

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE
Faculté de génie
Département de génie électrique et de génie informatique

CONCEPTION D'UN SYSTÈME
D'ACQUISITION POUR LA
TOMOGRAPHIE OPTIQUE DIFFUSE À
MESURES DANS LE DOMAINE
TEMPOREL

Mémoire de maîtrise
Spécialité : génie électrique

Jonathan BOUCHARD

Sherbrooke (Québec) Canada

Août 2017

MEMBRES DU JURY

Réjean FONTAINE

Directeur

Yves BÉRUBÉ-LAUZIÈRE

Codirecteur

Jean-Baptiste MICHAUD

Évaluateur

Paul G. CHARETTE

Rapporteur

RÉSUMÉ

La tomographie optique diffuse (TOD) est une méthode d'imagerie médicale émergente permettant de faire l'acquisition des coefficients d'absorption et de diffusion, de même que la détection d'inclusions fluorescentes ou bioluminescentes à l'intérieur d'un sujet. Ce type d'imagerie vise de nombreuses applications, dont la mammographie optique, l'imagerie cérébrale fonctionnelle et l'imagerie sur petits animaux pour la recherche préclinique. La TOD utilise la lumière laser rouge et proche infrarouge pour illuminer le sujet à l'étude. Les photons diffus ressortant du sujet sont ensuite captés par des détecteurs tout autour de l'animal. L'acquisition de données en TOD peut être réalisée dans trois régimes d'opération, soit le régime continu, les mesures dans le domaine fréquentiel et les mesures dans le domaine temporel. Ce dernier régime permet l'obtention d'information beaucoup plus riche que les autres régimes, et est donc le sujet d'intérêt du présent mémoire.

Depuis plusieurs années, le laboratoire TomOptUS développe l'instrumentation nécessaire aux systèmes de TOD à mesures dans le domaine temporel (TOD-DT) pour l'imagerie moléculaire *in vivo* sur petits animaux. Des travaux récents ont mené à la réalisation d'un scanner TOD-DT sans contact et à angles de vue multiples, de même qu'au développement des algorithmes de reconstruction d'image. Le scanner actuel ne permet toutefois pas l'imagerie de sujets vivants, le temps d'acquisition étant trop long pour garder un animal sous anesthésie. Pour améliorer significativement la sensibilité, le nombre de canaux de détection autour du sujet doit être augmenté afin d'éviter le balayage mécanique de multiples positions de détecteurs. Le système actuel a toutefois atteint son plein potentiel, ses possibilités d'expansion étant limitées par le système d'acquisition de données.

Les travaux de recherche du présent mémoire portent sur la conception de l'électronique d'un système d'acquisition spécialement conçu pour la TOD-DT et pour l'intégration d'un plus grand nombre de canaux (64 et plus) dans l'anneau de détection. Ce système propose une architecture à canaux multiples extensible permettant de combiner plusieurs canaux dans un seul système d'acquisition. Son système électronique modulaire à carte mère et cartes filles supporte tous les types de détecteurs monophotoniques sur le marché et s'adapte à tout type de signal. Le système d'acquisition offre aussi un procédé de calibration entièrement programmable permettant d'éviter l'ajustement manuel des longueurs de câble lors de l'assemblage du système. Comme le système utilise uniquement des composants électroniques disponibles sur le marché, le coût par canal est réduit de plus d'un ordre de grandeur, passant de $> 10\ 000$ \$ pour un système conventionnel à < 750 \$ pour le système dédié. Ce dernier offre des performances très compétitives par rapport aux systèmes d'acquisition commerciaux, avec une taille de bin de 13,02 ps, une précision moyenne de 19 ps largeur à la mi-hauteur (LMH) et une non-linéarité intégrale maximale de 10% LSB.

Mots-clés : Comptage de photons uniques corrélés en temps (CPUT), tomographie optique diffuse (TOD), système d'acquisition de données, convertisseur temps-numérique (CTN), mesure de temps de vol (TdV), instrumentation, imagerie médicale.

À Josée, Yvon, Vanessa et Élodie
avec amour

REMERCIEMENTS

J'aimerais d'abord remercier mon directeur de recherche Réjean Fontaine pour tout ce qu'il a fait pour moi au cours des dernières années. Merci de m'avoir transmis ton savoir et ta passion pour l'électronique. Merci pour ton calme et ta sérénité malgré mes moments de panique, et pour tes conseils rassurants qui m'ont permis de les traverser. Merci à mon codirecteur Yves Bérubé-Lauzière, pour ton dévouement sans limite pour toujours obtenir les meilleurs résultats, même passé 23 h le dimanche soir à la date limite de soumission d'un article. Sans ton soutien et ton aide dans la rédaction, mes travaux n'auraient pas le même impact. Merci à Jean-François Pratte pour ton support à l'élaboration du projet, et pour toutes nos discussions sur la vie, l'avenir et sur les diodes électroluminescentes (sans rancune). Merci à vous trois de m'avoir fait confiance dans ce projet !

Merci à mes deux acolytes principaux dans ce projet, Arnaud Samson et William Lemaire, pour tout le travail que vous avez réalisé au niveau du logiciel et du micrologiciel. Merci pour toutes les soirées où vous êtes restés à mes côtés sans (trop) broncher pour m'aider. Merci aussi de m'avoir enduré même si j'ai souvent besoin d'une forte dose de persuasion pour me convaincre. Même si les problèmes étaient toujours du côté logiciel, vous avez bel et bien réussi à trouver quelques (petites) failles matérielles !

Un merci tout spécial à Nadia Jürgensen pour ta générosité et ta disponibilité. À tout moment, beau temps comme mauvais temps, tu as été présente pour moi, pour m'aider, me rassurer, me faire rire, me trouver des bonbons ou simplement pour me tenir compagnie. Merci aussi à Caroline Paulin pour ta gentillesse, ta générosité, ton dévouement, ton cerveau aussi idiot que le mien et pour tous ces fous-rires. Merci à Geneviève Brassard pour toutes ces nouvelles aventures, pour la réparation express de genou, mais surtout pour m'avoir écouté malgré toutes ces villes que tu n'as jamais visitées.

J'aimerais aussi remercier toute l'équipe du GRAMS et du GRAMS 3D, de même que les gens qui sont passés par notre groupe dans les dernières années. Merci à Luc Maurais, mon fidèle partenaire de cours avec qui j'ai partagé tant d'aventures. Merci à Nicolas Viscogliosi, Denis Pellé, Vincent-Phillipe Rhéaume, Nicolas Roy, Kim Forest, Louis Arpin, Larissa Njejimana, Mohamed Seydou Traore, Frédéric Nolet, Frédéric Dubois, Samuel Parent, Konin Calliste Koua et Audrey Corbeil Therrien pour votre support de près ou de loin ! Merci aussi à Simon Boucher du groupe TomOptUS pour ton aide lors des mesures en laboratoire. Merci aux stagiaires Kevin Paupe et Nicolas Fabre pour votre aide.

Merci à toute ma famille, mes parents et mes soeurs de m'avoir supporté, malgré la distance, tout au long de mes études et pour avoir cru en moi. Merci aussi à Alexandra pour ta bonne humeur contagieuse et ton écoute.

Finalement, merci à ma douce Marianne d'avoir été à mes côtés quand j'en avais le plus besoin. Merci d'être ma confidente même si les problèmes de circuits électroniques ne t'intéressent pas vraiment, merci pour ces câlins réconfortants quand tout va mal, et merci d'être la raison pour laquelle j'ai toujours hâte de revenir à la maison.

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
1.1	Mise en contexte et applications	1
1.2	Problématique	2
1.3	Définition et objectifs du projet de recherche	3
1.4	Contributions originales	4
1.5	Plan du document	4
2	TOMOGRAPHIE OPTIQUE DIFFUSE	7
2.1	Absorption et diffusion de la lumière	7
2.2	Types d'imagerie en TOD	9
2.2.1	Imagerie intrinsèque	9
2.2.2	Imagerie de fluorescence	10
2.2.3	Bioluminescence et chimioluminescence	10
2.3	Critères de performance des scanners TOD	11
2.3.1	Résolution spatiale	12
2.3.2	Sensibilité intrinsèque	12
2.3.3	Coût	13
2.4	Géométries d'acquisition	13
2.4.1	Rétrodiffusion	14
2.4.2	Transillumination	15
2.4.3	Acquisition complète	15
2.5	Régimes d'opération	16
2.5.1	Système à régime continu	16
2.5.2	Système à mesures dans le domaine temporel	16
2.5.3	Système à mesures dans le domaine fréquentiel	18
2.6	Imagerie sans contact	19
2.7	Algorithmes de reconstruction	20
2.8	Conclusion	21
3	INSTRUMENTATION POUR LA TOD	23
3.1	Détecteurs de photons	23
3.1.1	Tube photomultiplicateur	24
3.1.2	Photodiode à avalanche monophotonique	25
3.1.3	TPM hybride	27
3.1.4	Modules de détection monophotoniques commerciaux	28
3.2	Comptage de photons uniques corrélé en temps	29
3.2.1	Systèmes CPUCT commerciaux	29
3.2.2	Circuits intégrés de conversion temps-numérique	30
3.2.3	Convertisseur temps-numérique sur FPGA	31
3.3	Systèmes TOD-DT	32
3.4	Conclusion	33

4	BILAN ET RETOUR SUR LA QUESTION DE RECHERCHE	35
5	SYSTÈME DE COMPTAGE DE PHOTONS	37
5.1	Avant-propos	37
5.2	Article	39
5.2.1	Abstract	39
5.2.2	Introduction	40
5.2.3	Design Requirements	43
5.2.4	Design Choices	45
5.2.5	System Architecture	46
5.2.6	Materials and Method	51
5.2.7	Results	54
5.2.8	Discussion	57
5.2.9	Conclusion	60
5.2.10	Acknowledgments	60
6	COMPLÉMENTS DE L'ARTICLE	61
6.1	Précision du générateur de délai	61
6.2	Stabilisation en température	62
6.3	Optimisation du seuil du discriminateur	64
6.4	Réglage fin de la calibration temporelle	65
7	DISCUSSION	67
7.1	Convertisseur temps-numérique	67
7.2	Mémoire disponible et FPGA	69
7.3	Réduction des coûts	71
8	CONCLUSION	73
8.1	Sommaire	74
8.2	Contributions originales	75
8.3	Perspectives	76
	LISTE DES RÉFÉRENCES	79

LISTE DES FIGURES

2.1	Coefficients d'absorption de l'eau et de l'hémoglobine.	8
2.2	Régime de transport de la lumière en milieu diffusant.	9
2.3	Type d'imagerie en tomographie optique diffuse.	11
2.4	Méthodes d'illumination en TOD.	14
2.5	Régimes d'opération en TOD.	17
2.6	Dispersion intermodale dans la fibre optique.	19
3.1	Fonctionnement du tube photomultiplicateur.	24
3.2	Efficacité de détection des PAMP.	26
3.3	Principe de fonctionnement du TPM hybride.	27
3.4	Système CPUCT - SPC-134.	30
5.1	Multi-view time-domain non-contact DOT scanner.	42
5.2	Measurement and calibration of system delays.	46
5.3	Photograph of the TCSPC system.	47
5.4	High-level architecture of the TCSPC system.	48
5.5	Architecture of the leading-edge discriminator daughterboard.	48
5.6	Architecture of the motherboard input module.	49
5.7	Architecture of the TDC readout module.	50
5.8	Nonlinearity evaluation setup.	51
5.9	Time measurement accuracy and delay line jitter evaluation setup.	53
5.10	TD-DOT measurement setup.	54
5.11	Differential nonlinearity (DNL) of the TCSPC system.	55
5.12	Integral nonlinearity (INL) of the TCSPC system.	55
5.13	Time measurement accuracy of the TCSPC system.	56
5.14	Programmable delay line time measurement accuracy.	57
5.15	Measured IRF before system delay calibration.	57
5.16	Measured IRF after system delay calibration.	58
5.17	Time-of-flight measurement using a phantom.	58
6.1	Effet de la dérive du générateur de délai sur la précision temporelle	62
6.2	Système de refroidissement du THS-788.	63
6.3	Seuil optimal de détection.	65
6.4	Estimation de l'ajustement fin sur la calibration.	66

LISTE DES TABLEAUX

3.1	Caractéristiques des modules de détection à TPM.	28
3.2	Caractéristiques des modules de détection à PAMP.	28
3.3	Caractéristiques des systèmes CPUCT.	30
3.4	Caractéristiques des circuits intégrés de CTN.	31
3.5	Caractéristiques des CTN sur FPGA.	32
5.1	Design Requirements for the TCSPC System.	44
5.2	Performance Comparison of TCSPC Systems.	59

LISTE DES ACRONYMES

Les acronymes francophones sont utilisés dans ce document. Pour simplifier la compréhension du lecteur, une table de correspondance français/anglais est fournie.

Acronyme français	Définition française	Définition anglaise	Acronyme anglais
BMS	Bit le moins significatif	<i>Least-Significant Bit</i>	<i>LSB</i>
BVD	Boucle à verrouillage de délai	<i>Delay-Locked Loop</i>	<i>DLL</i>
CAN	Convertisseur analogique-numérique	<i>Analog-to-Digital Converter</i>	<i>ADC</i>
CI	Circuit imprimé	<i>Printed Circuit Board</i>	<i>PCB</i>
CIAS	Circuit intégré à application spécifique	<i>Application-Specific Integrated Circuit</i>	<i>ASIC</i>
CNA	Convertisseur numérique-analogique	<i>Digital-to-Analog Converter</i>	<i>DAC</i>
CPUCT	Comptage de photons uniques corrélé en temps	<i>Time-Correlated Single Photon Counting</i>	<i>TCSPC</i>
CTA	Convertisseur temps-amplitude	<i>Time-to-Amplitude Converter</i>	<i>TAC</i>
CTN	Convertisseur temps-numérique	<i>Time-to-Digital Converter</i>	<i>TDC</i>
DAQ	Acquisition de données	<i>Data Acquisition</i>	<i>DAQ</i>
DFC	Discriminateur à fraction constante	<i>Constant Fraction Discriminator</i>	<i>CFD</i>
DFI	Discriminateur de front d'impulsion	<i>Leading Edge Discriminator</i>	<i>LED</i>
DTT	Distribution du temps de transit	<i>Transit Time Spread</i>	<i>TTS</i>
FDTF	Fonction de distribution temporelle des photons	<i>Time Point Spread Function</i>	<i>TPSF</i>
IIM	Interface indépendante du média	<i>Media-Independent Interface</i>	<i>MII</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>	<i>MRI</i>
LMH	Largeur à mi-hauteur	<i>Full-Width Half-Maximum</i>	<i>FWHM</i>
MPLP	Matrice de portes logiques programmables	<i>Field-Programmable Gate Array</i>	<i>FPGA</i>
MTVF	Microscopie en temps de vie de fluorescence	<i>Fluorescence Lifetime Imaging</i>	<i>FLIM</i>
MVD	Mémoire vive dynamique	<i>Dynamic Random Access Memory</i>	<i>DRAM</i>
NLD	Non-linéarité différentielle	<i>Differential Nonlinearity</i>	<i>DNL</i>
NLI	Non-linéarité intégrale	<i>Integral Nonlinearity</i>	<i>INL</i>
PAMP	Photodiode à avalanche monophotonique	<i>Single-Photon Avalanche Photodiode</i>	<i>SPAD</i>
PDA	Photodiode à avalanche	<i>Avalanche Photodiode</i>	<i>APD</i>
PIR	Proche infrarouge	<i>Near Infrared</i>	<i>NIR</i>
PIS	Port d'interface série	<i>Serial Port Interface</i>	<i>SPI</i>
RCB	Rapport contraste sur bruit	<i>Contrast-to-Noise Ratio</i>	<i>CNR</i>
RF	Radiofréquence	<i>Radio frequency</i>	<i>RF</i>
RII	Réponse impulsionnelle de l'instrument	<i>Instrument Response Function</i>	<i>IRF</i>
RIS	Réponse impulsionnelle du système	<i>Point Spread Function</i>	<i>PSF</i>
SDBT	Signal différentiel basse tension	<i>Low Voltage Differential Signal</i>	<i>LVDS</i>
TDM	Tomodensitométrie	<i>Computed Tomography</i>	<i>CT</i>
TEMP	Tomographie par émission monophotonique	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>	<i>SPECT</i>
TEP	Tomographie d'émission par positrons	<i>Positron Emission Tomography</i>	<i>PET</i>
TOD	Tomographie optique diffuse	<i>Diffuse Optical Tomography</i>	<i>DOT</i>
TODF	Tomographie optique diffuse par fluorescence	<i>Fluorescence Diffuse Optical Tomography</i>	<i>FDOT</i>
TOD-DF	Tomographie optique diffuse à mesure dans le domaine fréquentiel	<i>Frequency-Domain Diffuse Optical Tomography</i>	<i>FD-DOT</i>
TOD-DT	Tomographie optique diffuse à mesure dans le domaine temporel	<i>Time-Domain Diffuse Optical Tomography</i>	<i>TD-DOT</i>
TOD-RC	Tomographie optique diffuse à mesure en régime continu	<i>Continuous-wave Diffuse Optical Tomography</i>	<i>CW-DOT</i>
TPM	Tube photomultiplicateur	<i>Photomultiplier Tube</i>	<i>PMT</i>
TPM-PMC	Tube photomultiplicateur à plaque à microcanaux	<i>Microchannel Plate Photomultiplier Tube</i>	<i>MCP-PMT</i>
ULA	Unité de logique et d'arithmétique	<i>Arithmetic Logic Unit</i>	<i>ALU</i>

