque de diamant 5x5 mm² avec disque de métallisation aluminium de 4 mm de diamètre (double face)

Ces derniers sont ensuite caractérisés (courant de fuite, efficacité de collection de charges, ...) sur des bancs de test au LPSC ainsi que lors des tests en faisceaux. Le projet MONIDIAM a déjà pu bénéficier de l'expérience acquise par la collaboration MONODIAM. Les différentes études de métallisation à venir ainsi que les futurs développements de bancs pourront faire l'objet d'une collaboration entre les groupes MONODIAM et MONIDIAM.

2.3.2 Etudes de solutions pour la connectique :

La métallisation des diamants réalisée par le groupe PLASMA a, jusqu'à présent, consisté à déposer une couche d'environ 50 nm d'un métal dépendant de la source utilisée (aluminium, tungstène, ...). Ces diamants ont pour l'instant des surfaces allant de 5 × 5 mm² à 20 × 20 mm². Pour les tests, le diamant est placé entre deux circuits imprimés porte échantillons développés par la CAO du service électronique du LPSC qui assurent le contact électrique avec chacune des faces du diamant. Les deux pistes de lecture sont adaptées 50 Ω et sont terminées par des prises SMA.

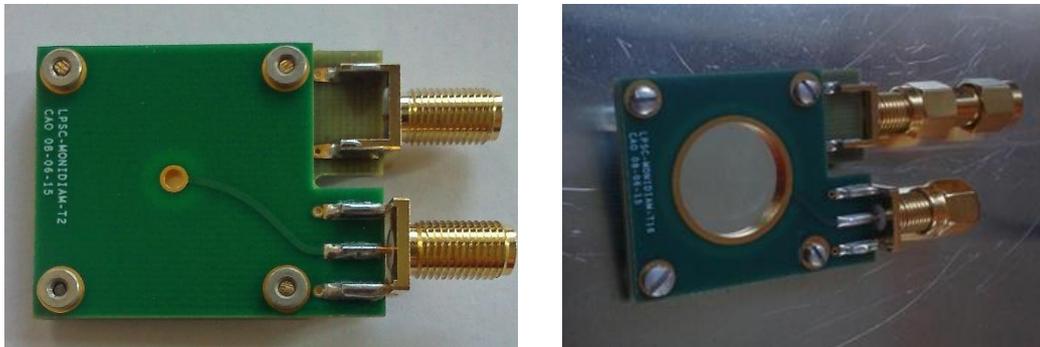


Figure 2 : détecteurs diamant montés sur supports adaptés 50 Ohm (gauche : diamant de 5 mm de côté, droite, diamant de 20 mm de côté, les diamètres des fenêtres d'ouverture sont respectivement de 2 mm et 16 mm)

Les porte-échantillons sont connectés à des amplificateurs rapides dont le signal de sortie est numérisé (WaveCatcher). Ce principe de connexion et de lecture donne de très bons résultats pour la caractérisation des diamants au laboratoire ainsi que sur faisceau. Pour la suite du projet, nous allons nous orienter sur la mise au point d'un détecteur à pistes pour la localisation X, Y des particules. Une solution peut être de déposer des pistes orthogonales sur chacune des faces d'un même diamant. Cela présente l'intérêt de n'utiliser qu'un seul diamant pour obtenir les deux coordonnées mais rend plus complexe le problème de la connectique de lecture et du maintien mécanique du détecteur. A terme nous envisageons de juxtaposer 4 diamants de façon à couvrir une surface de $40 \times 40 \text{ mm}^2$ en limitant au maximum les zones mortes ce qui va compliquer encore la lecture et le maintien. Différentes solutions devront être explorées comme le wire bonding, le flip chip, ou l'utilisation de semelles en élastomère comme le propose la société IRONWOOD pour leurs supports de test 30 GHz. Le choix de taille de cristaux de $20 \times 20 \text{ mm}^2$ correspond à ce qui est disponible actuellement chez le fabricant Element 6 avec un rapport taille/prix raisonnable, mais peut évoluer d'ici un an, si d'autres fournisseurs tels que l'Université d'Augsburg sont plus compétitifs.

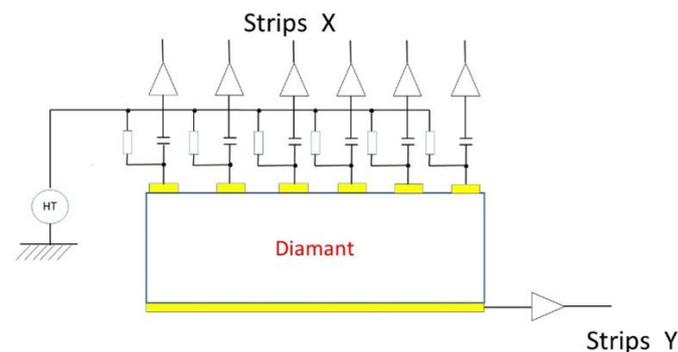


Figure 3 : principe de lecture d'un diamant avec dépôt de métallisation sous forme de pistes.

2.3.3 Développement d'une électronique de lecture :

Jusqu'à présent les tests se sont déroulés en utilisant des modules amplificateurs RF achetés chez CIVIDEC ou au GSI (DBA III et DBA IV). Des préamplificateurs de courant et/ou de charges ont également été conçus au LPSC pour instrumenter les expériences MONODIAM et MONIDIAM. Ces différents amplificateurs sont connectés aux porte-échantillons décrits au paragraphe précédent.

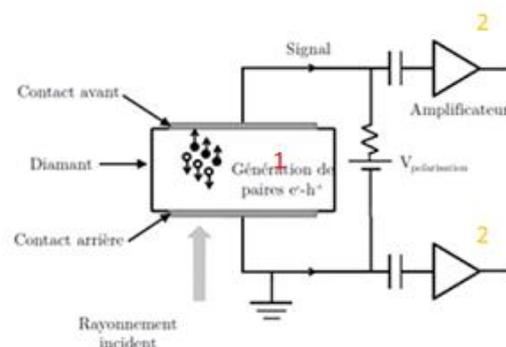


Figure 4 : principe de la lecture double face

Ces montages nous ont permis de caractériser les diamants en mesurant entre autre l'efficacité de collection de charges ainsi que la résolution en temps que l'on peut attendre avec un tel détecteur quand il est lu par un amplificateur rapide. La figure 5 montre qu'une résolution en temps de 40 ps a été obtenue en effectuant des coïncidences entre les deux faces d'un même diamant Figure 4 : mesure en laboratoire (source alpha) de la résolution temporelle, par évaluation de la différence de temps entre les signaux des deux faces du détecteur (calcul par CFD). La valeur de sigma est donc l'autoconvolution des deux signaux.

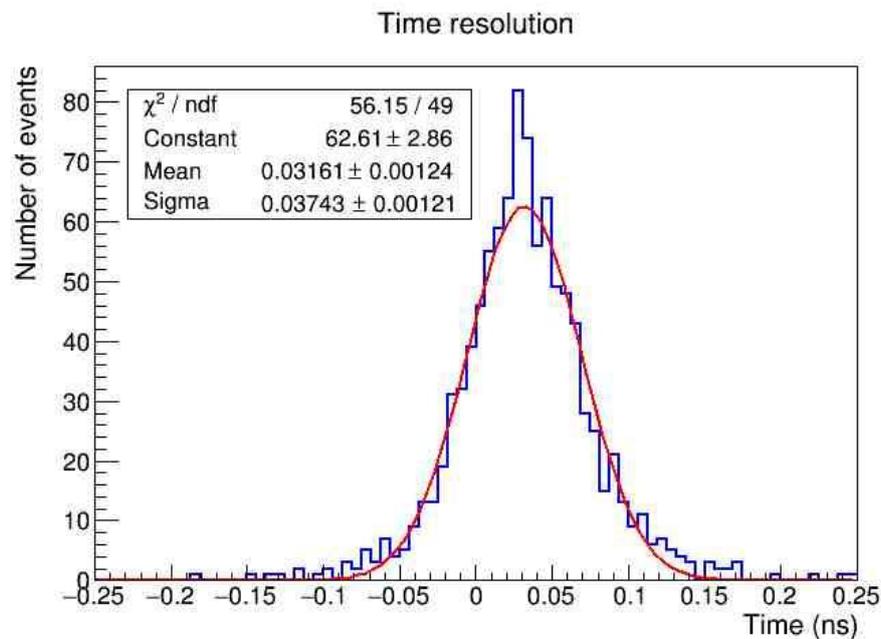


Figure 5 : résolution en temps mesurée entre les deux faces du diamant.

Une prochaine étape sera de développer une électronique frontale pour la lecture des détecteurs à localisation. Elle sera basée sur un ou deux ASICs conçus au LPSC et devra permettre la localisation X, Y ainsi que le marquage en temps des évènements avec une résolution meilleure que 100 ps et un temps mort inférieur à 20 ns. Le nombre de voies à instrumenter sera de 160. Le laboratoire possède une expérience certaine dans la conception de TDC et de préamplificateurs rapides et ces nouveaux développements pourront faire l'objet d'une thèse. Des cartes de tests devront être conçues au LPSC pour évaluer le fonctionnement de ces ASIC.

2.3.4 Acquisition de données

L'objectif sera de s'équiper avec le système développé par la collaboration CLARYS (achat d'un châssis μ CTA et de 2 cartes). Le LPSC devra néanmoins concevoir une carte frontale qui embarquera les détecteurs, les ASIC de lecture, un FPGA et des émetteurs optiques pour la communication avec le châssis μ CTA. Nous bénéficierons du support du groupe CLARYS pour l'étude de la carte frontale ainsi que pour les modifications à apporter dans le firmware et le software de l'acquisition de données. L'hodoscope diamant pourra être installé en lieu et place de l'hodoscope à fibres scintillantes actuellement utilisé.

2.3.5 Réalisations techniques et physiques achevées en mai 2016

A cette date :

- Nous avons déjà conçu au laboratoire plusieurs bancs de test pour étudier les détecteurs diamants mono et poly-cristallins :
 - Mesure de la collection de charges sous irradiation alpha : test de la collection sur les deux faces du diamant (particules peu pénétrantes environ $10\ \mu\text{m}$)

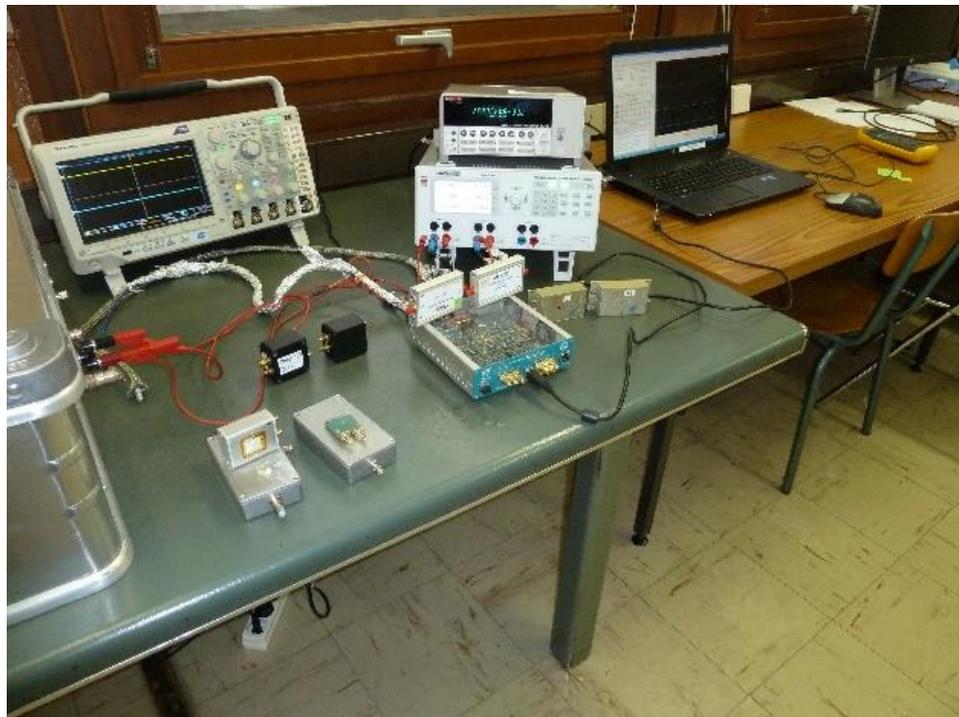
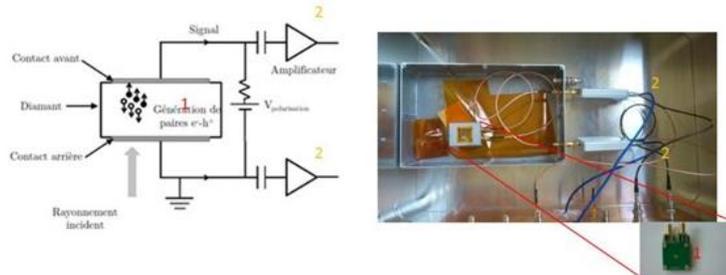


Figure 6 : dispositif de test sous rayonnement alpha avec système d'acquisition de données (wavecatcher). Trois types différents de préamplificateurs sont disposés.

- Mesure de la collection de charges sous irradiation beta (particules traversantes MIP). Le dispositif comprend une source ^{90}Sr de 74 MBq, fortement collimatée, avec

une fibre scintillante reliée à un PM, et disposée en aval du détecteur diamant afin de déclencher l'acquisition sur les électrons traversant (2 MeV)



Figure 7 : dispositif de test sous irradiation beta dans la cage de Faraday.

- Mesure des courants de fuite :

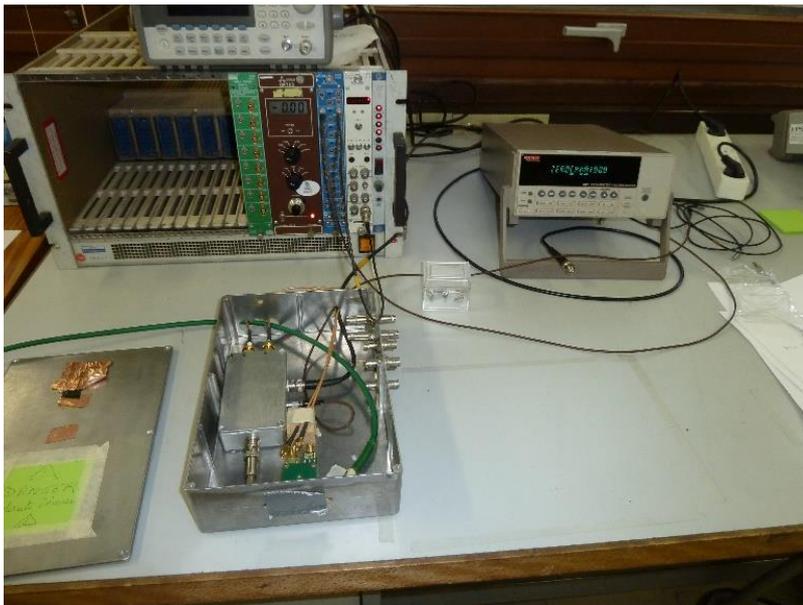


Figure 8 : Dispositif de test des courants de fuite

- Etude des phénomènes de claquage:



Figure 9 : Observation de phénomènes de claquage : dispositif de tests de la métallisation

- Des mesures sur faisceau ont été réalisées en juin 2015 au GANIL, et auparavant sur GENEPI2 au LPSC. Ces premières mesures ont permis de montrer la nécessité d'avoir des supports de détecteurs permettant de limiter les claquages à haute tension, et adaptés 50 Ω pour ne pas avoir d'impulsions distordues, ainsi que des préamplificateurs RF très rapides.



Figure 10 : Expérience de test sur la ligne GENEPI2 du LPSC

- Nous avons aussi réalisé en Mai 2016 des tests à l'ESRF avec des faisceaux de photons de 8.5 keV comme l'illustrent les deux images ci-après :