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1 Mise en contexte et applications

Depuis l'invention de la microscopie au seizième siècle, notre compréhension des organismes vivants s'améliore constamment. Désormais armés de la séquence complète du génome humain, les chercheurs en sciences de la vie portent leurs efforts vers la compréhension des métabolismes et des fonctions des organismes de même que sur les processus biologiques entre les différentes molécules (processus biomoléculaire). L'un des plus importants outils de ces chercheurs est l'imagerie moléculaire, définie comme étant la représentation visuelle, la caractérisation et la quantification des processus biologiques se déroulant à l'échelle cellulaire et intracellulaire au sein d'un organisme vivant [Massoud et Gambhir, 2003]. Plusieurs méthodes d'imagerie moléculaires sont aujourd'hui utilisées, autant pour des applications de recherche préclinique que pour des applications de diagnostic clinique. Parmi les plus connues se trouvent la tomographie d'émission par positrons (TEP), la tomographie d'émission monophotonique (TEMP), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie optique diffuse (TOD). Ce dernier type d'imagerie est le sujet d'intérêt des travaux présentés dans ce mémoire.

La TOD permet de nombreuses applications cliniques et précliniques. D'abord, celle-ci trouve son utilité en oncologie pour le diagnostic et l'étude du cancer du sein par mammographie optique. À ce jour, la tomodensitométrie (TDM) et l'IRM sont les méthodes couramment utilisées dans le dépistage de ce type de cancer. En plus de permettre la détection et la localisation, la mammographie optique permet l'étude de façon non effractive de la vascularisation des tissus tumoraux et permet d'en extraire le volume et les mouvements sanguins, de même que le taux de saturation en oxygène de l'hémoglobine [Boas *et al.*, 2001]. De plus, bien que certaines tumeurs bénignes n'aient pas encore affecté la structure anatomique du tissu et sont donc impossibles à localiser par les méthodes d'imagerie conventionnelles, l'imagerie TOD permet de détecter ces tumeurs grâce à l'accélération du métabolisme des cellules cancéreuses [Gibson *et al.*, 2005; Rice et Quinn, 2002]. Ceci permettrait donc un diagnostic plus précoce dans l'évolution de la maladie. Finalement, étant donné l'absence de radiation ionisante, il n'y a aucun danger à effectuer des examens plus fréquents ni de plus longues durées.

La TOD est aussi utilisée pour effectuer l'imagerie des fonctions cérébrales, aussi nommée topographie du cerveau. Entre autres, la TOD permet de mesurer simultanément les concentrations d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine en plus de fournir l'information sur le volume sanguin présent dans le tissu (utile pour la détection non effractive d'hémorragies cérébrales). De plus, puisque les systèmes d'acquisition TOD sont plutôt silencieux (comparativement aux systèmes d'IRM et de TDM), il est possible d'effectuer des études des fonctions cérébrales liées à la parole, à l'ouïe ou encore du stress causé par divers traumatismes [Gibson *et al.*, 2005]. De surcroît, l'une des applications les plus prometteuses de la TOD est l'imagerie sur petits animaux. Les spécimens comme les rats et les souris, dont le corps fait quelques centimètres d'épaisseur, sont des sujets parfaits pour la TOD en raison de la nature peu énergétique des photons visibles et proche infrarouge (PIR). De plus, la création de modèles transgéniques valides pour différentes maladies humaines sur petits animaux [Hielscher, 2005] a permis de nombreuses recherches précliniques pour de nouvelles méthodes de diagnostic et pour des traitements contre ces maladies. Qui plus est, la TOD ouvre les portes à l'utilisation *in vivo* d'une foule de traceurs fluorescents qui ont été développés pour la microscopie de fluorescence. Ces traceurs permettent de cibler différents organes spécifiquement en offrant un plus vaste éventail que ceux actuellement utilisés en TEMP et en TEP [Hyun *et al.*, 2015].

Ces différentes applications de la TOD justifient de nombreux travaux de recherche de la communauté scientifique portant sur le développement et l'amélioration des performances de l'imagerie TOD.

1.2 Problématique

Bien qu'elle soit prouvée faisable et utile pour l'acquisition d'images *in vivo*, la TOD est encore une modalité en développement, n'ayant pas encore atteint un niveau de maturité suffisant pour une utilisation pour des recherches précliniques à large échelle ou pour le diagnostic clinique [Leblond *et al.*, 2010]. La communauté scientifique travaille activement à l'amélioration de l'instrumentation nécessaire à l'acquisition en TOD de manière à permettre un déploiement dans les centres de recherche préclinique le plus rapidement possible. De nombreux scanners commerciaux sont déjà disponibles sur le marché. Ceux-ci permettent d'effectuer différents tests à petite échelle, mais leurs fonctionnalités sont restreintes en raison du grand nombre de défis techniques à relever.

Le laboratoire TomOptUS existe depuis plusieurs années à l'Université de Sherbrooke. Ses travaux portent sur le développement de systèmes TOD à mesures dans le domaine temporel (TOD-DT) pour une utilisation préclinique sur petits animaux. Un premier scanner

à angles de vue multiples a été développé au cours des dernières années [Lapointe *et al.*, 2012]. Ce prototype a permis au groupe de développer les algorithmes de reconstruction nécessaires pour l'obtention d'images à partir de l'information du temps de vol, en plus de prouver la faisabilité et les possibilités de la TOD-DT. Les différents tests ont été effectués avec des mires (ou « fantômes » - objets synthétiques mimant les propriétés optiques des tissus biologiques dans lesquels on peut insérer des inclusions fluorescentes et de contraste en absorption et en diffusion). Le prototype n'est toutefois pas adéquat pour une situation d'utilisation réelle avec de vrais animaux, la raison principale étant que l'acquisition nécessite plus d'une heure. Il devient alors impossible de maintenir un petit animal sous anesthésie générale pendant un temps aussi long sans mettre sa vie en danger.

Il faut donc diminuer le temps d'acquisition d'un facteur significatif pour permettre l'imagerie *in vivo*. Pour un système TOD-DT, comme celui développé au laboratoire TomOptUS, l'amélioration de la sensibilité et la réduction du temps d'acquisition passent principalement par l'augmentation du nombre de canaux de détection autour de l'animal. Le prototype actuel à 14 canaux utilise un système d'acquisition de très haute performance, dont les éléments ont été conçus pour la microscopie en temps de vie de fluorescence (MTVF adapté de l'anglais FLIM - *Fluorescence lifetime imaging*). Ce système de comptage de photons uniques corrélé en temps (CPUCT adapté de l'anglais *Time-Correlated Single-Photon Counting - TCSPC*) n'est toutefois pas adéquat pour une intégration à large échelle, et son coût est faramineux (plus de 10 000 \$ par canal de détection). Le présent travail s'attaque à ces problèmes en proposant un nouveau système CPUCT à faible coût répondant spécifiquement aux besoins de la TOD-DT.

1.3 Définition et objectifs du projet de recherche

Pour obvier aux problèmes mentionnés à la section précédente, il faut donc concevoir un nouveau système d'acquisition pour le scanner TOD-DT visant à réduire le temps d'acquisition par l'augmentation du nombre de canaux dans le scanner. Il convient donc de poser la question de recherche suivante :

Comment concevoir un système de CPUCT complet à faible coût répondant aux besoins de la TOD-DT à canaux multiples ?

L'objectif principal du projet est donc de concevoir un module de comptage de photons corrélés en temps à plusieurs canaux qui permettra d'intégrer un plus grand nombre de détecteurs de l'anneau du scanner et permettre des possibilités d'expansions futures. S'ensuivent les objectifs spécifiques, soit 1) faire l'intégration d'un circuit de conversion temps-

numérique, 2) concevoir l'interface des photodétecteurs, 3) faire le traitement numérique pour obtenir et transmettre les données à l'utilisateur, 4) développer une architecture permettant l'intégration de plus de 64 canaux dans un anneau de détection et 5) concevoir une méthode de calibration adaptée à la TOD-DT et réglable par ordinateur.

1.4 Contributions originales

Les travaux liés au projet de recherche présenté dans ce mémoire ont mené à diverses contributions originales. La contribution principale de ce projet de recherche est sans aucun doute la réalisation d'un système de CPUCT à très faible coût dédié à la tomographie optique diffuse. Contrairement aux systèmes CPUCT commerciaux qui utilisent des circuits intégrés à application spécifique (adapté de l'anglais ASIC - *Application specific integrated circuit*), le système présenté utilise uniquement des composants électroniques disponibles dans le commerce. Cette méthode permet de réduire de plus d'un ordre de grandeur le prix par canal du système d'acquisition. Les travaux présentés ont aussi été réalisés spécifiquement pour supporter l'intégration à grande échelle d'un nombre élevé de canaux de détection, un avantage considérable par rapport aux systèmes commerciaux qui ont été développés pour la MTVF. Le système innove par une méthode de calibration entièrement programmable permettant de réduire significativement la complexité d'intégration d'un système TOD-DT à canaux multiple. À ce jour, aucun système de CPUCT commercial ne propose de méthode de calibration permettant d'ajuster le signal mesuré à la plage dynamique du convertisseur. Cette calibration, qui requérait un ajustement manuel des longueurs de câbles du système, est donc remplacée par une calibration programmable à partir du logiciel de contrôle du scanner.

1.5 Plan du document

La première partie du présent mémoire décrit l'état de l'art en deux chapitres distincts. D'abord, le chapitre 2 expose le cadre de référence, la tomographie optique diffuse, et les différents éléments qui contribuent à l'évaluation des performances d'un système d'acquisition pour la TOD. Par la suite, le chapitre 3 expose les différents éléments technologiques qui permettent de concevoir un système d'acquisition de données en TOD et leur contribution aux critères de performance.

À partir de cet état de l'art, les détails de la conception du système de CPUCT sont présentés à travers un article scientifique publié dans *IEEE Instrumentation and Measurement*. Avant toute chose, le chapitre 4 établit le bilan des éléments d'importance qui ont

été exposés et fait un retour sur la question de recherche. L'article, présenté au chapitre 5, détaille ensuite les motivations, les choix technologiques, l'architecture et les performances du système de CPUCT. Des éléments complémentaires à l'article sont par la suite énoncés au chapitre 6, exposant divers points qui n'y pas été discutés. S'ensuit une courte discussion au chapitre 7 qui dépeint les problèmes rencontrés et apporte divers éléments de solution à ces problèmes. Finalement, le chapitre 8 présente une synthèse des réalisations et des contributions originales des travaux présentés, de même qu'un survol des perspectives pour des travaux à court, moyen et long terme.

CHAPITRE 2

TOMOGRAPHIE OPTIQUE DIFFUSE

Les applications décrites au chapitre précédent montrent que la TOD est un outil qui pourrait s'avérer très utile pour le diagnostic de diverses maladies. Plusieurs systèmes commerciaux ou prototypes provenant de groupes de recherche universitaires sont déjà disponibles et permettent de faire l'acquisition de données TOD. Après un bref résumé sur les principes de base de la transmission de la lumière dans un tissu biologique et sur les types d'imagerie en TOD, la présente section fait état des critères de performance des scanners TOD pour ensuite évaluer les différentes caractéristiques qui ont un impact sur ces critères.

2.1 Absorption et diffusion de la lumière

La tomographie optique diffuse est basée sur l'injection lumineuse dans un sujet et sur la captation de la lumière autour de ce même sujet après qu'elle se soit propagée de façon diffuse dans ce dernier. Les photons ainsi captés contiennent de l'information permettant la reconstruction d'une cartographie des coefficients de diffusion et d'absorption à l'intérieur du sujet.

La TOD est possible en raison d'une caractéristique importante des tissus biologiques : ceux-ci laissent pénétrer la lumière rouge et PIR jusqu'à plusieurs centimètres de profondeur, permettant de capter des signaux optiques mesurables avec les détecteurs actuels. En effet, les trois principaux absorbants de la lumière dans les tissus biologiques sont l'eau, l'hémoglobine et la mélanine (i.e. la pigmentation de la peau) [Boffety, 2010; Wang et Wu, 2007]. La figure 2.1 présente le coefficient d'absorption de la lumière en fonction de la longueur d'onde [Mahmood, 2004]. Cette caractéristique permet une fenêtre spectrale (aussi nommée *fenêtre thérapeutique*) relativement large, de 600 nm à 800 nm, dans laquelle l'absorption est moindre et où il est possible de distinguer l'oxyhémoglobine, la désoxyhémoglobine et l'eau par leur coefficient d'absorption [Boas *et al.*, 2001]. Pour des applications ne nécessitant aucune distinction entre les deux types d'hémoglobine, la fenêtre spectrale peut aussi s'étendre légèrement au delà de 900 nm.

L'absorption n'est toutefois pas la seule interaction de la lumière rouge ou PIR avec les tissus biologiques. Étant donné leur faible énergie (par rapport aux rayons X ou aux rayons

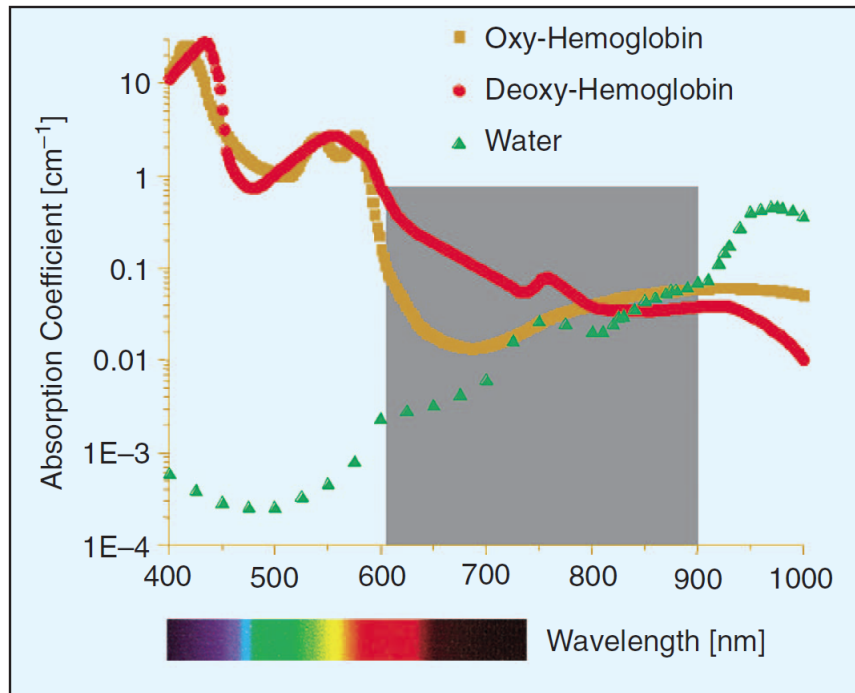


Figure 2.1 Coefficient d'absorption de l'eau, de l'oxyhémoglobine et de la désoxyhémoglobine en fonction de la longueur d'onde de la lumière injectée. La fenêtre spectrale identifiée par la zone grise, où l'absorption est moindre, est appelée fenêtre thérapeutique [Mahmood, 2004].

gamma), les photons PIR sont sujets au phénomène de diffusion. La diffusion dans un milieu biologique survient lorsque les photons changent de région à l'intérieur des cellules du tissu [Wang et Wu, 2007]. L'indice de réfraction de chacun des milieux étant différent, les photons sont ainsi déviés de leur trajectoire initiale selon une probabilité d'interaction par unité de longueur dénommée coefficient de diffusion. Les tissus biologiques constituent en fait des milieux turbides qui diffusent fortement la lumière. Les photons ayant traversé le sujet sont typiquement classés en trois catégories tel qu'illustré à la figure 2.2 : 1) les photons balistiques n'ayant pas subi de changement de direction, 2) les photons serpenteux qui subissent divers événements de diffusion, mais dont la trajectoire demeure au voisinage de la trajectoire balistique et 3) les photons diffus, qui auront perdu toute information sur leur direction, phase et amplitude initiales. La TOD requiert donc le développement d'algorithmes de reconstruction très complexes nécessitant l'inversion d'équations de propagation de la lumière dans un milieu absorbant et diffusant pour en déterminer les coefficients d'absorption et de diffusion et leurs variations spatiales, ou pour déterminer la concentration et le temps de vie d'un traceur fluorescent.

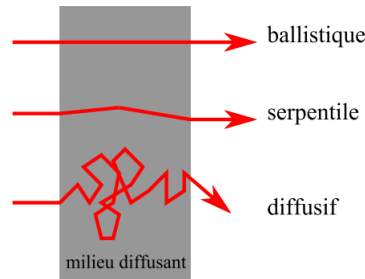


Figure 2.2 Régime de transport de la lumière en milieu diffusant [Boffety, 2010].

2.2 Types d'imagerie en TOD

En imagerie optique, la conception de systèmes d'acquisition permet de nombreux degrés de liberté et un très large éventail d'applications. Les paramètres pouvant faire varier l'utilité d'un système TOD sont, entre autres, l'utilisation ou non d'un traceur fluorescent, la longueur d'onde d'illumination, la longueur d'onde d'excitation et d'émission du traceur ou encore le temps de vie de fluorescence. Ces paramètres permettent d'obtenir les trois types d'imageries distincts (possédant aussi plusieurs variantes) décrits dans ce qui suit.

2.2.1 Imagerie intrinsèque

La TOD peut être effectuée sous différentes modalités pour des applications variées. Tout d'abord, l'imagerie intrinsèque par TOD permet d'obtenir la cartographie des coefficients de diffusion et d'absorption des tissus intérieurs d'un sujet [Boas *et al.*, 2001]. Ainsi, tel que mentionné précédemment, le taux d'absorption varie en fonction de la concentration d'hémoglobine (et par le fait même selon son taux d'oxygénation). Au niveau du système d'acquisition de données, le principe de l'imagerie TOD intrinsèque est très simple. Le sujet est illuminé à une longueur d'onde PIR précise. Cette lumière injectée se propage dans le sujet de façon diffuse et ressort ultimement de tous les côtés et avec diverses intensités (figure 2.3a). Les détecteurs du système TOD captent la lumière, qui peut être préalablement filtrée à la même longueur d'onde que l'injection afin de diminuer le bruit ambiant, et les mesures recueillies permettent de reconstruire une image. L'imagerie intrinsèque est notamment utile pour la détection des tumeurs étant donné leur grande vascularisation. L'imagerie intrinsèque est aussi exploitée pour imager l'activité cérébrale. Ceci repose sur le fait que l'oxygénation de différentes zones cérébrales change en fonction de la tâche effectuée par un sujet. Ces variations d'oxygénation résultent du fait qu'un neurone consomme plus d'oxygène lorsqu'il est sollicité que lorsqu'il est au repos.

2.2.2 Imagerie de fluorescence

Bien que très utile en mammographie optique ou en oxymétrie sanguine, la TOD conventionnelle ne permet pas d'obtenir d'information sur des processus biomoléculaires se déroulant dans un corps. La TOD de fluorescence induite par laser (TODF) permet d'obtenir cette information. Ce type d'imagerie est déjà très utilisé à l'échelle macroscopique et microscopique, ce qui a favorisé le développement d'une multitude de traceurs. La TODF consiste d'abord en l'injection d'un traceur fluorescent à l'intérieur du sujet. Ce traceur peut avoir plusieurs utilités précises, comme cibler l'expression de gènes, l'étude des interactions protéine-protéine ou encore l'étude des fonctions de protéines [Ntziachristos, 2006]. Lorsqu'ils sont excités par la source lumineuse, les molécules du traceur absorberont l'énergie lumineuse pour ensuite la réémettre de nouveau à une longueur d'onde différente, soit la longueur d'onde de fluorescence (figure 2.3b). La lumière se dirigeant vers les détecteurs sera alors fortement filtrée pour éliminer (autant que possible) la longueur d'onde d'émission et ne laisser passer que la longueur d'onde de fluorescence.

Le traceur fluorescent a beaucoup d'importance en TODF puisqu'il permet de cibler spécifiquement un organe ou encore la manifestation d'une pathologie. L'information de localisation n'est toutefois pas toujours suffisante. L'imagerie par temps de vie de fluorescence permet d'ajouter une dimension à l'image, afin d'obtenir des informations sur les changements dans l'activité métabolique du sujet. Dans le processus de métabolisation du traceur fluorescent, différents changements peuvent influencer ses propriétés. Plus particulièrement, le temps de vie de fluorescence varie selon la nature de l'environnement dans lequel se trouve le traceur [Becker, 2012]. Cette méthode est très utilisée en microscopie par temps de vie de fluorescence et permet d'identifier des changements dans les propriétés biochimiques du milieu. Il est à noter que l'imagerie par temps de vie de fluorescence peut être mesurée uniquement avec un système à mesure dans le domaine temporel. Les systèmes à régime continu ne peuvent réaliser ce type d'imagerie et, dans le cas des systèmes à mesures dans le domaine fréquentiel, la mesure est moins directe.

2.2.3 Bioluminescence et chimioluminescence

La bioluminescence est similaire à la fluorescence, à l'exception que le traceur n'a pas besoin d'excitation lumineuse pour émettre de la lumière (figure 2.3c). Ainsi, l'excitation peut être chimique (chimioluminescence) ou encore le fruit d'une réaction enzymatique (bioluminescence) [Boffety, 2010] à la manière d'une luciole. En bioluminescence/chimioluminescence, l'intensité de la lumière émise est beaucoup plus faible qu'en imagerie par fluorescence induite par laser, nécessitant des systèmes extrêmement sensibles. En outre, la lumière

émise est en régime continu et il n’y a pas avantage dans ce cas à utiliser un système à mesures dans le domaine temporel.

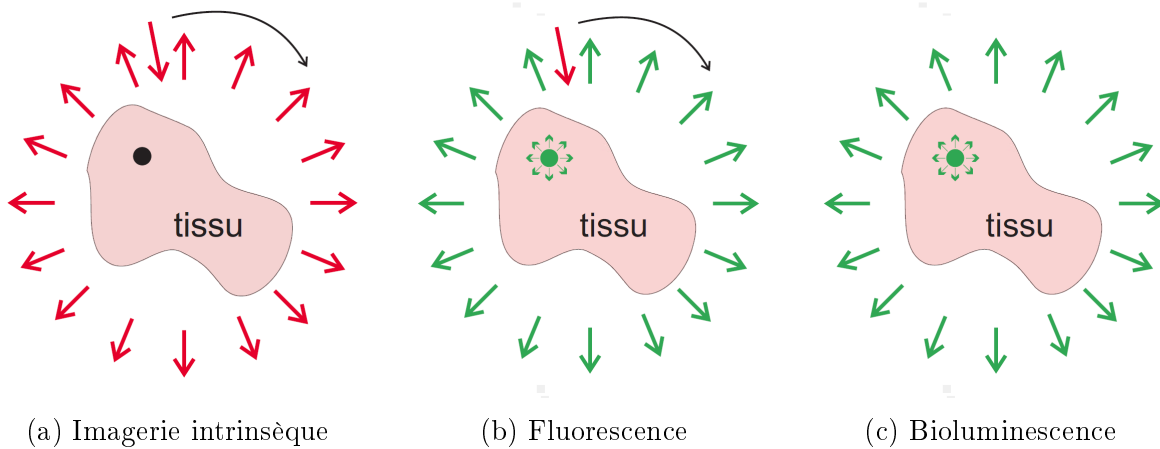


Figure 2.3 Type d'imagerie en tomographie optique diffuse. En imagerie intrinsèque (a), la détection est faite à la même longueur d'onde que le laser. En imagerie par fluorescence induite par laser (b), la détection est faite à la longueur d'onde de fluorescence. En imagerie de bioluminescence/chimioluminescence (c), l'excitation des molécules fluorescentes est chimique ou enzymatique et ne nécessite pas d'illumination. Adapté de [Robichaud, 2007].

Tous ces types d'imagerie en TOD possèdent leurs avantages propres, que ce soit au niveau de la simplicité du système, de la disponibilité des traceurs ou de la diversité des études possibles avec le système d'acquisition. Étant donné la détection à des longueurs d'onde différentes, il est possible d'effectuer l'acquisition simultanément en TOD et en TODF [Lapointe *et al.*, 2012], en utilisant des filtres optiques appropriés et en dédiant une partie des détecteurs à l'une et à l'autre. Le projet de recherche propose le développement d'un scanner permettant **l'acquisition TOD et TODF simultanée**, en plus de la possibilité d'effectuer de l'imagerie en bioluminescence séparément en utilisant le taux de comptage des photons.

2.3 Critères de performance des scanners TOD

La plupart des méthodes d'imagerie médicale sont soumises à des normes très précises de critères de performance (par exemple, la norme NEMA NU 4-2008 est utilisée pour la mesure des performances des scanners TEP précliniques pour petits animaux). La TOD, étant encore une méthode émergente, n'est pas encore soumise à de telles normes. Il est donc important d'identifier les différents critères à prendre en compte dans l'évaluation des performances d'un scanner TOD.

2.3.1 Résolution spatiale

La résolution spatiale est l'un des critères les plus critiques en TOD, et l'un des plus difficile à améliorer. La résolution spatiale peut être calculée à partir d'une acquisition d'un point à haut contraste (on considère comme ponctuel un objet dont la taille est définitivement sous la résolution spatiale, à partir d'une évaluation approximative préliminaire). Lors de l'acquisition, la réponse du système à ce point sera présentée comme une distribution gaussienne, fruit de la combinaison des distributions statistiques de chacun des processus de l'acquisition. La résolution spatiale est ainsi obtenue par la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) sur la réponse du système (aussi dénommé PSF de l'anglais *Point Spread Function*).

En raison de la propagation diffuse de la lumière dans les tissus biologiques, la résolution spatiale des différents systèmes pour l'imagerie préclinique sur petits animaux est actuellement limitée à 1 à 3 mm [Lapointe *et al.*, 2012]. Cette résolution est comparable à celle des systèmes d'imagerie TEP, la modalité la plus performante pour l'imagerie moléculaire à ce jour, dont les scanners précliniques ont une résolution spatiale maximale entre 0.85 et 2.29 mm [Fontaine *et al.*, 2016; Goertzen *et al.*, 2012; Nagy *et al.*, 2013]). De nombreux facteurs influencent directement la résolution spatiale en TOD, dont la résolution intrinsèque du détecteur, la profondeur de l'inclusion à mesurer, la taille du détecteur, la taille de la zone illuminée et la résolution en temps (uniquement pour les systèmes TOD-DT). Les impacts des différents choix de conception sur la résolution spatiale sont définis plus bas dans leur section respective.

2.3.2 Sensibilité intrinsèque

Un autre critère très important dans tous les domaines d'imagerie moléculaire est la sensibilité intrinsèque du système (que l'on dénotera *sensibilité* dans le reste du présent document). La sensibilité pour la TOD se définit comme la quantité de lumière captée et interprétée par le système par rapport à la quantité de lumière émise par le sujet (que ce soit par injection lumineuse, fluorescence ou bioluminescence). La sensibilité a un impact direct sur la quantité de lumière à injecter (puissance du laser), la capacité à détecter un fluorophore en très faible quantité et particulièrement sur le temps d'acquisition. De plus, divers procédés biologiques nécessitent l'acquisition de multiples images successives pour en observer l'évolution temporelle. Un temps d'acquisition court signifie une utilisation plus rapide permettant des études à large et à très large échelle, sur un plus grand nombre de sujets. Pour ces raisons, il est nécessaire d'augmenter la sensibilité des systèmes TOD afin d'en diminuer le temps d'acquisition.