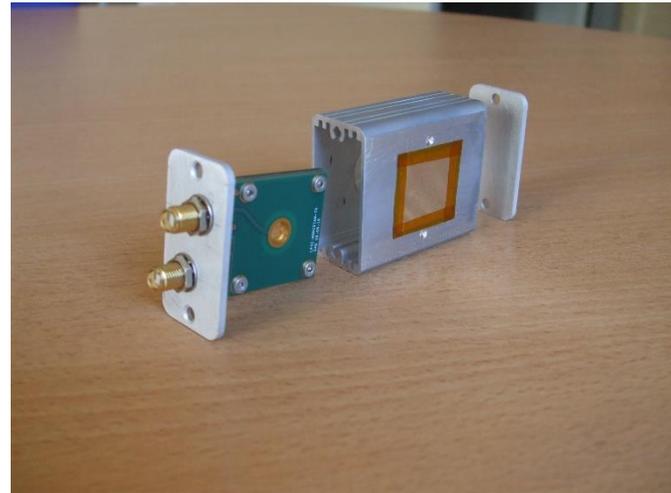
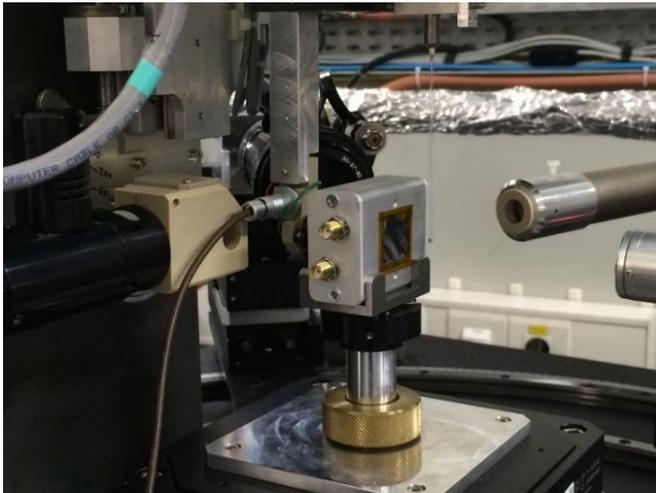


Figure 11 : Dispositif de test à l'ESRF

L'analyse des données de ces tests est en cours. D'ores et déjà, cette expérience couronnée de succès a permis de dresser la carte 2D de la réponse de différents détecteurs (mono- et polycristallins) sous impact d'un faisceau dont la taille est de $1 \times 2 \mu\text{m}^2$.

La figure 12 permet d'apprécier la précision temporelle de la lecture des impulsions sur le diamant (lecture double face) par rapport à la réponse d'un scintillateur plastique couplé à un photomultiplicateur (100 canaux ~ 10 ns)

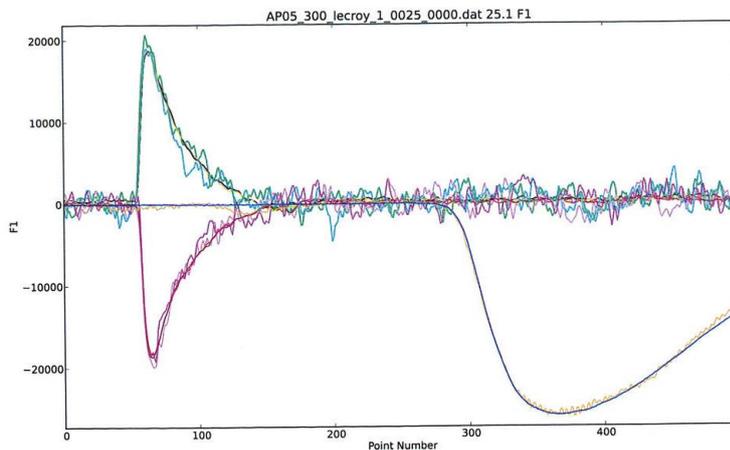


Figure 12 : réponse impulsionnelle d'un détecteur diamant comparée à la réponse d'un plastique+PM, obtenue à l'ESRF. Les courbes lissées sont des moyennes sur 64 impulsions.

- Un prochain test sera mené au GANIL (dans le cadre de France Hadron) avec des ions carbone de 95 MeV/nucléon.

2.4 Les performances attendues

Le détecteur doit permettre une identification spatiale et temporelle de chaque particule, ou chaque bouffée de particules (faisceau pulsé) avec un taux de comptage de 100 MHz et un spot de 5 à 10 mm de diamètre.

Selon le type de faisceau utilisé, la fonction de l'étiquetage temporel impliquera des performances spécifiques :

- Faisceau d'ions carbone délivrés par un synchrotron (HIT-Heidelberg, CNAO-Pavie...) : intensité moyenne $<10^8$ Hz, macro-bunches de l'ordre de la seconde, micro-bunches d'environ 20 ns toutes les 200 ns, contenant 5 à 20 ions répartis aléatoirement sur un spot de 3 mm de diamètre : le détecteur doit être capable d'identifier chaque ion incident, avec une résolution temporelle inférieure à 1 ns. On peut tolérer que si deux ions, au sein d'un même micro-bunch de 20 ns, tombent sur une même piste, on ne puisse pas identifier le second.

- Faisceau de protons délivrés par un cyclotron type IBA C230 (Orsay, Dresde, etc) : ce type de cyclotron a une structure temporelle avec des micro-bunches de 1 à 2 ns de large, et une période de 9,4 ns. Avec un courant de l'ordre de 1 nA en clinique, le nombre moyen d'ions par bunch est de ~ 200 . A l'intensité clinique, l'objectif est de pouvoir synchroniser les bunches avec le signal HF fixe du faisceau : avec un faisceau de diamètre 5 mm, chaque strip sera touché à chaque pulse par 40 protons environ. Il n'est pas nécessaire que chaque pulse soit identifié, mais chaque changement de phase entre la HF et les pulses arrivant sur l'hodoscope diamant, et chaque changement de position d'impact, doivent être mesurés (variations à l'échelle de la milliseconde). Néanmoins, un mode à intensité réduite à un seul proton par bunch peut être envisagé pour la caméra Compton. Il est alors nécessaire de repérer spatialement et temporellement ce proton : la probabilité que deux protons consécutifs frappent les mêmes strips x et y est de 4%, on peut tolérer un temps mort de 20 ns par voie. La sensibilité du détecteur doit permettre de détecter un proton de 250 MeV, qui dépose environ 1,2 MeV, soit une charge de 7 fC.

- Faisceau de protons délivré par un synchro-cyclotron de type IBA-S2C2 (Nice, etc.) : ce type de faisceau a une intensité moyenne de l'ordre de 1 nA, mais avec un très faible cycle utile (macro-pulse de 7 μ s toutes les ms, composé de l'ordre de 10^3 micro-pulses de 8 ns de large et de 13 ns de période) : chaque pulse contient environ 4000 protons. L'objectif dans ce cas est de repérer le début et la fin de chaque micro-pulse, et d'en extraire un signal dont l'amplitude est proportionnelle au nombre de protons le composant (charge d'environ 30 pC). Cette charge peut être extraite à l'échelle du macro-pulse, car chaque macro-pulse correspond à un pencil-beam spot typiquement (10-30 nC).

- Dans le cas particulier de la radiographie proton, il peut être envisagé d'utiliser ce type de détecteur dans un mode ion par ion. Bien qu'il ne soit pas prévu d'avoir une version totalement pixellisée de très grande taille, il peut être conçu comme un étage intermédiaire entre un ou plusieurs détecteurs de trajectométrie à forte granularité et donc très bonne résolution spatiale, et un détecteur calorimètre avec peu ou pas de résolution spatiale, mais une bonne résolution temporelle. Le diamant a l'avantage de permettre la synchronisation des événements acquis entre un trajectomètre et un calorimètre, grâce à sa résolution spatiale millimétrique et sa résolution temporelle à la nanoseconde. Dans cette

application le détecteur doit pouvoir détecter un proton individuel de 250 MeV avec un taux de répétition de 10^7 Hz (sur l'ensemble du détecteur).

- Performance en linéarité : ce détecteur sera utilisé pour détecter l'ion ou le paquet d'ions d'où provient un rayonnement secondaire. On l'utilisera également pour normaliser les rendements au nombre d'ions incidents, ou paquets d'ions incidents. Dans le cas des faisceaux pulsés une intégration lente de la charge pourra être effectuée.

2.5 Description des phases du projet

Les phases du projet sont envisagées sur une période de quatre ans entre 2016 et 2019 :

- En 2016-2017, nous testons des détecteurs provenant de différents fournisseurs (tests en laboratoire et sous faisceaux ESRF GANIL). Nous avons également pour objectif de procéder à :
 - des tests de dépôts de métallisation sous forme de pistes,
 - des tests d'amincissement des diamants,
 - des mesures de collection de charges.
- La période 2017 – 2019 sera consacrée :
 - au développement d'une électronique intégrée : conception ASIC et carte de test (TDC et préampli) : 2 versions sont prévues,
 - à l'étude de la connectique qui comprend :
 - la définition de la géométrie globale d'un premier démonstrateur,
 - le design d'une carte test supportant la partie détection (diamant), l'électronique de lecture et l'acquisition,
 - la fabrication de cette carte test avec implémentation du μ TCA.
- Fin 2019 est prévu le test du premier démonstrateur sur faisceau avec le détecteur CLARYS.