La sensibilité d'un système prend en compte plusieurs paramètres. D'abord, la proportion de la surface photosensible autour du sujet (par rapport à la surface d'une sphère entière), mieux connue sous le nom d'angle solide ou d'efficacité géométrique, est le facteur ayant le plus d'influence sur la sensibilité. Dans le cas idéal, la zone photosensible couvrirait une sphère complète englobant le sujet à imager. De plus, l'efficacité de détection intrinsèque du photodétecteur joue un rôle important, favorisant la conversion des photons en électrons. Il est à noter que l'efficacité de détection est également fonction de la longueur d'onde de la lumière captée, rendant certaines émissions plus difficiles à détecter. Finalement, la sensibilité d'un système est largement réduite par la présence de temps morts, ceux-ci pouvant être bloquants ou non-bloquants. Les temps morts entraînent la perte des événements qui surviennent durant ceux-ci. Tous ces facteurs doivent être pris en compte lors de l'analyse des différentes topologies de systèmes d'acquisition TOD.

2.3.3 Coût

Le coût de fabrication n'est pas proprement dit un critère de performance d'un système d'acquisition de donnée en imagerie médicale, mais plutôt un critère de viabilité et d'accessibilité du projet. Les systèmes TOD commerciaux actuels ont l'avantage d'être très peu coûteux par rapport aux autres scanners pour l'imagerie TEP, TEMP ou IRM. Ils ne nécessitent d'ailleurs aucune infrastructure particulière (par rapport à la TEP et la TEMP qui requièrent la proximité d'unités de production de sources radioactives) ce qui diminue aussi leur coût d'installation. Toutefois, toute augmentation des critères de performance ci-haut entrainera généralement une hausse des coûts du système. Il est donc essentiel, dans le présent projet, de déterminer les bons compromis relativement aux gains de performance et à l'augmentation des coûts.

2.4 Géométries d'acquisition

En imagerie optique, il existe trois types de géométries d'acquisition : la transillumination, la rétrodiffusion et l'acquisition complète (tout autour du sujet). Toutes ces méthodes permettent d'obtenir des images comportant des informations particulières et permettent d'obtenir des performances très différentes. À la lumière de plusieurs travaux existants [Bérubé-Lauzière et Robichaud, 2007; Pichette *et al.*, 2009; Pogue *et al.*, 1999], les cas d'illumination/détection linéaire (figure 2.4a-c) ont été éliminés au préalable en raison de leur difficulté à détecter précisément les zones incluses profondément. Seuls les cas circulaires sont analysés.

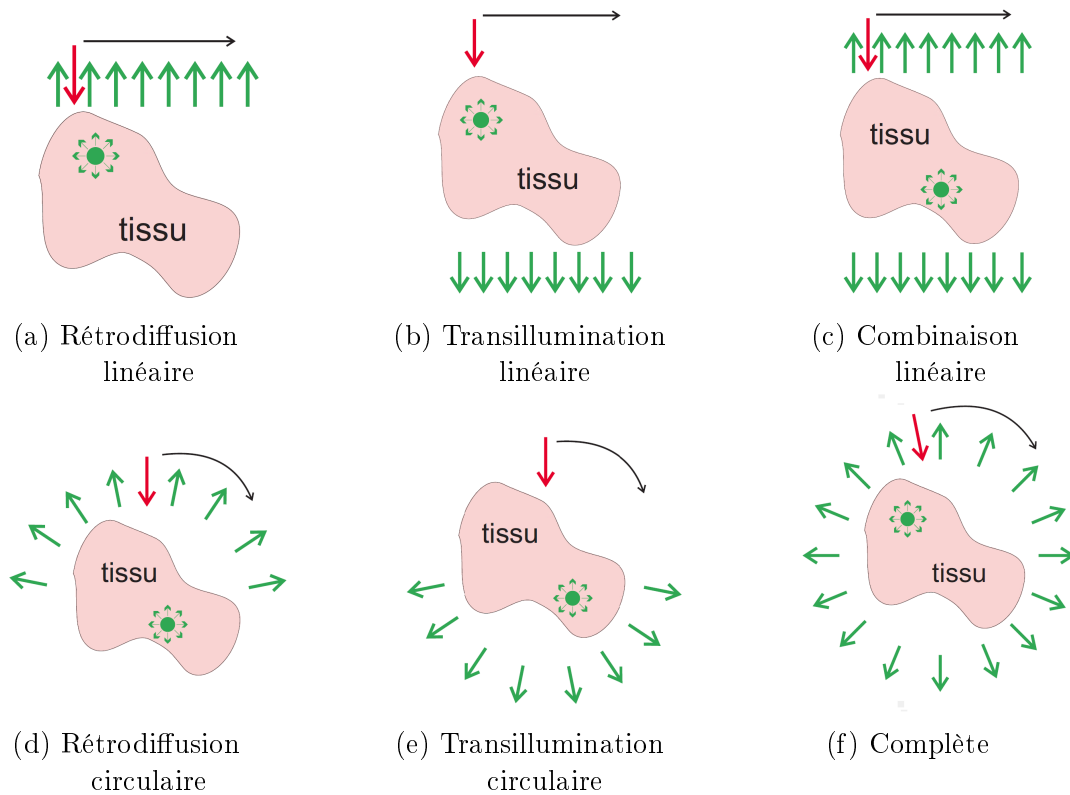


Figure 2.4 Méthode d'illumination en TOD [Robichaud, 2007].

2.4.1 Rétrodiffusion

La rétrodiffusion consiste à illuminer le sujet du même côté où sont situés les détecteurs (figure 2.4d). Les photons injectés pénétreront ainsi à l'intérieur du tissu et seront absorbés et diffusés. Les photons diffus pourront ressortir et être captés par les détecteurs, permettant d'obtenir une image représentant une certaine couche sous la surface du sujet [Lapointe, 2010; Robichaud, 2007]. La rétrodiffusion est très limitée en épaisseur. La précision de la localisation de même que l'intensité du signal de sortie diminuent avec la profondeur de l'agent fluorescent ou de la zone à détecter, dégradant ainsi la résolution spatiale. De plus, les zones tout juste sous la surface (sous-cutanées) auront tendance à être surestimées par rapport aux zones plus profondes [Pogue *et al.*, 1999]. La rétrodiffusion possède toutefois un avantage considérable : elle peut être effectuée avec une illumination complète directe, soit avec une simple diode électroluminescente à la longueur d'onde désirée. Ceci permet de réduire grandement les coûts d'un système de TOD en rétrodiffusion en plus de permettre une capture simultanée de toute l'image avec une caméra CCD favorisant l'acquisition d'une plus grande quantité d'images dans un délai plus court pour étudier l'évolution temporelle du sujet. Dans le cas de l'imagerie en fluorescence, les mesures en rétrodiffusion sont plus susceptibles à la contamination par la lumière d'excitation

étant donné qu'il est impossible d'obtenir des filtres optiques parfaits et que la lumière d'excitation est plusieurs ordres de grandeur plus intense que la lumière fluorescée.

2.4.2 Transillumination

La transillumination, consiste en l'injection du flux lumineux du côté opposé aux détecteurs (figure 2.4e). La lumière doit donc traverser le corps entier du sujet pour être détectée. Cette technique a pour avantage de permettre l'obtention d'information sur toute l'épaisseur du sujet [Ntziachristos, 2006]. L'information de la profondeur de la détection est néanmoins perdue, et deux points superposés apparaîtront comme un seul et unique point. L'image reconstruite est aussi sujette à une augmentation du bruit de fond en fonction l'épaisseur du sujet [Pogue *et al.*, 1999]. Étant donné que la lumière doit traverser le sujet en entier, soit parfois plus de 6 cm, il est préférable, voire nécessaire, d'utiliser une injection lumineuse focalisée par laser [Leblond *et al.*, 2010]. Ce mode d'opération nécessite donc l'acquisition d'une multitude d'ensembles de données pour chacun des points d'injection de la lumière (balayage), ce qui entraîne une augmentation du temps d'acquisition par rapport à l'illumination complète viable en rétrodiffusion. Lorsqu'elles sont utilisées séparément, les deux méthodes d'illumination présentées ont un avantage commun pour la réduction des coûts : la possibilité d'utiliser un détecteur CCD standard ou refroidi. Ce type de détecteur est relativement peu coûteux par rapport à la photodiode avalanche ou aux tubes photomultiplicateurs.

2.4.3 Acquisition complète

Aucune des méthodes d'illumination présentées précédemment n'est optimale au niveau de la résolution spatiale et de la qualité de l'image. Il est donc préférable d'acquérir simultanément en transillumination et en rétrodiffusion (figure 2.4f) pour obtenir le plus d'information possible dans le temps d'acquisition le plus faible. L'utilisation d'un anneau complet de détecteurs permet de faire l'acquisition de données tomographiques. L'acquisition sur 360° est aussi nécessaire pour la localisation précise des activités de fluorescence dans un petit animal [Bérubé-Lauzière et Robichaud, 2006; Lapointe *et al.*, 2012]. Ainsi, le projet de recherche présenté ici propose la conception des systèmes électroniques pour un système de TOD utilisant **rétrodiffusion et transillumination combinées en plus des mesures intermédiaires (sur le côté du sujet)** afin obtenir le plus d'information possible dans un temps d'acquisition court.

2.5 Régimes d'opération

Il existe trois types de systèmes d'acquisition pour la TOD : 1) les systèmes à régime continu (TOD-RC), 2) les systèmes à mesure dans le domaine fréquentiel (TOD-DF) et 3) les systèmes à mesure dans le domaine temporel (TOD-DT). Les trois systèmes comportent différents avantages et inconvénients au niveau des performances.

2.5.1 Système à régime continu

Les systèmes à régime continu sont les plus fréquemment utilisés en recherche clinique et préclinique puisque ceux-ci ont un rapport performance/coût plutôt élevé [Schmitz *et al.*, 2002]. Ce régime d'opération consiste en l'injection d'un signal lumineux d'intensité constante. La lumière diffuse et atténuée par l'absorption est ensuite captée par une matrice de détecteurs, tel qu'illustré à la figure 2.5a. Les systèmes à régime continu utilisent comme détecteur des matrices de photodiodes [Schmitz *et al.*, 2002] ou des caméras CCD [PerkinElmer, 2013]. Ces systèmes sont habituellement très peu coûteux et permettent d'obtenir une résolution spatiale suffisante pour identifier les anomalies. Leur haute sensibilité produit des acquisitions très rapides qui permettent d'étudier l'évolution des métabolismes et aussi de faire de l'imagerie en temps réel pour l'étude immédiate. La TOD-RC possède toutefois un défaut majeur : il est impossible de distinguer la diffusion de l'absorption en régime continu à l'aide d'une seule longueur d'onde [Arridge et Lionheart, 1998]. Ce problème peut être contourné par l'acquisition à de multiples longueurs d'onde, donc par l'utilisation de plusieurs sources lumineuses distinctes [PerkinElmer, 2013] ou encore d'une seule source de lumière blanche filtrée séquentiellement. La plupart des systèmes TOD-RC utilisent la rétrodiffusion ou la transillumination séparément en mode linéaire, les rendant beaucoup moins versatiles, mais encore une fois beaucoup moins coûteux.

2.5.2 Système à mesures dans le domaine temporel

Les systèmes à mesures dans le domaine temporel sont conçus pour extraire l'information contenue dans le temps de vol des photons pour reconstruire des images du sujet à l'étude. Ainsi, de très courtes impulsions laser (à l'échelle des picosecondes ou des femtosecondes) sont injectées dans le sujet. Les photons sont ensuite comptés en corrélation avec le signal provenant d'une photodiode ultrarapide directement couplée au laser pour faire l'acquisition de la fonction de distribution temporelle des photons (FDTP adapté de l'anglais *Time Point Spread Function - TPSF*) tel qu'illustré à la figure 2.5c. L'information acquise en régime temporel est beaucoup plus riche que celle obtenue dans les autres modes. Celle-ci n'a toutefois pas encore été exploitée à son plein potentiel [Lapointe *et al.*, 2012; Pineda

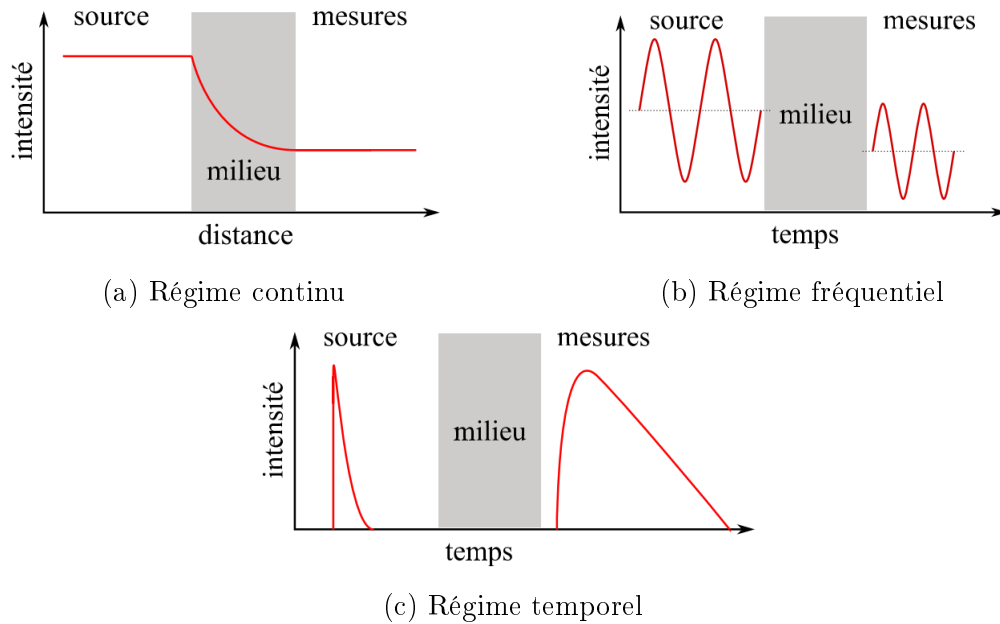


Figure 2.5 Régimes d'opération en TOD [Boffety, 2010].

et al., 2006], d'où l'intérêt de développer des systèmes TOD-DT à canaux multiples plus accessibles. La FDTP permet aussi d'extraire le temps de vie de fluorescence. L'étude *in vivo* du temps de vie n'est toutefois pas très répandue puisqu'il n'existe qu'un seul système commercial d'imagerie TOD-DT, soit celui de la compagnie ART [ART Advanced Research Technologies, 2009], qui a cessé ses opérations.

Au niveau des performances, la quantité d'information supplémentaire présente dans le temps de vol des photons et les FDTP devrait permettre à terme d'obtenir une meilleure résolution spatiale qu'avec les autres types de systèmes. Ce gain ne vient toutefois pas sans une diminution considérable de la sensibilité du système. Les systèmes TOD-DT actuels [ART Advanced Research Technologies, 2009; Lapointe *et al.*, 2012] offrent un nombre très limité de canaux de détection, voire un détecteur unique, dont la lumière provient d'un point focalisé sur le sujet. Cette méthode réduit grandement l'apport de lumière et nécessite donc un long temps d'acquisition. Cette opération complexifie aussi la mécanique du système en raison du balayage géométrique essentiel pour couvrir l'entièreté du sujet. À ce jour, les systèmes TOD-DT sont aussi beaucoup plus dispendieux que les systèmes d'autres modalités étant donné qu'ils nécessitent des lasers ultrarapides, des détecteurs monophotoniques en plus d'un système de comptage de photons corrélé en temps.

2.5.3 Système à mesures dans le domaine fréquentiel

Le dernier type de système utilise des mesures dans le domaine fréquentiel (TOD-DF) pour pouvoir estimer les coefficients d'absorption et de diffusion, de même que la concentration et le temps de vie d'un fluorophore (figure 2.5b). Ces systèmes permettent de recueillir sensiblement les mêmes informations que les systèmes à mesure dans le domaine temporel, puisque le résultat de leur acquisition est directement relié par la transformée de Fourier. Des systèmes complets ont été développés pour permettre l'acquisition de données directement dans le domaine fréquentiel, en utilisant des modulateurs et démodulateurs radiofréquences (RF) à quelques centaines de MHz sur le signal lumineux [Kepshire *et al.*, 2009]. Ces techniques permettent ainsi de s'affranchir des détecteurs monophotoniques très coûteux nécessaires pour la mesure dans le domaine temporel [Gibson *et al.*, 2005]. Les détecteurs les plus souvent utilisés dans les systèmes d'acquisition à régime fréquentiel sont les photodiodes avalanche, les tubes photomultiplicateurs ou les caméras CCD à gain modulé.

Les systèmes à mesure dans le domaine fréquentiel offrent d'excellentes performances au niveau de la résolution spatiale (par rapport au régime continu), mais les modulateurs et détecteurs optiques apportent une limitation fréquentielle au système, diminuant la quantité d'information recueillie par rapport au système TOD-DT. La TOD-DF utilise une modulation de quelques centaines de MHz, voire 1 GHz, tandis que la TOD-DT renferme l'information s'étendant à l'échelle des centaines de GHz (étant donné la largeur très étroite de l'impulsion laser). Le coût des détecteurs en TOD-DF est aussi beaucoup plus faible que ceux d'un système TOD-DT. Le système est toutefois moins sensible que les mesures dans le domaine temporel par comptage de photons, rendant l'imagerie de sujet épais (> 6 cm) plus difficile [Gibson *et al.*, 2005]. La TOD-DF est donc moins sensible que la TOD-DT, mais sa simplicité et son faible coût la rende utile et viable.

De ces trois régimes d'opération, le régime temporel fournit des données qui contiennent sans aucun doute le plus d'information, mais aucun système à ce jour ne permet de l'exploiter complètement. Avec les avancées technologiques en matière de détection monophotonique et en électronique ultra-rapide, il devient possible de concevoir des systèmes à régime temporel dont le coût est largement réduit et qui permettront de déterminer le vrai potentiel de la TOD-DT et de profiter du gain en résolution spatiale provenant de l'information du temps de vol. Le projet de recherche propose donc l'utilisation de **mesures dans le domaine temporel**.

2.6 Imagerie sans contact

Pour récupérer la lumière émanant du sujet et l'acheminer jusqu'aux détecteurs, un guide d'onde optique adéquat est nécessaire. Deux méthodes différentes sont utilisées à cette fin : 1) utilisation de fibres optiques dont l'extrémité est en contact direct avec l'animal ou avec un fluide d'adaptation d'indice de réfraction et 2) utilisation d'éléments optiques discrets pour relayer la lumière et la concentrer sur le détecteur.

En TOD, les algorithmes de reconstruction d'images nécessitent de connaître avec précision la forme du sujet à l'étude afin de pouvoir évaluer où se situent dans l'espace le changement du mode de propagation de la lumière (propagation diffuse vs propagation en ligne droite en espace libre) de même que le changement d'indice de réfraction qui a une influence sur les conditions aux frontières lorsqu'on modélise la propagation de la lumière. Les premiers systèmes TOD pour la mammographie optique compressaient la poitrine dans une forme de géométrie connue avant d'utiliser des fibres optiques en contact direct avec le sein [Colak *et al.*, 1999]. Ceci permettait donc de s'affranchir du problème géométrique [Lapointe *et al.*, 2012]. La fibre optique a toutefois un désavantage majeur pour les systèmes TOD-DT : elle crée une dispersion temporelle qui cause un accroissement indésirable de la largeur temporelle des signaux en raison des différents modes de propagation de la lumière dans son coeur [Iyer et Javed, 1983; Vivek et Raina, 1988] (figure 2.6). Cette dispersion a un impact majeur sur la résolution en temps du système, menant à une dégradation de la résolution spatiale. On peut en principe se débarrasser de cette dispersion de façon mathématique par déconvolution, mais cette opération mathématique, instable numériquement, est délicate à implanter. L'utilisation de fibres monomodes pourrait *a priori* permettre d'éliminer la dispersion intermodale. Ces fibres ont toutefois un coeur dont la taille est inférieure à $9\ \mu\text{m}$ réduisant significativement l'amplitude du signal pouvant être recueilli et dégradant à un niveau inutilisable le rapport signal sur bruit.

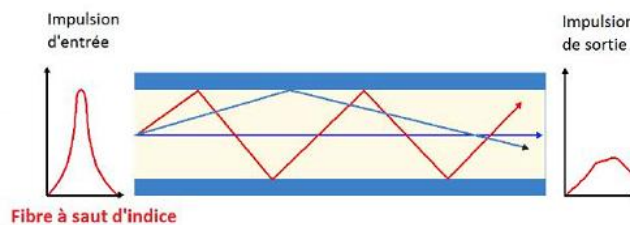


Figure 2.6 Dispersion intermodale dans la fibre optique multimode [Martinelli, 2010].

L'utilisation de lentilles discrètes permet d'éliminer facilement la dispersion intermodale, toutefois au détriment de la taille du système et d'une augmentation majeure de la com-

plexité. D’abord, il est nécessaire de connaître précisément la forme de sujet dans l’espace. Des systèmes de caméras stéréoscopiques [Lapointe *et al.*, 2012] ou encore de profilométrie laser peuvent être utilisés pour mesurer précisément la topographie externe du sujet et les données recueillies sont incluses dans l’algorithme de reconstruction d’image. Les systèmes optiques discrets nécessitent aussi une calibration soignée pour positionner les détecteurs exactement au point de focalisation de la lumière. Un mauvais alignement peut engendrer une perte majeure de sensibilité. Les lentilles discrètes sont toutefois la meilleure solution en ce qui a trait à la résolution spatiale, puisqu’elles ne contribuent pratiquement pas à l’étalement de la résolution en temps du système. Cette méthode offre aussi le plus de possibilités pour l’étude sur petits animaux puisque l’animal n’a pas à être plongé dans un liquide adaptateur d’indice de réfraction et de diffusion. L’imagerie sans contact est donc la solution permettant le plus de versatilité de même que la meilleure résolution spatiale (et temporelle) pour un système TOD-DT.

2.7 Algorithmes de reconstruction

La propagation de la lumière PIR ou dans le spectre visible subit de nombreux effets liés à la diffusion et à l’absorption. La reconstruction d’image en TOD impose donc un problème mathématique non linéaire très complexe. Dû à la physique de la propagation de la lumière dans un milieu turbide, les photons incidents peuvent changer de direction plusieurs fois dans le milieu de manière aléatoire, et ce, en trois dimensions. Le problème inverse lié à l’extraction des coefficients de diffusion et d’absorption du milieu ou pour recouvrer spatialement la concentration ou le temps de vie d’un agent fluorescent à partir des données recueillies par les détecteurs est dit mal conditionné puisqu’il y a trop peu d’information dans les données recueillies pour fournir une solution unique. Ainsi, de grandes différences dans le sujet à l’étude peuvent engendrer de minuscules changements sur les données détectées. Ces variations doivent être compensées durant l’inversion, engendrant une augmentation du bruit de fond de l’image et une diminution du rapport contraste sur bruit de l’image (RCB adapté de l’anglais *Contrast to Noise Ratio* - CNR) si l’algorithme n’est pas conditionné par une autre source de données [Boas *et al.*, 2001]. Pour ces raisons, l’imagerie TOD est très propice à l’acquisition multimodale, soit en combinaison avec d’autres types d’imagerie (préférentiellement anatomique) comme la TDM ou l’IRM. Les informations anatomiques recueillies au préalable peuvent ainsi être utilisés comme conditions initiales ou pour mieux contraindre les solutions possibles dans les algorithmes afin de converger vers une solution plus près de la réalité.

En TOD, la reconstruction est l'un des facteurs les plus dominants dans la résolution spatiale. Il n'existe actuellement aucun algorithme standardisé pour permettre de comparer directement deux systèmes similaires, ce qui rend l'évaluation des critères de performances plus subjective. La reconstruction d'image n'est pas abordée dans le présent projet de recherche. Le lecteur est référé à d'autres travaux [Bouza Domínguez et Bérubé-Lauzière, 2012; Dehghani *et al.*, 2009; Pogue *et al.*, 2006; Zhao *et al.*, 2009] pour plus d'information sur la reconstruction d'image en TOD.

2.8 Conclusion

À la lumière de l'état de l'art précédent, il est possible de conclure que les systèmes d'imagerie TOD à mesures dans le domaine temporel permettent d'obtenir plus d'information pertinente lors d'une acquisition en imagerie intrinsèque ou de fluorescence. À ce jour, l'information contenue dans la FDTP est déjà exploitée et étudiée, mais cela s'effectue au détriment de la sensibilité et du coût du système en raison du faible nombre de détecteurs. Cette perte de sensibilité s'exprime directement par un temps d'acquisition plus long qui pourrait mettre en péril la vie du sujet sous anesthésie en plus de diminuer la disponibilité du système lors des essais cliniques et de limiter le scanner à l'étude de processus biologiques lents. Dans un système à mesures dans le domaine temporel, sans contact et utilisant à la fois rétrodiffusion et transillumination, aucun compromis n'est fait sur la résolution spatiale et sur la qualité des images. Le projet de recherche proposé vise donc à conserver les avantages de la TOD-DT au niveau de la résolution spatiale et des possibilités d'imagerie multimodale (TOD intrinsèque, en fluorescence et en temps de vie de fluorescence), tout en augmentant la sensibilité intrinsèque du système en accroissant l'angle solide couvert par les détecteurs et la densité de l'électronique d'acquisition et de contrôle.

CHAPITRE 3

INSTRUMENTATION POUR LA TOD

Pour concevoir un système électronique d'acquisition de données en TOD, il est d'abord important de faire une étude approfondie des technologies nécessaires à son développement. Ainsi, chacun des composants d'un système électronique a un impact sur les performances de celui-ci. En TOD-DT, les composants les plus importants sont les photodétecteurs de même que les systèmes de CPUCT. Le présent chapitre décrit lesdites technologies en plus de faire état des effets sur les performances du système TOD-DT. Une brève revue des systèmes existants est aussi présentée de même que leurs caractéristiques principales. Les technologies liées uniquement aux systèmes à régime continu ou à mesures dans le domaine fréquentiel ont été exclues de la présente discussion parce que non directement pertinentes au projet. Les systèmes TOD-DT à caméra à balayage ultrarapide ont aussi été exclus en raison des coûts très élevés et de l'impossibilité de les utiliser dans un système à multiples angles de vue sur le sujet.

3.1 Détecteurs de photons

Le rôle des photodétecteurs d'un système TOD-DT est de convertir les photons reçus en un signal électronique intelligible qui permettra d'en extraire le temps d'arrivée à l'aide d'un système de CPUCT (section 3.2). Ainsi, un des critères de performance d'un photodétecteur pour la TOD-DT est la résolution en temps, définie comme étant la largeur à mi-hauteur de la dispersion temporelle du signal de sortie par rapport à une entrée connue. Ce critère a un impact direct sur la résolution spatiale du système par l'information du temps de vol des photons. Le second critère en TOD-DT est l'efficacité de détection. Une haute efficacité permet d'améliorer la sensibilité du système et de capter des signaux lumineux beaucoup plus faibles, ce qui est nécessaire en imagerie par fluorescence et bioluminescence où les signaux recueillis sont extrêmement faibles. Le taux de comptage maximal du photodétecteur affecte aussi la sensibilité générale du système, puisque des photons seront perdus s'ils sont en trop grand nombre, augmentant le temps nécessaire à l'obtention d'un échantillon significatif. Finalement, la géométrie du dispositif doit aussi permettre une intégration dense afin de maximiser l'angle solide couvert par les détecteurs.

Les photodétecteurs les plus utilisés pour des applications de détection monophotonique sont les tubes photomultiplicateurs (TPM, en anglais *Photomultiplier Tube - PMT*), les photodiodes à avalanche monophotonique et les TPM hybrides. La présente section fait état de ces dispositifs de même que des avantages et des inconvénients qui leur sont propres.

3.1.1 Tube photomultiplicateur

Les TPM sont les détecteurs les plus utilisés en imagerie médicale et moléculaire. Dans un TPM (figure 3.1), les photons sont d'abord captés par une photocathode où le matériel photoémissif les convertit en photoélectrons. Ceux-ci sont ensuite attirés et accélérés par le champ électrique de la première dynode. Le photoélectron entre en collision avec la dynode libérant ainsi quelques électrons secondaires qui sont à leur tour accélérés vers la seconde dynode. Cet effet de cascade est répété pour chaque dynode créant un dispositif à très fort gain (environ 10^6). Les TPM sont généralement utilisés en mode d'opération linéaire, c'est-à-dire qu'ils captent et amplifient fidèlement le signal lumineux. Leur haut gain et leur bon rapport signal sur bruit les rendent utilisables pour la détection de photons uniques.

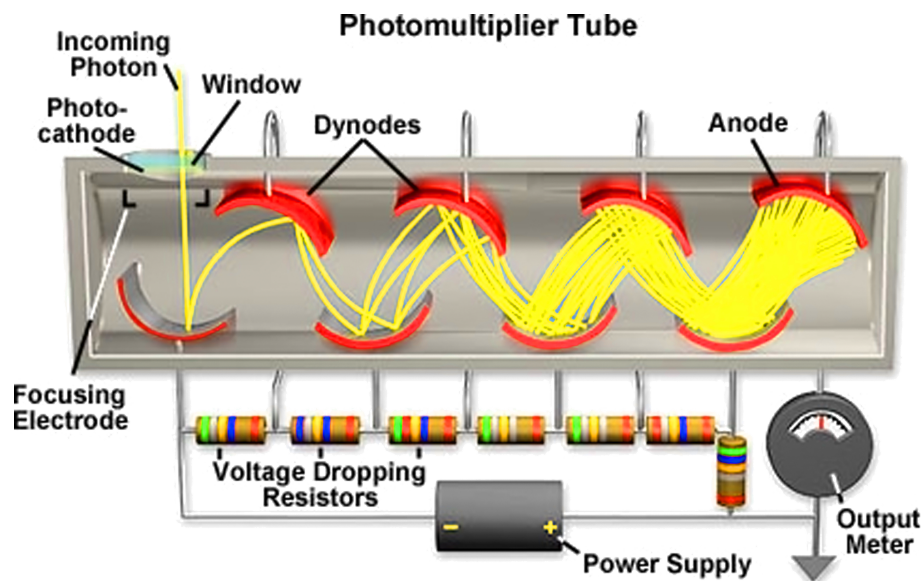


Figure 3.1 Principe de fonctionnement, d'alimentation et de lecture des signaux d'un tube photomultiplicateur [Olympus, 2012].