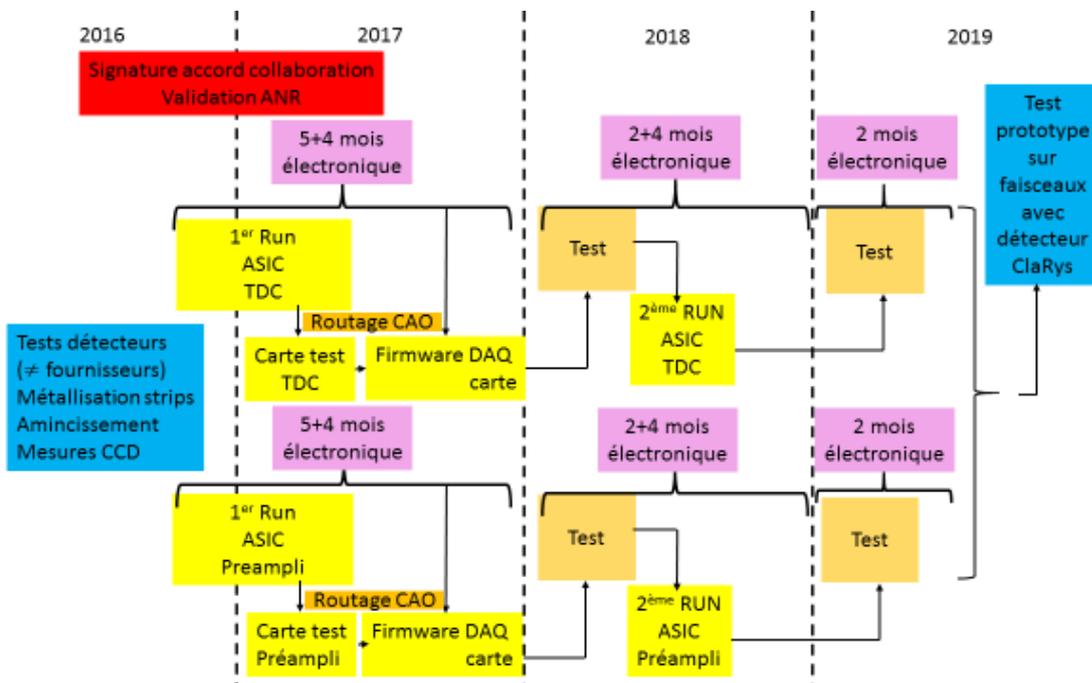


Diagramme1 : Implication du service électronique pour la conception des ASIC sur 4 ans (les durées sont en équivalent temps plein)

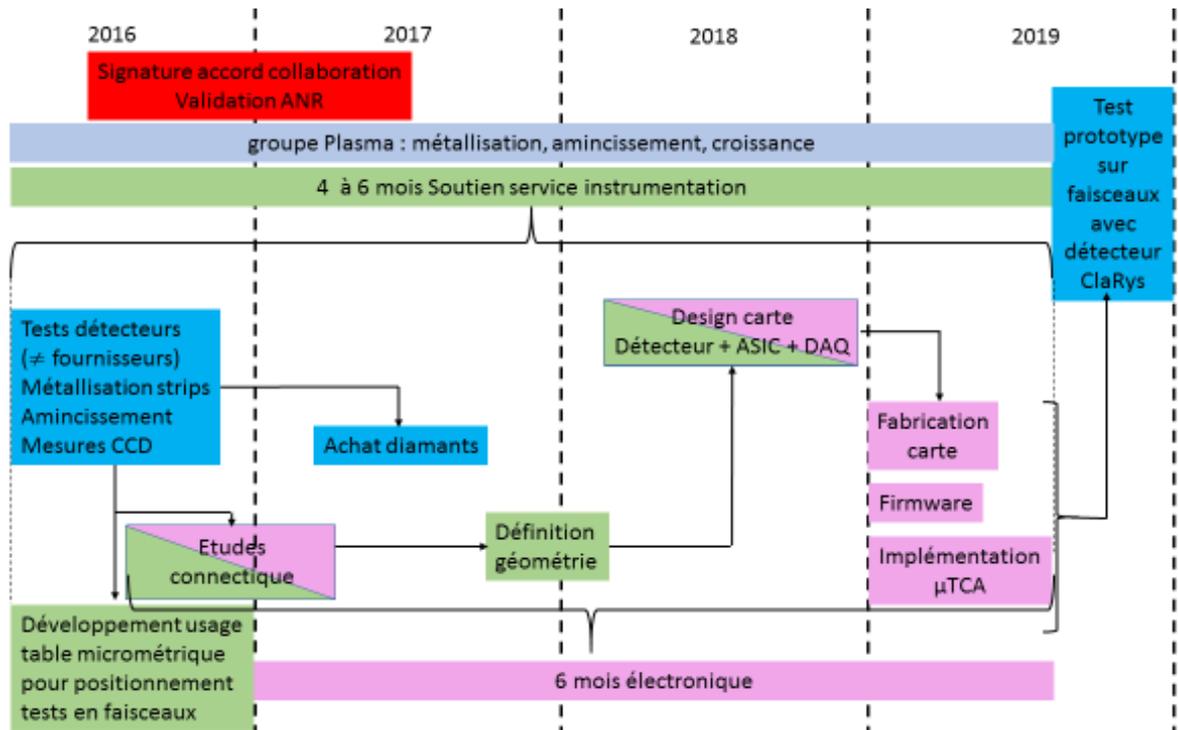


Diagramme 2 : Implication service instrumentation et service électronique pour la conception des prototypes (les durées sont en équivalent temps plein).

3 L'ORGANISATION DU PROJET

3.1 Les fonctions et missions de chacun (LPSC et Partenaires)

Le LPSC sera coordinateur du projet avec comme partenaires la collaboration CLARYS (IPNL, CPPM, LPC Clermont, CREATIS et LIRIS Lyon et CAL Nice), l'ESRF, le CHU Michallon.

Pour le développement plus spécifique du détecteur diamant, les partenaires privilégiés seront l'IPNL, avec qui les mesures sur faisceau seront réalisées, ainsi que les tests comparatifs avec l'hodoscope à fibres et les mesures d'intégration aux imageurs, le service électronique de l'IPNL et le CPPM pour la partie micro-TCA, et l'ESRF pour les tests et développements des diamants.

Le LPSC aura à sa charge toutes les études en bénéficiant du soutien de ses partenaires. Les tests faisceaux se dérouleront avec le reste de la collaboration.

3.2 Répartition des charges financières

La part du budget Protobeamline consacrée à l'investissement pour le développement des détecteurs diamant sera fléchée sur le LPSC. La part associée à l'achat d'un système μ TCA et les cartes d'acquisition dépendra du budget Protobeamline dédié à l'imagerie gamma-prompts. Chacun des laboratoires partenaires gère son budget missions (soutien par la MI du CNRS pour l'année 2016). France Hadron supporte une partie des coûts d'accès faisceau.

4 BUDGET

4.1 Détail financier de la demande concernant le LPSC :

La partie investissement suivante doit être financée par Protobeamline

Achat 6 diamants 2x2 cm2:	42k€	2017
Amincissement+métallisation (masques):	10k€	2017
Supports PCB et contacts 50 Ω:	2 k€	2017
Conception et production ASICs (2 runs):	30 k€	2017
Carte de test:	5 k€	2017
Carte DAQ 2 outillages:	30 k€	2017
Crate μTCA + cartes AMC+MCH:	25 k€	2017-2018
Table positionnement micrométrique	7k€	2017
	Total: 151 k€	
Autres postes :		
Missions réunion fonctionnement	6k€/an (budget fonctionnement IN2P3)	
Missions expériences France Hadron	3 à 4k€/test (financement France Hadron)	

5 RESSOURCES HUMAINES

Les chiffres dans le tableau ci-dessous correspondent aux implications en pourcentages d'ETP.

Bes Alexandre	ITA	10
Collot Johann	Enseignant-chercheur	10
Dauvergne Denis	chercheur	80
Gallin-Martel Laurent	ITA	60
Gallin-Martel Marie Laure	Chercheur	80
Hostachy Jean-Yves	chercheur	30
Lacoste Ana	Enseignant-chercheur	10
Muraz Jean-François	ITA	5
Rossetto olivier	Enseignant-chercheur	15
Fatah Rarbi	ITA	30
Yamouni Mahfoud	ITA	50
Total (% ETP):		380

Les ressources affichées dans ce tableau ne font apparaître que les personnels permanents. Il a été demandé en 2016 le financement d'une thèse en électronique pour la réalisation des ASICs. Il est également prévu qu'un étudiant en thèse puisse réaliser la partie expérimentale.

Pour cela, une demande de financement sera adressée lors du prochain appel Physique –Cancer de l'INCa.

Annexe - Collaboration CLaRyS : Contrôle en Ligne de l'hAdronthérapie par RaYonnements Secondaires

1. Introduction

L'hadronthérapie présente l'avantage, par rapport à la radiothérapie photonique, d'une grande précision balistique associée au maximum de dépôt d'énergie en fin de parcours des ions dans la matière, ce qui permet d'épargner les tissus sains situés en aval du volume traité, et dans une certaine mesure ceux situés en amont. De plus, pour les ions tels que les ions carbone, l'efficacité biologique associée au dépôt de dose en fin de parcours permet de traiter efficacement les tumeurs radio-résistantes.

Malgré cette précision balistique et cette efficacité thérapeutique, qui rendent l'hadronthérapie adaptée pour les tumeurs résistantes situées près d'organes à risque, les praticiens appliquent des marges sur le volume à traiter. Ces marges sont dues en partie à la déformation des tissus traversés au cours du temps (inter- et intra-fractions), mais aussi aux incertitudes sur le parcours calculé pour le plan de traitement. Celui-ci est déduit d'une conversion de l'atténuation des photons X d'un scan CT en pouvoir d'arrêt pour les ions. Les marges appliquées au-delà du volume tumoral dans le volume de traitement planifié sont de l'ordre du centimètre pour une profondeur de tumeur d'une dizaine de centimètres (Paganetti, 2012). Un des enjeux majeurs pour permettre d'améliorer l'assurance qualité des traitements, et donc d'améliorer la confiance à la fois du praticien et du patient dans cette thérapie innovante, est de contrôler en temps réel le parcours des ions (Knopf and Lomax, 2013).

Les rayonnements incidents étant entièrement absorbés dans le patient lors du traitement, la mesure en ligne et in vivo du parcours des ions doit résulter de la détection de rayonnements secondaires. La principale piste actuellement explorée est celle des rayonnements induits par les réactions nucléaires.

La collaboration nationale CLaRyS regroupe des laboratoires de Rhône-Alpes et Auvergne (IPN-Lyon, LPC-Clermont, LPSC-Grenoble, CREATIS-Lyon, LIRIS-Lyon), le CPPM-Marseille et le centre clinique CAL-Nice. L'objectif de cette collaboration est la mise en œuvre de l'imagerie en ligne pour un contrôle en conditions cliniques. Les différentes modalités d'imagerie sont la tomographie par émission de positons (TEP), l'imagerie monophotonique par gamma prompts (PGI pour Prompt Gamma Imaging), l'imagerie de vertex d'interaction de protons secondaires (IVI) et la radiographie protons. Une évaluation de la dose déposée à partir de la mesure intégrée gamma prompts sera, après une phase d'évaluation en cours, intégrée dans le processus de routine clinique. Le programme scientifique comprend la mise au point des imageurs et des détecteurs faisceau, le traitement de l'information pour la reconstruction utilisant des algorithmes adaptés aux modalités d'imagerie spécifiques, la mise au point d'algorithmes d'évaluation quantitative pour l'aide à la décision pour le praticien, à partir de l'imagerie mesurée et prédite par la simulation et la modélisation 4D.

2. Etat de l'art, acquis scientifiques par la Collaboration

Un effort particulièrement important en Europe a été mené au cours des cinq dernières années sur les différentes modalités d'imagerie TEP, PGI et IVI. Les laboratoires de la collaboration CLaRyS ont été impliqués dans les programmes FP7 collaboratif ENVISION (<http://envision.web.cern.ch/ENVISION/>) et de formation Marie-Curie ENTERVISION de 2010 à 2015. Ces travaux ont été soutenus au niveau national par le GDR MI2B, et plus localement par un programme ANR (Gamhadron, de 2009 à 2014), le CPER rhônalpin pour la recherche en hadronthérapie jusqu'à 2014. Le Labex PRIMES (WP1) sur les sites Lyon-Clermont – Grenoble et l'infrastructure nationale France Hadron (WP4) soutiennent ces activités depuis 2012. Ces différents projets et programmes ont permis aux équipes du consortium d'occuper une place de premier plan international sur cette thématique très concurrentielle.

De son côté le LPSC a développé un moniteur de flux de radiothérapie IMRT basé sur une chambre à ionisation pixellisée de grande transparence. Une adaptation de ce moniteur en protonthérapie est envisageable. Par ailleurs des développements sont en cours sur l'utilisation de détecteurs diamant mono- et poly-cristallins pour des applications de monitoring faisceau (projet CLARA Oncostarter MoniDiam, collaboration LPSC, IPNL, CHU Grenoble).

Imagerie TEP en ligne :

La seule modalité d'imagerie en ligne employée en condition clinique est la TEP au GSI, utilisée pour le contrôle de près de 500 patients de 1998 à 2008(Enghardt et al., 2004) et implémentée sur une gantry protons à Kashiwa (Nishio et al., 2006). L'imagerie des désintégrations beta+ repose sur la radioactivité induite par activation au cours du traitement. Cependant, par rapport à un imageur TEP classique, l'imagerie par autoactivation présente un certain nombre de contraintes et de limitations : i) la quantité de signal disponible est beaucoup plus faible qu'en imagerie, ii) la durée de vie des émetteurs beta+ formés varie de quelques secondes (19 s pour ^{10}C) à quelques minutes (20 minutes pour ^{11}C) ce qui rend l'information disponible à l'échelle de la durée d'une fraction, voire au-delà, iii) le métabolisme disperse rapidement une partie des noyaux émetteurs, iv) un imageur TEP en ligne doit être compatible avec le système de délivrance de faisceau et de positionnement du patient ; le système à deux têtes utilisé au GSI souffrait d'artefacts de reconstruction en raison de son angle solide limité. L'équipe du LPC-Clermont travaille sur la mise au point d'un imageur en ligne de grande acceptance, basé sur deux têtes de détection de grande surface de scintillateurs LYSO lus par des tubes photomultiplicateurs, et une électronique de lecture numérique résolue en temps, ce qui permet l'acquisition pendant le fractionnement du faisceau. L'ensemble des éléments du détecteur ont été fabriqués, et des mesures avec un nombre réduit de canaux ont été réalisées sur des faisceaux cliniques. Un système d'acquisition sur le standard μTCA , de grande capacité de transfert de données (liens Gbit par seconde en entrée et en sortie), est développé par le CPPM-Marseille(Abellan et al., 2014). Cette acquisition a été développée en commun pour les imageurs TEP et gamma prompts du consortium. La reconstruction est en cours d'étude avec plusieurs stratégies : méthodes analytique, itérative MLEM.

Imagerie gamma prompts :

Les équipes de l'IPNL et du CREATIS ont réalisé les premières mesures de mise en évidence de la corrélation entre les profils d'émission gamma-prompts et le parcours d'ions carbone, au moyen de la technique de temps de vol, nécessaire pour identifier les rayonnements gamma du bruit de fond induit par les neutrons(Testa et al., 2008). Ces mesures ont donné lieu au dépôt d'un brevet par le CNRS avec extension PCT. Dans le cadre d'ENVISION et de l'ANR Gamhadron, deux systèmes de détection PGI ont été développés : une caméra multi-collimatée à temps de vol(Krimmer, Chevallier, et al. 2015), et une caméra Compton à temps de vol(Krimmer et al., n.d.). Ces développements ont été précédés d'un travail de simulation afin d'optimiser leur design(Roellinghoff et al., 2011)(M. Pinto et al., 2014a)(Richard et al., 2012) qui a conduit au dépôt d'un brevet en commun avec IBA. En effet, la problématique de la détection des gamma-prompts présente plusieurs aspects originaux par rapport à l'imagerie monophotonique TEMP classique : le rayonnement est poly-énergétique, avec un spectre qui s'étale de 1 à 10 MeV environ (domaine pour lequel l'absorption est difficile), le taux de comptage instantané est élevé, et bruité par un bruit de fond induit par les neutrons et les particules chargées. Les solutions retenues nécessitent donc des concepts nouveaux.

La caméra collimatée consiste en un assemblage de blocs de scintillateurs BGO lus par des photomultiplicateurs. Le collimateur est constitué de plaques de tungstène de 17 cm de longueur, et de 1,5 mm d'épaisseur, espacées sur une largeur totale du collimateur de 30 cm.

La caméra Compton utilise le même détecteur absorbeur que la caméra collimatée, et un empilement de détecteurs silicium à pistes double face, de 2 mm d'épaisseur chacun. L'électronique de lecture intégrée de ces détecteurs a été développée à l'IPNL, avec comme contraintes un faible bruit de fond, un fort taux de comptage (10^5 Hz par voie de lecture), et une grande dynamique (trois décades en amplitude)(Dahoumane et al., 2012).