Les TPM conventionnels offrent des performances de l'ordre des centaines de picosecondes LMH au niveau de la résolution temporelle pour la détection monophotonique [Calvi *et al.*, 2012; Montgomery *et al.*, 2012] lorsqu'ils sont couplés à un discriminateur à fraction constante (DFC adapté de l'anglais *constant fraction discriminator - CFD*). Les TPM à plaque à microcanaux (TPM-PMC adapté de l'anglais *Micro-Channel Plate Photomulti-*

plier Tube - MCP-PMT) permettent d'obtenir une meilleure résolution, sous la barre des 50 ps LMH pour la détection monophotonique [Britting *et al.*, 2011; Dolenc *et al.*, 2009; Uhlig *et al.*, 2012]. Malgré leur bonne résolution temporelle, les TPM ont une efficacité quantique très faible qui diminue avec l'augmentation de la longueur d'onde, atteignant au maximum 24% [Britting *et al.*, 2011; Uhlig *et al.*, 2012] pour les tubes sensibles au rouge et au PIR. Le taux de comptage maximal est aussi limité à quelques millions par seconde en raison d'une perte de gain à un taux de répétition élevé [Lehmann *et al.*, 2011]. Finalement, les TPM conventionnels ne peuvent fonctionner à l'intérieur d'un fort champ magnétique, éliminant les possibilités d'imagerie multimodale en combinaison avec l'IRM. Les TPM à plaque à microcanaux peuvent toutefois y fonctionner en subissant une perte de gain en fonction de la direction du champ magnétique [Lehmann *et al.*, 2011; Uhlig *et al.*, 2012], réduisant ainsi l'efficacité de détection des photons uniques.

3.1.2 Photodiode à avalanche monophotonique

La photodiode à avalanche monophotonique (PAMP adapté de l'anglais *Single-Photon Avalanche Photodiode - SPAD*) est une photodiode à avalanche (PDA) opérée au-delà de la tension de claquage, un régime d'opération aussi connu sous le nom de mode Geiger (en référence aux détecteurs Geiger pour la détection de la radioactivité, qui opèrent selon des principes similaires). Lorsqu'un photon est absorbé dans la zone de déplétion de la photodiode, le photoélectron libéré est accéléré par le champ électrique intense généré par la polarisation pour ensuite déclencher un effet d'avalanche continu qui ne peut s'arrêter que par la diminution de la tension de polarisation sous la tension de claquage. Contrairement au mode d'opération linéaire de la photodiode à avalanche conventionnelle, où uniquement les porteurs négatifs contribuent à l'ionisation par impact, la forte polarisation de la PAMP permet aux porteurs négatifs et positifs de contribuer à l'ionisation par impact menant à un effet de rétroaction divergente [Zappa *et al.*, 2007]. La détection d'un photon entraîne le passage d'un très fort courant dans la photodiode pouvant mener à sa destruction si un circuit d'étouffement adéquat n'est pas mis en place. Le gain de la photodiode est par le fait même pratiquement infini (uniquement limité par la faible résistance interne du dispositif) ce qui simplifie grandement la détection monophotonique et le comptage des photons.

La littérature scientifique présente deux types de PAMP : les PAMP à couche épitaxiale mince et les PAMP à couche épitaxiale épaisse. Les premières obtiennent les meilleures performances en terme de résolution temporelle, soit entre 20 et 50 ps LMH [Boso *et al.*, 2013; Cova *et al.*, 1989; Zappa *et al.*, 2007]. Ces résultats sont obtenus à la longueur d'onde

de l'efficacité maximale (dans le spectre visible) et à une température d'opération largement sous 0 °C (typiquement -25 °C). Les PAMP minces conventionnelles ont toutefois une efficacité qui diminue dans le spectre rouge et PIR, passant de 30 % à 700 nm vers un maigre 5 % à 900 nm [Gulinatti *et al.*, 2012; Micro Photon Devices, 2013a]. Certains travaux ont toutefois permis le développement de PAMP minces ayant une meilleure efficacité dans le rouge et le PIR, atteignant une efficacité maximale d'environ 58% à une longueur d'onde de 650 nm tout en ayant une résolution temporelle de 90 ps LMH [Gulinatti *et al.*, 2012; Micro Photon Devices, 2013b]. Les PAMP épaisses, quant à elles, offrent une efficacité supérieure sur tout le spectre PIR au détriment de la résolution temporelle. Les différents modèles rapportés dans la littérature scientifique et commerciale offrent une efficacité d'environ 70% pour une résolution de 150 ps LMH [Laser Components, 2013; Stipcevic *et al.*, 2013] ou 350 ps [Excelitas, 2013]. L'efficacité en fonction de la longueur d'onde de différents modèles de PAMP minces et épaisses sont présentés à la figure 3.2.

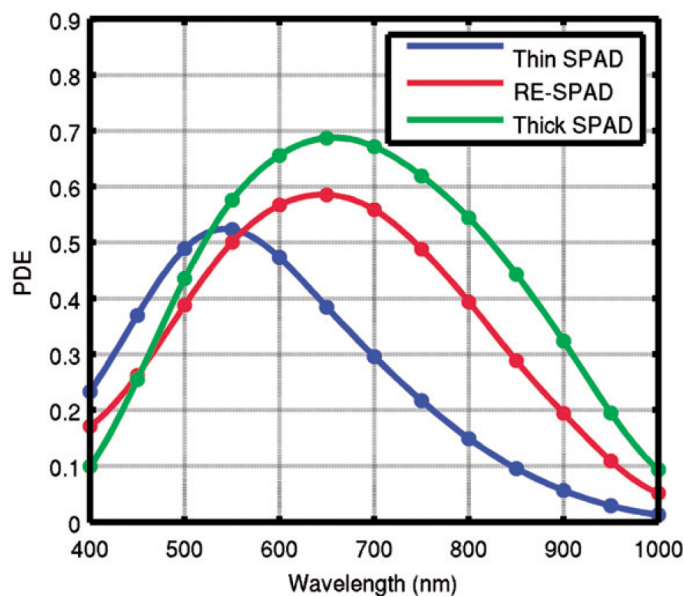


Figure 3.2 Efficacité de détection (adapté de l'anglais *photon detection efficiency - PDE*) de différents types de PAMP [Gulinatti *et al.*, 2012]. En bleu, une PAMP mince conventionnelle. En rouge, une PAMP mince améliorée pour le rouge et le PIR. En vert, une PAMP épaisse SliK™ de la compagnie Excelitas (anciennement PerkinElmer).

Le circuit d'étouffement joue un rôle important dans la performance d'une PAMP. Ses performances contribuent à la fois à la résolution temporelle, par la précision du circuit de lecture, et à la sensibilité du détecteur, par le temps mort imposé pour la recharge du circuit. De nombreuses topologies de circuit d'étouffement sont utilisées, les plus simples étant constituées d'une seule résistance (étouffement passif) allant jusqu'aux complexes

circuits d'étouffement actifs [Gallivanoni *et al.*, 2010] qui permettent d'atteindre les performances optimales du détecteur. Le taux de comptage en obscurité est aussi un critère important pour le rapport signal sur bruit du système. La probabilité de déclenchements intempestifs corrélés (adapté de l'anglais *afterpulsing probability*) est aussi à prendre en compte, mais celle-ci peut être réduite en augmentant le temps mort du circuit d'étouffement, menant toutefois à une diminution du taux de comptage maximal et donc de la sensibilité du système.

3.1.3 TPM hybride

Les TPM hybrides sont, comme le nom l'indique, une combinaison entre les technologies liées aux TPM et aux capteurs en silicium. Ainsi, il s'agit d'un tube à vide où la photocathode est fortement polarisée négativement (-5 à -10 kV) afin d'accélérer rapidement le photoélectron généré pour ensuite bombarder une diode à avalanche (figure 3.3). L'électron est bloqué par le silicium et son énergie cinétique entraîne la création de multiples paires électron-trou qui génèrent à leur tour une avalanche dans la diode. Le seul TPM hybride ayant un gain suffisant pour la détection monophotonique est le Hamamatsu R10467U-40 [Becker & Hickl, 2009a; Hamamatsu, 2013], avec un gain de $1,2 \times 10^5$. La forte polarisation des TPM hybrides diminue grandement la distribution du temps de transit (DTT) des électrons, ce qui en améliore la résolution temporelle. Cette tension augmente aussi l'efficacité de détection par rapport aux TPM conventionnels en raison de l'étape unique d'amplification lors de l'accélération [Becker & Hickl, 2009a]. La haute tension est toutefois difficile à contrôler, ce qui complexifie la conception et peut engendrer une hausse de coûts.

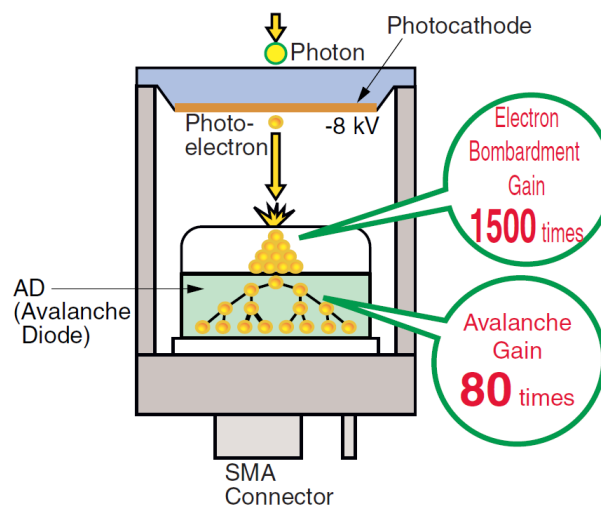


Figure 3.3 Principe de fonctionnement du TPM hybride [Hamamatsu, 2013].

3.1.4 Modules de détection monophotoniques commerciaux

Tout détecteur monophotonique, qu'il fonctionne avec un TPM ou une PAMP, nécessite un circuit d'alimentation, de contrôle et de stabilisation thermique particulier qui doit être optimisé pour en tirer les performances maximales. De nombreuses compagnies développent et commercialisent des modules complets intégrant le photodétecteur et l'électronique frontale nécessaire à son fonctionnement. Tout d'abord, différents modules utilisant des TPM et des TPM hybrides sont disponibles. Ceux-ci comprennent, dans un boîtier unique, le circuit d'alimentation à très haute tension (1 à 10 kV), un préamplificateur haute-fréquence de même qu'un circuit de conditionnement du signal de sortie, généralement répondant au standard NIM (*Nuclear Instrumentation Module*). Le tableau 3.1 présente les caractéristiques de ces différents modules.

Tableau 3.1 Caractéristiques des modules de détection à TPM.

Caractéristiques	Modèles de détecteur à TPM				
	PMC-100-20 [Becker & Hickl, 2009b]	PMA-192 [PicoQuant, 2013a]	PMA-C-192 [PicoQuant, 2013a]	HPM-100-50 [Becker & Hickl, 2010a]	PMA Hybrid [PicoQuant, 2014a]
Type de détecteur	TPM	TPM	TPM	TPM hybride	TPM hybride
Plage spectrale	300-900 nm	300 - 900 nm	300 - 900 nm	400-900 nm	380-890 nm
Efficacité quantique max.	N/D	18 % @ 475 nm	18 % @ 475 nm	15% @ 600 nm	45 % @ 500 nm
Résolution temporelle	180 ps	180 ps	180 ps	130 ps	160 ps
Taux de comptage max.	5 MHz	5 MHz	5 MHz	10 MHz	10 MHz
Taux de comptage en obscurité	200 - 500 cps	10000 cps	3000 cps	500 - 3000 cps	1000 cps
Refroidissement intégré	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Tension d'alimentation	12V, -12V	12 V	12 V	12V, 5V, -12V	12 V
Courant max.	N/D	200 mA	450 mA	N/D	N/D
Signal de sortie	-50 à -200 mV	NIM	NIM	-50 mV	NIM

D'autres modules utilisant des PAMP sont disponibles. Ces modules comprennent le circuit d'alimentation à moyenne ou haute tension de la photodiode, le circuit d'étouffement et de recharge, le conditionnement du signal de sortie de même que le système de refroidissement (dans certains cas). Le tableau 3.2 présente les caractéristiques des modules de détection à PAMP.

Tableau 3.2 Caractéristiques des modules de détection à PAMP.

Caractéristiques	Modèles de détecteur à PAMP			
	id100-50 [ID Quantique, 2013]	PDM-R [Micro Photon Devices, 2013b]	τ -SPAD-50 [PicoQuant, 2013b]	SPCM-AQRH-14 [Excelitas, 2013]
Type de PAMP	Silicium - Mince	Silicium - Mince	VLoK (Silicium - Épaisse)	SliK - Épaisse
Plage spectrale	350-900 nm	400 - 1000 nm	400 - 1100 nm	400 - 1000 nm
Efficacité quantique max.	35% @ 500 nm	60 % @ 650 nm	70% @ 670 nm	70 @ 700 nm
Résolution temporelle	40 ps	100 ps	350 ps - 800 ps	350 ps
Taux de comptage max.	20 MHz	12 MHz	N/D	40 MHz
Temps mort	45 ns	77 ns	70 ns	20 ns
Probabilité de déclenchements intempestifs corrélés	3%	N/D	1%	0,50%
Taux de comptage en obscurité	200 cps	35 cps	50 cps	100 cps
Refroidissement intégré	Oui	Oui	Non	Non
Tension d'alimentation	6V	5 à 12 V	12V	5V
Courant max.	150 mA	N/D	1,5A	1.2A
Signal de sortie	2V	NIM	NIM	2V

3.2 Comptage de photons uniques corrélé en temps

La reconstruction d'images en TOD-DT est basée sur l'information du temps de vol des photons dans le tissu biologique imagé. Il faut donc mesurer le délai entre l'impulsion laser et l'arrivée d'un photon sur un détecteur avec une très grande précision afin d'en tirer un histogramme. La technique du comptage de photons corrélé en temps permet d'effectuer ce type de mesure. Un système CPUCT peut être sous la forme d'un système complet disponible sur le marché ou encore conçu sur-mesure à l'aide d'un circuit de conversion temps-numérique.

Les caractéristiques du système CPUCT ont un impact sur les performances générales du scanner. D'abord, la résolution temporelle de ces systèmes affecte la réponse globale du scanner. Comme l'erreur sur la mesure n'est pas corrélée avec la résolution temporelle du détecteur, les erreurs s'additionnent en quadrature. De plus, les dispositifs ont un taux de comptage maximal, limitant la sensibilité du système. Finalement, comme chaque canal nécessite un circuit de CPUCT, le coût est un facteur dominant dans le choix du dispositif.

3.2.1 Systèmes CPUCT commerciaux

Les systèmes CPUCT commerciaux sont des modules entiers et autonomes qui permettent de mesurer l'intervalle de temps entre deux impulsions, tel que décrit en détail par *Becker* [Becker, 2010]. Les compagnies les plus influentes dans le domaine sont Becker & Hickl GmbH (B&H) et PicoQuant GmbH. B&H offre des systèmes CPUCT sous la forme de carte PCI à insérer dans un ordinateur de bureau (figure 3.4). Ces cartes sont spécialement conçues pour la microscopie et l'imagerie par temps de vie de fluorescence [Becker, 2012]. Le nombre de canaux de ces systèmes est très limité, mais un multiplexeur peut être ajouté afin d'atteindre 8 entrées par canal CPUCT, toutefois au détriment du taux de comptage maximal, et que la première détection sur l'un des canaux engendrera un temps mort sur les 8 canaux pendant lequel ils ne pourront recevoir aucun photon. PicoQuant offre des systèmes autonomes USB qui permettent d'effectuer les mêmes opérations. Les spécifications de différents modèles sont présentées dans le tableau 3.3.