Un hodoscope faisceau à fibres scintillantes lues par des tubes photomultiplicateurs matriciels a été conçu pour l'étiquetage spatial et temporel des particules du faisceau incident ; une électronique de lecture intégrée dédiée a été mise au point (Deng et al., 2013).

Tout l'investissement pour l'achat des détecteurs, leur électronique, leur système d'acquisition et leur mécanique de support a été réalisé. Ils sont actuellement en phase d'assemblage et de tests en laboratoire. La construction des imageurs a été accompagnée d'un travail plus amont de mesures de rendements absolus de l'émission gamma sous impact de protons et d'ions carbone(M Pinto et al., 2014), et de modélisation de ces rendements(G Dedes, 2014). Il est apparu que les modèles utilisés dans GEANT4 surestiment les rendements gamma, que ce soit pour les ions carbone ou les protons incidents. L'ajustement de paramètres laissés libres dans le modèle QMD permet d'obtenir un accord satisfaisant pour l'émission gamma.

Des mesures effectuées au GANIL sur des cibles comportant des hétérogénéités, associées à des simulations GEANT4, ont montré que les profils gamma-prompts reproduisent les variations du parcours ainsi que les augmentations/diminutions des rendements sur les sites des hétérogénéités, avec une résolution spatiale millimétrique (M. Pinto et al., 2014b).

Les simulations Monte Carlo ont également permis d'évaluer la précision sur la mesure du parcours des ions du faisceau dans des cibles homogènes en fonction de la statistique (Roellinghoff et al., 2014) avec une caméra collimatée. Une précision millimétrique est attendue pour un seul spot faisceau de protons avec le prototype de détecteur développé par le consortium.

Pour la caméra Compton, les simulations montrent que les conditions d'utilisation pour le monitoring de l'hadronthérapie dépendent très fortement de la structure temporelle du faisceau. Des intensités réduites seront nécessaires pour minimiser le bruit constitué de coïncidences fortuites entre le diffuseur et l'absorbeur. En parallèle, une étude sur l'application de ce détecteur en imagerie médicale TEMP, pour des isotopes à haute énergie gamma, est actuellement en cours dans le cadre d'une thèse co-encadrée par l'IPNL et CREATIS.

La problématique de la reconstruction en imagerie Compton a été abordée en amont, avec plusieurs stratégies : méthodes analytique, itérative MLEM, ou simple reconstruction ligne-cône dans le cas où la direction du faisceau incident est mesurée (Lojacono et al., 2013; Maxim et al., 2009) (Maxim, 2014).

Dans le cadre du projet Physique-Cancer GammaDosi (2013-2015), la collaboration IPNL-CREATIS-CAL étudie la faisabilité de mesurer l'énergie totale déposée dans le patient à l'aide d'un monitoring gamma-prompt à temps de vol. Le dispositif est allégé par rapport aux dispositifs PGI car le détecteur n'est pas sensible à la position, et effectue une mesure intégrée du rendement en provenance du patient (le temps de vol permet à lui-seul d'identifier les photons issus du patient). Des mesures effectuées récemment à Nice, au GANIL et au HIT-Heidelberg montrent que l'information des rendements intégrés contient également une information sur la composition chimique des tissus traversés. Ces résultats ont été présentés à la conférence internationale ANIMMA 2015 mais ne sont pas encore publiés.

Imagerie d'interaction de vertex protons :

Dans le cas de la carbone-thérapie, les particules secondaires chargées légères, telles que les protons, sont susceptibles de ressortir du patient, car, pour une même vitesse que l'ion carbone incident lors d'une collision nucléaire, leur parcours est beaucoup plus grand. L'IVI permet, par reconstruction des traces des protons secondaires dans un trajectomètre, d'imager les vertex de création le long de la trajectoire du faisceau primaire. Le groupe de l'IPNL a réalisé les premières simulations montrant le potentiel de cette modalité d'imagerie pour la mesure du parcours des ions carbone (Henriquet et al., 2012). La statistique disponible rend cette méthode très attractive dans le cas de l'hadronthérapie carbone. En effet, une précision millimétrique peut là aussi être atteinte à l'échelle d'un spot faisceau unique dans une cible homogène, ce qui n'est pas le cas pour les gamma-prompts avec un faisceau d'ions carbone.

Des mesures, réalisées en collaboration entre l'IPNL, l'IPHC et le HIT-Heidelberg à l'aide de trajectomètres silicium CMOS pixellisés de petite taille, ont permis d'obtenir la première confrontation entre profils simulés et mesurés, pour des cibles homogènes et hétérogènes.

Radiographie protons

Bien que cette technique d'imagerie ne soit pas à proprement parler une imagerie de contrôle en ligne, les équipes CREATIS, IPNL, CPPM et CAL-Nice contribuent actuellement sur des simulations et des tests pour évaluer le potentiel de cette méthode pour l'amélioration de la précision en planification de traitement, et en contrôle du positionnement du patient. En effet, les méthodes de détection et de reconstruction sont très similaires à celles de l'IVI, et font intervenir des procédures de reconstruction de trajectoire impliquant les algorithmes de rétroprojection filtrée et de maximisation du parcours le plus probable dans le patient (Rit et al., 2013). Une étude récente, en cours de publication, a permis d'évaluer le gain en précision sur un plan de traitement de la PCT par rapport à l'imagerie X-CT pour une même dose délivrée lors d'un examen. L'approche instrumentale est basée sur les travaux menés actuellement au CAL, reposant sur l'utilisation d'un modulateur de parcours du proton et de mesures de débit de dose avec des détecteurs 2D du commerce.

Monitoring du flux de particules

Le groupe DAME du LPSC a développé le détecteur TraDeRa pour le contrôle en ligne de l'IMRT (Delorme et al., 2014; Weber et al., 2013). Ce détecteur pixellisé a la capacité de vérifier le positionnement des lames de collimation de l'IMRT en temps réel, et donc de détecter d'éventuelles erreurs sur la conformation transversale du faisceau. L'optimisation en cours de ce détecteur permettra d'améliorer ses performances avec une mesure du flux sur une grande dynamique, ce qui, dans le cas des photons, permet de vérifier la dose délivrée au patient. Ceci peut impliquer la mise en œuvre d'un second détecteur en aval du patient. Une étude en cours consiste à effectuer la dosimétrie lors des traitements par rayonnement synchrotron à l'ESRF.

Un hodoscope faisceau à fibres scintillantes lues par des tubes photomultiplicateurs matriciels a été conçu à l'IPNL pour l'étiquetage spatial et temporel des particules du faisceau incident (Krimmer, Ley, et al. 2015) ; une électronique de lecture intégrée dédiée a été mise au point (Deng et al., 2012). Une alternative aux fibres scintillantes, dont la lecture nécessite des photomultiplicateurs pour lesquels les taux de comptages sont intrinsèquement limités, serait d'utiliser des détecteurs diamant de grande surface. Des études sont actuellement en cours au LPSC sur des diamants monocristallins (projet ANR Monodiam) et polycristallins (projet CLARA MoniDiam). La réponse de ces détecteurs sur faisceaux de protons et ions carbone est à l'étude dans le cadre d'expériences soutenues par France Hadron.

Imagerie pour le contrôle du positionnement du patient

Le traitement de tumeurs mobiles telles que les tumeurs pulmonaires pose un problème encore plus crucial dans le cas de l'hadronthérapie, où la localisation précise du volume à traiter permettra d'optimiser le différentiel de dose entre le volume à traiter et les tissus sains. Les méthodes d'imagerie portale sont actuellement utilisées par les médecins médicaux du CREATIS-CLB, avec des développements en lien avec le centre MedAustron en Autriche. Un travail sur la modélisation biomécanique de la déformation d'organes pour la dosimétrie, l'imagerie 4D et le contrôle en ligne en hadronthérapie a été effectué au sein d'une collaboration LIRIS-IPNL. Une extension du formalisme introduit dans le cadre de la mécanique des milieux continus a été proposée pour d'autres grandeurs physiques, comme la densité de matière, le dépôt de dose, l'imagerie de diagnostic. Cette solution a été mise en œuvre en utilisant un maillage tétraédrique déformé par des modèles biomécaniques. Elle a été appliquée et testée pour des calculs de dose 4D et d'imagerie TEP de diagnostic à partir d'images de patients et en utilisant la simulation Geant 4 (Manescu et al., 2013). Cette approche permettra, à partir d'observables externes, de prédire en temps réel le positionnement et la forme des organes mobiles, et ainsi de permettre des traitements adaptés par gating (le faisceau n'est actif que si la tumeur est en alignée), voire par tracking (le faisceau suit la tumeur).

Evaluation clinique quantitative des déviations du positionnement : approche machine learning

En routine clinique, les déviations du parcours des ions dues à un mouvement ou une déformation des organes du patient doivent être identifiées en temps réel par des algorithmes de reconnaissance. Une approche *Machine Learning* a été étudiée à partir d'une planification de traitement Monte-Carlo (logiciel GATE) sur laquelle des déviations systématiques ont été appliquées (collaboration CREATIS-IPNL). La sensibilité et la spécificité ont été étudiées selon les critères d'évaluation de ces déviations (Gueth et al., 2013).

3. Enjeux et verrous scientifiques pluridisciplinaires

Sur le plan expérimental, les enjeux principaux de ce programme collaboratif sont la mise en service et l'évaluation des performances en conditions cliniques des imageurs en cours de développement : pour l'hadronthérapie, imageurs gamma-prompts et TEP, avec l'hodoscope faisceau permettant l'étiquetage temporel, et profileur faisceau pour l'IMRT.

En hadronthérapie, la structure temporelle du faisceau doit être prise en compte : les intensités instantanées sont très variables selon le type d'accélérateur (synchrotron ou cyclotron) et selon le type d'ions accélérés (les flux de protons sont deux à trois ordres de grandeurs plus élevés que pour les ions carbone). De même, la problématique du contrôle du parcours est très différente selon le mode de délivrance du faisceau : en mode dit passif, l'ensemble de la tumeur est irradiée par un faisceau modulé en énergie et collimaté à façon, alors qu'en délivrance active, la tumeur est peinte par un ensemble de spots d'énergie, de position et d'intensité données. Ainsi, pour chaque type de traitement le système de contrôle

en ligne devra être optimisé, ce qui peut impliquer une contrainte sur l'intensité du faisceau dans un mode contrôle au début du traitement.

La reconstruction de l'image devra tendre vers un compromis entre le temps réel (le praticien a besoin d'une vérification de l'adéquation entre le parcours du faisceau planifié et mesuré au plus tôt, idéalement à l'échelle du premier spot) et la qualité de l'image reconstruite pour avoir une précision optimale. Ceci implique un effort combiné sur les solutions matérielles (analyse des données en ligne sur les FPGA des cartes d'acquisition des détecteurs) et sur les algorithmes employés. Dans le cas de la reconstruction Compton, la prise en compte de la position du faisceau incident ne permet pas encore à l'heure actuelle une amélioration sensible de la qualité de l'image reconstruite par une méthode itérative MLEM.

Suite au travail exploratoire mené par Gueth et al (Gueth et al., 2013), la définition et l'évaluation des critères de sensibilité et spécificité, pour la mise en évidence de déviations par rapport à un système de planification de traitement, doivent être obtenues à partir de simulations et de mesures sur fantômes anthropomorphiques.

Le couplage entre modélisation 4D bio-mécanique et le tracking des mouvements externes doit être poursuivi par leur association à l'imagerie 4D par TEP, PGI et IVI afin d'évaluer chaque modalité dans le cas de tumeurs mobiles.

Enfin, chacune de ces modalités d'imagerie, incluant aussi la radiographie protons, peut être utilisée de façon complémentaire avec une autre. La collaboration se propose d'étudier un système multimodal alliant deux ou plus de ces imageries (TEP-PGI en protonthérapie, IVI-TEP-PGI en carbonothérapie).

4. Objectifs et axes de recherche

Le projet CLaRyS, qui a été validé et financé en 2015 par la mission interdisciplinaire du CNRS, a pour objectif la mise en place d'un réseau collaboratif alliant physiciens, imageurs, informaticiens et physiciens médicaux. Ce réseau permettra d'orienter les travaux et les choix à effectuer entre les différentes modalités d'imagerie et développements logiciels associés, et à aider les équipes dans les choix de plateformes expérimentales, voire cliniques, adaptées aux différentes modalités de délivrance de faisceaux.

Sur le plan des réalisations scientifiques, la première livrable est la mise en service et les tests des différents imageurs : en laboratoire (à l'aide de source radioactives ponctuelles et mono-énergétiques en 2015) et sur faisceau : le centre Antoine Lacassagne à Nice sera privilégié pour les études sur protons, car il proposera en 2016 une ligne de faisceau instrumentée à disposition des équipes de chercheurs pour ces applications de recherche finalisée autour du patient (projet Protobeamline soutenu par France Hadron). Cependant certaines mesures devront être réalisées sur d'autres équipements, comme les cyclotrons C230 d'IBA (Orsay, Essen, Dresde...) qui ont une structure de faisceau différente.

La collaboration bénéficie ou a soumis plusieurs projets complémentaires :

- financement d'une thèse par le LabEx PRIMES (co-encadrement IPNL-CREATIS de 2015 à 2018) pour la mise en œuvre instrumentale des caméras gamma-prompt,
- demande de financement par les Régions Rhône-Alpes et Auvergne pour deux thèses et de l'équipement, l'une sur l'imagerie TEP en ligne, l'autre sur le moniteur faisceau pour étiquetage temporel : mise en œuvre de l'hodoscope à fibres scintillantes avec le système d'acquisition μ TCA, et études amont sur un moniteur diamant polycristallin.

- Les laboratoires IPNL, CREATIS et CPPM, sous la bannière administrative du partenaire CNRS/IN2P3, sont membres du consortium du projet européen GaIN, en cours d'évaluation pour l'appel d'offre PHC-11. Ce projet a pour objectif le transfert clinique des imageurs gamma-prompts élaborés dans le projet ENVISION. Il est coordonné par l'université de Dresde (HZDR et Oncoray), et comprend l'industriel IBA, avec en tout 5 industriels, 6 partenaires académiques et 4 partenaires cliniques. Le CNRS coordonne les WP3 sur les détecteurs de seconde génération à temps de vol, et le WP4 sur les détecteurs de 3^e génération incluant les caméras Compton, les détecteurs multi-modaux TEP-gamma et le moniteur faisceau rapide pour étiquetage temporel.

Les travaux sur l'IVI seront menés en collaboration avec l'équipe de F. Sauli *et al.* de la fondation TERA au CERN, avec laquelle les équipes du consortium ont déjà collaboré dans le cadre d'Envision. En effet, ce groupe a mis au point un imageur protons de grande taille, le Proton Range Telescope PRR30(Bucciantonio

et al., n.d.)(Bucciantonio et al., 2013), mieux adapté à une application clinique que les trajectographes CMOS utilisés lors des campagnes exploratoires, grâce à sa très grande acceptance.

Les mesures utilisant les différentes modalités seront effectuées selon une procédure standardisée, alliant l'inclusion d'une planification de traitement dans GEANT4/GATE sur un fantôme anthropomorphe fixe (puis mobile), et son irradiation dans un centre clinique (proton et carbone) afin de permettre une intercomparaison.

La reconstruction de l'image Compton par MLEM tient compte de l'énergie déposée par chaque photon et de l'absorption incomplète, afin d'évaluer l'influence de l'information spectrale sur la précision de la détection de la fin du parcours. La prise en compte de l'information spatiale de l'hodoscope doit être incluse dans les algorithmes MLEM. Ce travail est en cours en 2015.

Le projet GammaDosi de mesure intégrée gamma-prompts dans le patient se terminant fin 2015, il s'achèvera par la valorisation clinique du dispositif mis au point : la carte d'acquisition générique doit être testée au CAL-Nice en juin 2015, et les différentes campagnes de mesure sous faisceau de protons et d'ions carbone ont permis de collecter des rendements gamma absolus pour diverses cibles élémentaires en fonction de l'énergie. Ceci permettra d'obtenir une information quantitative tenant compte de la composition chimique des matériaux traversés.

Pour la radiographie protons, la collaboration CAL/IPNL/CREATIS propose d'intégrer un modulateur de parcours des protons à des détecteurs 2D commerciaux d'imagerie par rayons X pour effectuer des radiographies 2D et des tomographies 3D proton. Des études d'optimisation Monte Carlo sont prévues pour la conception du système d'imagerie (dimensionnement de la roue, matériaux, vitesse de rotation...). Des méthodes d'analyses de données, de reconstruction tomographique et de traitement d'image seront développées et optimisées pour l'imagerie proton.

La solution alternative à l'hodoscope à fibres scintillantes pour l'étiquetage spatio-temporel des faisceaux d'ions, au moyen d'un moniteur diamant supposé plus rapide, est en cours d'étude au LPSC en collaboration avec l'IPNL. La réalisation d'un moniteur de grande taille, capable de compter à 100 MHz avec une résolution temporelle de 1 ns ou mieux, et une résolution spatiale de 1 mm, nécessitera un grand nombre de voies de lecture, et donc une électronique de lecture frontale intégrée dédiée au signaux des détecteurs diamant.