Les systèmes CPUCT commerciaux ont une précision extraordinaire, atteignant une résolution temporelle inférieure à 8 ps LMH et un pas temporel inférieur ou égal à 1 ps. Cette résolution extrêmement élevée est idéale pour la TOD-DT, mais ces modules sont très coûteux et leur intégration dans un système à angles de vue multiples peut être très complexe et limitée au niveau du nombre de canaux. Ces systèmes sont toutefois utilisés dans plusieurs prototypes de scanners TOD-DT développés par divers groupes de recherche

Tableau 3.3 Caractéristiques des systèmes CPUCT.

Caractéristiques	Modèles				
	HydraHarp 400 [PicoQuant, 2012]	PicoHarp 300 [PicoQuant, 2014b]	SPC-130/SPC-134 [Becker & Hickl, 2010b]	SPC-130-EM [Becker & Hickl, 2010c]	SPC-130+HRT-82 [Becker & Hickl, 2002]
Taille de bin minimum	1 ps	4 ps	813 fs	813 fs	813 fs
Précision (LMH)	28 ps	28 ps	8 ps	6.6 ps	8 ps
Plage temporelle	65 ns à 2.19 s	260 ns à 40 μ s	50 ns à 2 μ s	0 à 7s	50 ns à 2 μ s
Taux de comptage max. par canal	12.5 MHz	10 MHz	10 MHz	10 MHz	3 MHz
Taux de comptage max. total	100 MHz	10 MHz	10MHz / 40 MHz	10 MHz	10 MHz
Temps mort maximal	80 ns	95 ns	100 ns	100 ns	100 ns
Nombre de ports d'entrée	8	1	4	1	8
Type de port d'entrée	NIM + CFD	NIM + CFD	NIM + CFD	NIM + CFD	0 - 5 V
Largeur d'impulsion minimale	500 ps	500 ps	400 ps	400 ps	400 ps
Type de port de communication	USB 3.0	USB 2.0	PCI / 4 x PCI	PCI	PCI

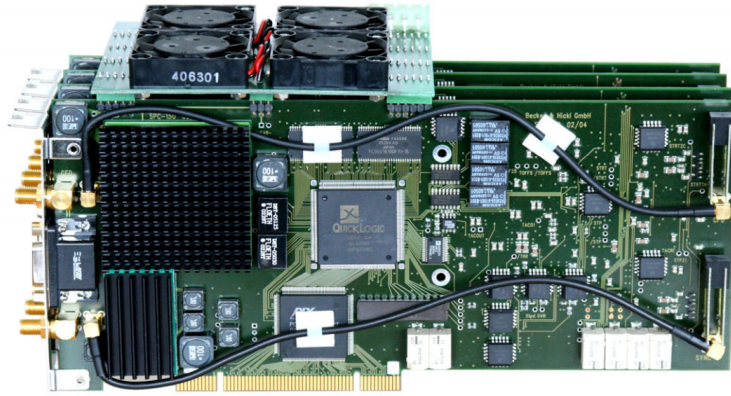


Figure 3.4 Système CPUCT SPC-134 de la compagnie Becker & Hickl. Le système comporte 4 cartes d'acquisition, pour 4 canaux de détections indépendants [Becker & Hickl, 2010b].

dans le monde [Kepshire *et al.*, 2009; Lapointe *et al.*, 2012; Montcel et Poulet, 2006; Valim *et al.*, 2010].

3.2.2 Circuits intégrés de conversion temps-numérique

Les circuits intégrés de conversion temps-numérique (CTN adapté de l'anglais *Time-to-Digital Converter - TDC*) permettent de faire le travail de quantification temporelle entre deux impulsions électriques en utilisant beaucoup moins d'espace que les modules décrits à la section 3.2.1. Ceux-ci ont toutefois des performances légèrement moindres, mais suffisantes pour l'imagerie TOD-DT. Les CTN disponibles à l'échelle commerciale sont très peu nombreux. Les performances des trois modèles commerciaux de circuits intégrés disponibles et adéquats pour l'extraction du temps de vol des photons sont inscrites dans le tableau 3.4. Ces circuits sont disponibles à un très faible coût (comparé aux modules CPUCT) et occupent très peu d'espace. Ils nécessitent toutefois un circuit d'alimentation et de conditionnement du signal d'entrée complexe et extrêmement sensible au bruit élec-

tronique et électromagnétique en plus d'un processeur capable d'extraire rapidement les données du circuit pour effectuer le calcul des histogrammes.

Tableau 3.4 Caractéristiques des circuits intégrés de CTN.

Caractéristiques	Modèles de CTN				
	TDC-GPX(I-Mode) [ACAM, 2007]	TDC-GPX(R-Mode) [ACAM, 2007]	TDC-GPX(M-Mode) [ACAM, 2007]	HPTDC [Christiansen, 2004]	THS788 [Texas Instruments, 2015a]
Taille de bin	80 ps	27 ps	10 ps	24 ps	13 ps
Précision (LMH)	175 ps	95 ps	61 ps	59 ps	18,83 ps
Plage temporelle	9,8 μ s	40 μ s	10 μ s	50 μ s	7s
Taux de comptage max. par canal	20 MHz	40 MHz	500 kHz	16 MHz	200 MHz
Taux de comptage max. total	40 MHz	40 MHz	1 MHz	2 MHz	N/D
Nombre de ports d'entrée	8	2	2	8	4
Type de port d'entrée	TTL	LVPECL	LVPECL	LVDS/TTL	LVDS
Largeur d'impulsion minimale	1.5 ns	1.5 ns	1.5 ns	N/D	250 ps
Type de port de communication	28-bit	28-bit	28-bit	LVDS/TTL	LVDS

D'autres circuits de conversion temps-numérique ont été conçu par divers groupe de recherche [Lu *et al.*, 2012; Markovic *et al.*, 2013; Park et Wentzloff, 2011; Vercesi *et al.*, 2010]. Ceux-ci ont des performances exceptionnelles, mais sont toutefois difficilement accessibles et le coût de fabrication d'un circuit intégré pour un faible nombre d'unités serait extrêmement élevé. Finalement, le GRAMS et TomOptUS travaillent activement au développement de nouveaux circuits de conversion temps-amplitude (CTA) et de CTN [Kanoun *et al.*, 2008]. Cette option n'est toutefois pas considérée pour le premier prototype pour les raisons énoncées précédemment.

3.2.3 Convertisseur temps-numérique sur FPGA

Outre les circuits intégrés de TDC sur-mesure, il est aussi possible de concevoir un circuit de quantification temporelle en utilisant une matrice de porte logique programmable (FPGA de l'anglais *Field Programmable Gate Array*) [Arpin *et al.*, 2010]. Cette méthode a pour avantage de réduire grandement le coût de développement du système en plus de réduire le temps nécessaire au développement (par rapport aux circuits intégrés sur-mesure). Étant donné la nature même des FPGA, la programmation est cependant limitée uniquement aux méthodes numériques, ce qui limite les possibilités d'architectures [Daigneault et David, 2011]. Ainsi, les performances des TDC sur FPGA sont moindres, mais peuvent toutefois être suffisantes pour l'imagerie TOD-DT. Le taux de comptage maximal n'est jamais mentionné dans la littérature, ce qui pourrait s'avérer un problème majeur si cette valeur est trop faible. Ils montrent aussi une non-linéarité différentielle et intégrale élevée, menant à une imprécision sur la lecture élevée. Le tableau 3.5 présente les caractéristiques de quatre modèles de CTN sur FPGA développés par des groupes de recherche.

Tableau 3.5 Caractéristiques des CTN sur FPGA.

Caractéristiques	Implémentations					
	Bayer et Traxler [Bayer et Traxler, 2011]	Daigneault et David [Daigneault et David, 2011]	Ugur et al. [Ugur et al., 2012]	Fishburn et al. [Fishburn et al., 2013]	Junnarkar et al. [Junnarkar et al., 2009]	Arpin et al. [Arpin et al., 2010]
Modèle de FPGA	Virtex-4	Virtex-II Pro	Lattice ECP2M50E	Virtex-6	Stratix II	Virtex-4
Taille de bin (moyenne)	10 ps	50 ps	10 ps	10 ps	41 ps	75 ps
Résolution temporelle (RMS)	6 ps	43 ps	7.2 ps	19.6 ps	11.8 ps	31.85 ps
Temps mort	20 ns	< 10 ns	30 ns	N/D	22.4 ns	15 ns

3.3 Systèmes TOD-DT

Il existe de nombreux systèmes TOD-DT qui ont été développés à ce jour dont les caractéristiques sont très différentes. Ces différents montages peuvent être comparés par leur réponse à l'impulsion lumineuse, c'est-à-dire la résolution temporelle totale du système. Cette réponse prend ainsi en compte la dispersion temporelle de l'impulsion laser, des guides d'onde optique, des détecteurs, de l'électronique frontale et du convertisseur temps-numérique pour ainsi pouvoir comparer les systèmes en entier. La liste des scanners présentés est extraite de *Lapointe et al.* [Lapointe et al., 2012]

Un système rapporté par *Montcel et Poulet* [Montcel et Poulet, 2006], utilisant un guide d'onde à fibre optique multimode sans contact avec l'animal, un TPM à plaque à micro-canaux à 8 anodes comme détecteur et une carte CPUCT de B&H, permet d'atteindre une réponse à l'impulsion optimale de 260 ps LMH avec 8 canaux de lectures. D'autre part, le montage présenté par le groupe de Pogue [Kepshire et al., 2009], utilisant un guide d'onde à fibre optique, un détecteur TPM opérant dans le spectre rouge et PIR et une carte CPUCT de B&H, permet d'atteindre une résolution temporelle totale de 465 ps LMH sur 5 canaux distincts. Un système simplifié a aussi été présenté par le groupe de Niedre [Valim et al., 2010], composé d'un seul détecteur TPM à anodes multiples et d'un laser supercontinuum à très haute performance, qui a permis d'atteindre une réponse à l'impulsion de 163 ps LMH. Le système commercial de la compagnie ART [ART Advanced Research Technologies, 2009], quant à lui, utilise une seule tête de détection en balayage pour effectuer de l'imagerie par rétrodiffusion seulement. La résolution temporelle maximale de l'imageur planaire est de 350 ps LMH. La compagnie a toutefois déclaré faillite en mars 2013. Finalement, le groupe de recherche TomOptUS de l'Université de Sherbrooke a développé un scanner à 7 canaux doubles (7 canaux TOD-DT intrinsèques et 7 canaux TOD-DT en fluorescence) permettant l'acquisition dans les deux modes d'imagerie simultanément [Lapointe et al., 2012]. Celui-ci utilise des détecteurs TPM et un système CPUCT de la compagnie B&H. Le scanner possède une réponse à l'impulsion de 170 ps et permet l'acquisition tomographique complète sans contact grâce à des lentilles optiques discrètes. Le projet proposé ici est une amélioration de ce système afin d'en réduire les

coûts et d'en augmenter les performances au niveau de la sensibilité (par l'augmentation du nombre de canaux de détection), tout en conservant une réponse à l'impulsion similaire.

3.4 Conclusion

Il existe de multiples technologies pouvant contribuer à améliorer les performances d'un scanner pour la TOD-DT. Les systèmes CPUCT généralement utilisés dans les prototypes de scanner TOD à canaux multiples offrent des performances excessives, mais le coût d'un tel système peut facilement atteindre la centaine de milliers de dollars pour moins de 16 canaux, et son intégration dans un système commercialisable est extrêmement complexe. Il n'existe donc aucun système clé en main pour la fabrication d'un scanner pour la TOD-DT permettant l'intégration à large échelle et la conception d'un produit dédié et accessible. Le projet de recherche présenté ici vise donc à concevoir l'architecture et les cartes électroniques d'un système de TOD-DT de manière à permettre l'intégration de plus de 64 canaux multimodaux (TOD et TODF), et dont le coût sera significativement réduit par rapport aux systèmes de comptage de photons disponibles sur le marché.

CHAPITRE 4

BILAN ET RETOUR SUR LA QUESTION DE RECHERCHE

L'imagerie TOD-DT promet de nombreux avantages pour l'imagerie clinique et préclinique, notamment l'utilisation d'une source d'excitation dépourvue de radiation ionisante et une résolution spatiale comparable à celle des meilleurs scanners d'imagerie TEP (< 1 mm). Les images obtenues en TOD contiennent des informations complémentaires aux modalités déjà bien implantées, et permettraient l'utilisation de nombreux traceurs fluorescents (développés pour la MTVF) pour des études *in vivo*. Ces avantages justifient un travail considérable dans la communauté scientifique pour le développement de meilleurs scanners TOD, tant pour l'imagerie clinique que préclinique.

À ce jour, la vitesse d'acquisition des scanners TOD-DT est largement trop lente pour répondre aux besoins des chercheurs en science de la santé, ce qui limite grandement l'utilisation de cette technique d'imagerie. Le projet vise donc à s'attaquer directement au problème de sensibilité en concevant un nouveau système de comptage de photons à canaux multiples permettant l'intégration d'un nombre virtuellement illimité de canaux dans l'anneau de détection du scanner. Une multitude de détecteurs pourront ainsi être interconnectés pour former un scanner TOD ayant un angle solide plus important et une sensibilité largement accrue. Une attention particulière doit aussi être portée pour la réduction des coûts du système afin d'assurer une viabilité à long terme du projet et de faire un pas en avant vers la commercialisation d'un scanner TOD-DT.

Compte tenu des éléments présentés précédemment, il convient de réintroduire la question de recherche de ce présent mémoire :

Comment concevoir un système de CPUCT complet à faible coût répondant aux besoins de la TOD-DT à canaux multiples ?

De cette question découlent divers éléments essentiels dans la conception et l'analyse d'un système d'acquisition sur mesure. Ces éléments s'expriment simplement sous la forme de plusieurs courtes questions :

1. Comment concevoir un système de CPUCT à partir de composants électroniques commerciaux sans l'utilisation de circuits intégrés sur-mesure ?

2. Comment concevoir un circuit d'interface compatible avec plusieurs modèles de détecteurs monophotoniques commerciaux permettant de minimiser l'impact sur l'extraction du temps d'arrivée du photon (gigue temporelle) ?
3. Comment extraire, traiter et transmettre à l'utilisateur les données obtenues à l'aide d'un système d'acquisition TOD-DT ?
4. Comment créer une architecture TOD-DT multicanale extensible permettant l'intégration d'un grand nombre de photodétecteurs en corrélation avec une seule source d'excitation (laser) ?
5. Comment effectuer la calibration d'un système TOD-DT multicanal supportant un réglage contrôlé par ordinateur ?

Dans ce mémoire, les réponses à toutes ces questions sont présentées dans un article soumis et publié dans le journal revu par les pairs *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*. Cet article, présenté au chapitre 5, passe en revue toutes les étapes de conception, d'implémentation et de qualification du système de comptage de photons en plus de fournir des résultats détaillés de ses performances. Des éléments complémentaires, omis dans l'article, sont présentés au chapitre 6.