Une évolution envisagée du détecteur TraDeRa est le monitoring des faisceaux de protonthérapie, dans le cadre de la collaboration sur le projet Protobeamline.

5. Différentes disciplines impliquées et leurs contributions respectives

Ce projet allie :

- des physiciens nucléaires pour la mise au point de détecteurs gamma, de particules chargées (trajectométrie, comptage, spectrométrie, temps de vol...), les simulations Monte Carlo, la modélisation physique,
- des électroniciens pour la micro-électronique, l'acquisition à haut débit, qui sont présents dans les laboratoires IN2P3 (CPPM, LPC, IPNL),
- des informaticiens pour la modélisation bio-mécanique,
- des informaticiens de l'imagerie médicale, pour les aspects reconstruction, simulations,
- des physiciens médicaux, pour l'application de l'imagerie en conditions cliniques (adaptation des plans de traitement).

6. Liste de chercheurs et ingénieurs impliqués

IPNL :

- Denis Dauvergne, DR CNRS, 70%
- Etienne Testa, MCF HDR, 65%
- Ilaria Rinaldi, CR CNRS, 50%
- Yannick Zoccarato, IR CNRS, 15%
- Xiushan Chen, IE CNRS, 100%
- Mokrane Dahoumane, IR CNRS, 30%
- Luigi Caponetto, IR CNRS, 25%
- Bruno Carlus, IR CNRS, 15%

- Noël Giraud, IR CNRS, 15%
(non permanents : 1 chercheur CDD 100%, 1 IR 100%, 2 thèses)
- LPC-Clermont :
 - Gérard Montarou, DR CNRS, 50%
 - Franck Martin, Pr, 100%
 - Podlyski Fabrice, MCF, x%
 - Lambert Daniel, IR CNRS, x%
 - Christophe Insa, IR CNRS, x%
 - Magali Magne, IE CNRS, x%
 (non permanents : 1 thèse)
- CPPM-Marseille :
 - Christian Morel, Professeur, 15%
 - Jean-Pierre Cachemiche, IR CNRS, 15%
 (non permanents : 1 IE 100%)
- LPSC Grenoble (situation en juin 2015 sur le seul projet MoniDoiam):
 - Jean-Yves Hostachy , DR CNRS, 25%
 - Johann Collot, Pr, 20%
 (non permanents : 1 post-doc 100%)
- LIRIS-Lyon :
 - Behzad Shariat, Professeur
 - Hamid Ladjal, McF
 Joseph Azencot , IR
(non permanents: 1 thèse)
- CREATIS-Lyon :
 - David Sarrut, DR CNRS
 - Jean Michel Létang, MCF HDR
 - Nicolas Freud, MCF HDR
 - Simon Rit, CR CNRS
 - Voichita Maxim, MCF
 (non permanents: 3 thèses)
- CAL-Nice :
 - Joel Hérault, Physicien médical
 - Adela Carnicer, physicienne médicale
 - Gaëlle Angellier, physicienne médicale
 (non permanent : 1 thèse)

L'ensemble du projet regroupe plus d'une trentaine de chercheurs.

7. Références

Abellan, C. et al., 2014. A micro-TCA Data Acquisition System and its application for Hadrontherapy Monitoring using a Compton Camera. In *Radiation Oncology*. ICTR-PHE Conference. Geneva, p. S1-S2.

Alphonse, G. et al., 2013. *2012 Activity Report of the Regional Research Programme on Hadrontherapy for the ETOILE Center*, Available at: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00840163> [Consulté le décembre 3, 2014].

[3]<http://envision.web.cern.ch/ENVISION/>

Bucciantonio, M. et al., Development of a Fast Proton Range Radiography System for Quality Assurance in Hadrontherapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. Available at:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900213007213> [Consulté le mai 27, 2013].

- Bucciantonio, M. et al., 2013. Development of a fast proton range radiography system for quality assurance in hadrontherapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 732, p.564-567.
- Dahoumane, M. et al., 2012. A Low Noise and High Dynamic Charge Sensitive Amplifier-Shaper associated with Silicon Strip Detector for Compton Camera in hadrontherapy. In 2012 IEEE NSS - MIC Conference. Anaheim.
- Delorme, R. et al., 2014. Development of a Transparent Photon Detector for the Online Monitoring of IMRT Beams. In *Radiotherapy and Oncology*. International Conference on Translational Research in Radio-Oncology and Physics for Health in Europe, Feb 2014, Geneva, Switzerland. p. S27-S28.
- Deng, S. et al., 2012. Front-end multi-channel PMT-associated readout chip for hodoscope application. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 695, p.390-393.
- Deng, S. et al., 2013. Very fast front end ASIC associated with multi-anode PMTs for a scintillating-fibre beam hodoscope. *Journal of Instrumentation*, 8(1), p.C01047-C01047.
- Enghardt, W. et al., 2004. Dose quantification from in-beam positron emission tomography. *Radiotherapy and Oncology*, 73, p.S96-S98.
- G Dedes, M.P., 2014. Assessment and improvements of Geant4 hadronic models in the context of prompt-gamma hadrontherapy monitoring. *Physics in medicine and biology*, 59(7), p.1747-1772.
- Gueth, P. et al., 2013. Machine learning-based patient specific prompt-gamma dose monitoring in proton therapy. *Physics in medicine and biology*, 58(13), p.4563-4577.
- Henriquet, P. et al., 2012. Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study. *Physics in Medicine and Biology*, 57(14), p.4655-4669.
- Knopf, A.-C. & Lomax, A., 2013. In vivo proton range verification: a review. *Physics in medicine and biology*, 58(15), p.R131-160.
- Krimmer, J., Chevallier, M., et al., 2015. Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations. *Journal of Instrumentation*, 10(1), p.P01011-P01011.
- Krimmer, J. et al., Development of a Compton camera for medical applications based on silicon strip and scintillation detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900214013308> [Consulté le décembre 15, 2014].
- Krimmer, J., Ley, J.-L., et al., 2015. Development of a Compton camera for medical applications based on silicon strip and scintillation detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 787, p.98-101.

- Lojacono, X. et al., 2013. Low Statistics Reconstruction of the Compton Camera Point Spread Function in 3D Prompt- γ Imaging of Ion Beam Therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 60(5), p.3355-3363.
- Manescu, P. et al., 2013. Four-dimensional radiotherapeutic dose calculation using biomechanical respiratory motion description. *International journal of computer assisted radiology and surgery*.
- Maxim, V., 2014. Filtered Backprojection Reconstruction and Redundancy in Compton Camera Imaging. *IEEE Transactions on Image Processing*, 23(1), p.332-341.
- Maxim, V., Frandeuş, M. & Prost, R., 2009. Analytical inversion of the Compton transform using the full set of available projections. *Inverse Problems*, 25(9), p.95001.
- Nishio, T. et al., 2006. Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system. *Medical Physics*, 33(11), p.4190.
- Paganetti, H., 2012. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 57(11), p.R99-R117.
- Pinto, M. et al., 2014. Absolute prompt-gamma yield measurements for ion beam therapy monitoring. *Phys. Med. Biol.*, 60, p.565-594.
- Pinto, M., Dauvergne, D., et al., 2014. Design optimisation of a TOF-based collimated camera prototype for online hadrontherapy monitoring. *Physics in Medicine and Biology*, 59(24), p.7653-7674.
- Pinto, M., De Rydt, M., et al., 2014. Monitoring of hadron therapy: correlation between density variations in the target and the prompt-gamma profile. *Submitted to Applied Physics Letters*.
- Richard, M.-H. et al., 2012. Design Study of the Absorber Detector of a Compton Camera for On-Line Control in Ion Beam Therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 59(5), p.1850-1855.
- Rit, S. et al., 2013. Filtered backprojection proton CT reconstruction along most likely paths. *Medical Physics*, 40(3), p.31103.
- Roellinghoff, F. et al., 2011. Design of a Compton camera for 3D prompt-gamma imaging during ion beam therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 648(Supplement 1), p.S20-S23.
- Roellinghoff, F. et al., 2014. Real-time proton beam range monitoring by means of prompt-gamma detection with a collimated camera. *Physics in medicine and biology*, 59, p.1327-1338.
- Testa, E. et al., 2008. Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements. *Applied Physics Letters*, 93(9), p.93506.
- Weber, L. et al., 2013. Development of a transparent photon detector for the online monitoring of IMRT beams. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, 29, p.e42-e43.