CHAPITRE 5

SYSTÈME DE COMPTAGE DE PHOTONS

5.1 Avant-propos

Auteurs et affiliations :

- Jonathan Bouchard - Étudiant à la maîtrise, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie électriques et de génie informatique.
- Arnaud Samson - Étudiant à la maîtrise, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie électriques et de génie informatique.
- William Lemaire - Étudiant à la maîtrise, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie électriques et de génie informatique.
- Caroline Paulin - Technicienne en électronique, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie électriques et de génie informatique.
- Jean-François Pratte - Professeur agrégé, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie électriques et de génie informatique.
- Yves Bérubé-Lauzière - Professeur titulaire, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie électriques et de génie informatique.
- Réjean Fontaine - Professeur titulaire, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie électriques et de génie informatique.

Date d'acceptation : 5 décembre 2016.

État de l'acceptation : Version finale publiée.

Revue : IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement

Référence : [Bouchard *et al.*, 2017]

Titre français : Système de comptage de photons uniques corrélé en temps à faible coût dédié à la tomographie optique diffuse à points de vue multiples.

Contribution de cet article au mémoire :

Cet article décrit en profondeur les requis, les choix technologiques et l'architecture électronique développée pour mettre en oeuvre un système de comptage de photons corrélé en temps dédié à la TOD-DT. Il contient également la procédure d'évaluation des performances de même que les résultats complets pour l'étude proposée.

Résumé français :

L'utilisation des mesures dans le domaine temporel en tomographie optique diffuse (TOD-DT) permet d'obtenir une information très riche. Celle-ci n'a toutefois pas encore été exploitée dans la reconstruction d'images tomographiques, notamment dans le but d'améliorer la résolution spatiale. Les scanners TOD-DT modernes souffrent d'une très faible sensibilité en raison du faible nombre de canaux de détection. Ceci mène à un temps d'acquisition excessivement long rendant impossible l'imagerie *in vivo*. Un système de comptage de photons uniques corrélé en temps (CPUCT) à faible coût dédié à la TOD-DT a été développé en ayant pour but d'obtenir un plus grand nombre de canaux de détection, augmentant par le fait même la densité de détection. Celui-ci a été conçu en utilisant uniquement des composants électroniques disponibles sur le marché afin de réduire les coûts par rapport aux solutions utilisant des circuits intégrés à application spécifique (ASIC). Le système possède 4 canaux électroniques, chacun d'eux incluant un discriminateur de front d'impulsion, permettant une connexion directe avec les modules de photodecteur disponibles sur le marché, de même qu'une ligne à délai programmable, permettant de compenser les délais de propagation indésirables et d'éviter l'ajustement manuel des longueurs de câble. Le système comprend un commutateur Ethernet embarqué supportant un agencement en cascade, ce qui permet d'intégrer un très grand nombre de canaux de détection dans un même système d'acquisition. Les performances ont été évaluées sur 2 systèmes complets à 4 canaux. Le système offre une résolution temporelle de 13.02 ps et une plage dynamique de 12.5 ns. Il démontre aussi une excellente linéarité, avec une non-linéarité différentielle σ_{DNL} de 1.7% LSB, max. 5% LSB, de même qu'une non-linéarité intégrale de 10% LSB maximum. Le système offre une précision moyenne de 19 ps LMH sur toute la plage dynamique. Les tests dans un montage d'acquisition TOD-DT ont permis de mesurer une résolution en temps de 37 ps FWHM en utilisant un détecteur à photodiode à avalanche monophotonique (PAMP). Des mesures en milieux diffusants ont aussi été réalisées et comparées avec un système CPUCT de référence.

Note : Aucune modification n'a été apportée à l'article soumis et accepté.

5.2 Article

IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement

A Low-Cost Time-Correlated Single Photon Counting System for Multi-View Time-Domain Diffuse Optical Tomography

5.2.1 Abstract

Diffuse optical tomography resorting to time-domain measurements (TD-DOT) provides information-rich data that have not yet been fully exploited for image reconstruction, notably to increase imaging spatial resolution. Current TD-DOT scanners suffer from a very low sensitivity owing to their small number of detection channels. This leads to excessively long acquisition times for *in vivo* imaging. To obtain a higher number of detection channels, thus increasing detection density, a low-cost time-correlated single photon counting (TCSPC) system dedicated to TD-DOT was designed, resorting solely to off-the-shelf electronic components to reduce costs, in distinction to custom application-specific integrated circuit (ASIC) solutions. The system features 4 input channels, each of them including a leading-edge discriminator for direct interfacing with off-the-shelf photodetector modules and a programmable delay line to compensate for undesired propagation delays, thus also avoiding manual adjustment of cable lengths. The system supports a large number of TCSPC channels using a daisy-chain configuration through an onboard Ethernet switch. It also features a 13.02 ps bin width with a 12.5 ns dynamic range. Results show excellent linearity, with a σ_{DNL} of 1.7% LSB, peak DNL of 5% LSB and peak INL of 10% LSB and an average accuracy of 19 ps FWHM throughout two separate 4-channel systems. The system was tested in a TD-DOT acquisition setup, and 37 ps FWHM instrument response functions were obtained using a single-photon avalanche photodiode (SPAD) detector. Diffuse intrinsic measurements were also acquired and compared to a reference TCSPC system showing similar results.

5.2.2 Introduction

Diffuse optical tomography (DOT) is an emerging medical imaging modality relying preferably on red/near-infrared (NIR) laser light to illuminate a tissue volume [Boas *et al.*, 2001; Gibson *et al.*, 2005; Mahmood, 2004]. DOT has a great potential in *in vivo* molecular imaging, whose ultimate goal is to visualize, characterize, and quantify cellular and biomolecular processes underlying diseases before the appearance of ensuing anatomical changes [James et Gambhir, 2012; Reddy et Haris, 2015]. In DOT, the scattered photons propagating through the tissue are captured by an array of photodetectors around the subject as they exit the volume. In a typical configuration, the subject is illuminated at a plurality of angles by scanning the light from a laser source over its surface in order to acquire multiple tomographic projection data at another set of detection points on the circumference of the subject. DOT imaging encompasses two main imaging modes : 1) intrinsic imaging, which aims at reconstructing a 3D map of the absorption and diffusion coefficients inside the tissue [Boas *et al.*, 2001] and 2) fluorescence imaging, which aims at obtaining a 3D map of either the concentration [Bérubé-Lauzière *et al.*, 2016; Leblond *et al.*, 2010; Ntziachristos, 2006] or the fluorescence lifetime [Becker, 2010, 2012; Gorpas et Marcu, 2015] of a fluorescent probe inside the subject. DOT can also be adapted for imaging bioluminescent sources or Cherenkov light emission in 3D. This topic will not be further discussed here as this is intrinsically a continuous-wave light emission process, and the focus of this paper is on time-domain data as described next.

DOT data can be acquired using continuous-wave (CW), frequency-domain (FD), or time-domain (TD) optical measurements [Gibson *et al.*, 2005]. By using ultrashort light pulse illumination (hundreds of femtoseconds), TD measurements provide information-richest data [Klose, 2009; Wang et Wu, 2007], as its frequency content effectively extends to hundreds of GHz. This information is, however, acquired at the expense of lower system sensitivity in terms of detection density and substantially higher cost. To achieve highest temporal resolution down to the few tens of picoseconds range, TD measurement are carried-out using time-correlated single photon counting (TCSPC) systems [Becker, 2010] to build a histogram of the number of photons as a function of time, so-called a time point-spread function (TPSF). Such TPSFs are then used in DOT image reconstruction algorithms to obtain the desired 3D map.

State-of-the-art TCSPC instruments [Antonioli *et al.*, 2013; Becker & Hickl, 2010b,c; Cuccato *et al.*, 2013; PicoQuant, 2012; Tamborini *et al.*, 2016a; Wahl *et al.*, 2008] rely on time measurement devices for precise evaluation of the time difference between laser pulses and photons captured by the detectors. Devices can be either a time-to-amplitude converter

(TAC) along with an analog-to-digital converter (ADC) sampling the signal, or a fully digital time-to-digital converter (TDC). The former method [Crotti *et al.*, 2012; Keränen *et al.*, 2011; Vyhldal et Cech, 2016; Xu *et al.*, 2014] benefits from best-in-class time resolution with a typical bin size ≤ 1 ps, and offers an extremely good linearity when using dithering techniques [Becker, 2010]. TACs are however very sensitive to electronic noise and environmental variations (power supply, temperature, electromagnetic interference) due to their analog nature, and have a limited dynamic range. As regards TDCs, they can be realized as application-specific integrated circuits (ASICs) [Cheng *et al.*, 2016; Kanoun *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2014; Markovic *et al.*, 2013; Tamborini *et al.*, 2015, 2016b] or using field-programmable gate arrays (FPGAs) [Liu et Wang, 2015; Pan *et al.*, 2014; Shen *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2014; Wang et Liu, 2016; Won et Lee, 2016]. The latter will not be discussed further, as FPGA-based TDCs suffer from excessive amount of nonlinearity leading to non-monotonic measurements. Recent advances in ASIC-based TDCs have reached ≤ 1 ps resolution with good linearity characteristics while consuming extremely low power (down to few tens of μW per channel). Moreover, low-cost commercial devices [ACAM, 2007; Texas Instruments, 2015a,b] achieve ≈ 10 ps resolution while offering excellent linearity. Even though they consume more power than custom ASIC designs, such commercial devices enable substantial cost reduction in TD-DOT data acquisition systems.

A multi-view time-domain non-contact DOT scanner (Figure 5.1) was designed and implemented at the Université de Sherbrooke [Lapointe *et al.*, 2012]. This scanner uses 7 dual-wavelength detection channels (14 in total) for simultaneous acquisition of intrinsic and fluorescence data. The detectors are mechanically rotated around the subject to cover multiple viewing angles. Although this method increases mechanical complexity, it reduces the number of acquisition channels required to cover a 360° detection range around the subject. Such mechanical rotation has the drawback of a very long acquisition time. This time is critical when imaging living animals, as they cannot be kept under anesthesia for long periods of time. A scanner with an increased number of detection channels would provide for higher detection density and shorter acquisition time, thus allowing *in vivo* imaging.

The maximum number of channels of a dedicated data acquisition (DAQ) system for TD optical measurements is constrained by 3 main factors : 1) the number of input channels of the TCSPC system, 2) the possibility of integrating multiple TCSPC systems into a multi-channel architecture and 3) the price per detection channel, which includes the optics, the detector, the TCSPC system and data extraction to an acquisition PC. TCSPC

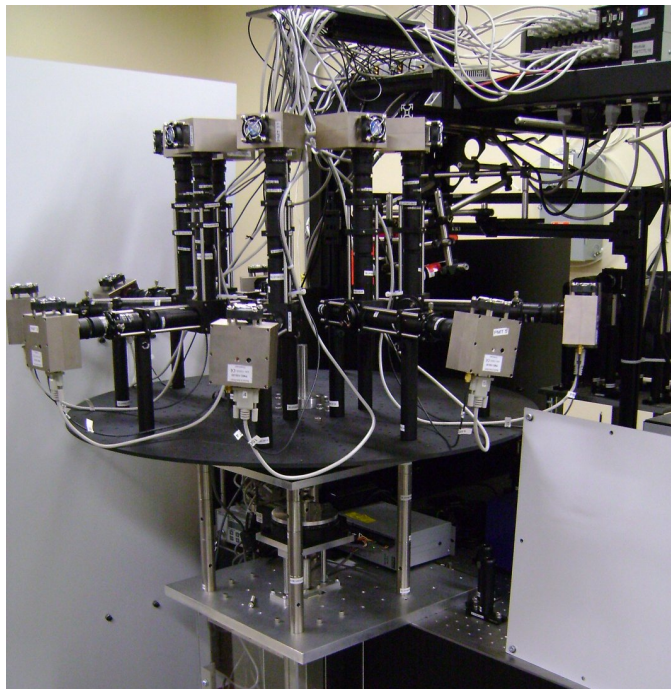


Figure 5.1 Multi-view time-domain non-contact DOT scanner designed at the Université de Sherbrooke [Lapointe *et al.*, 2012].

solutions commercially available [Becker & Hickl, 2010b,c; PicoQuant, 2012] are limited in either one or many of these factors. We present a low-cost daisy-chainable multi-channel TCSPC system specifically designed for DOT measurements and compatible with most off-the-shelf single-photon detectors, thus alleviating the aforementioned concerns in an effort to increase the number of channels for TD-DOT. This work focuses on the electronic architecture and performance of the TCSPC system. Further work is required to evaluate full TD-DOT scanner performance using additional channels and to discover the full potential of time-domain measurements in DOT.

Preliminary results were presented at the IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications 2016, which included analysis of a single channel [Bouchard *et al.*, 2016]. This article presents results from the completed study including time-of-flight measurement in TD-DOT for multiple channels and multiple boards. The structure of this paper is as follows; Sect. II discusses the design requirements for our TCSPC system. Sect. III presents the design choices we have made. The system architecture is described in Sect. IV, and Sect. V provides the materials and methods used for assessing the performance of our system. Results are presented in Sect. VI followed by a discussion in Sect. VII and conclusion in Sect. VIII.

5.2.3 Design Requirements

In TD-DOT, time resolution is a critical parameter of the DAQ system in order to cleanly resolve TPSFs and avoid deconvolution [Bodi et Bérubé-Lauzière, 2009; Diop et St. Lawrence, 2012]. In intrinsic imaging, TPSFs typically have a full-width at half maximum (FWHM) of 500 ps per centimeter of tissue traversed. For laboratory mice of ≈ 2 cm diameter used in preclinical imaging, TPSFs of ≈ 1 ns FWHM are typical. Time resolution also ultimately affects the spatial resolution of DOT images as demonstrated in [Leblond *et al.*, 2009; Valim *et al.*, 2013]. The time resolution is directly linked to the instrument response function (IRF), which is defined as the temporal measurement accuracy of the complete system, including laser pulse jitter, transit time spread (TTS) of the detector, and TCSPC system accuracy and precision. For single-photon detection, we considered the use of 3 types of detectors : 1) photomultiplier tubes (PMTs) with a TTS ≈ 180 ps FWHM, 2) micro-channel plate PMTs (MCP-PMTs) with a TTS ≈ 35 ps FWHM and 3) single-photon avalanche diodes (SPADs) with a TTS down to ≈ 25 ps FWHM [Bérubé-Lauzière *et al.*, 2016]. Only commercial detection modules were considered, since they provide high-voltage supply, output buffering and cooling inside the detector housing. At this time, the IRF of the TCSPC DAQ system is mostly dominated by the TTS of the detector [Lapointe *et al.*, 2012]. A time resolution ≤ 35 ps FWHM cleanly resolves typical mouse TPSFs using ≥ 30 samples per signal, and acquires information extending to ≥ 10 GHz. The present work was motivated by a trade-off between the time-resolution and the cost of the TCSPC system, as a time-resolution < 25 ps of the TCSPC electronics does not have a significant effect on the global IRF of the overall system.

Table 5.1 lists the primary requirements considered in the design of our TCSPC system. Time resolution of the TCSPC system is the most critical parameter, and must be kept low in relationship to the detector accuracy as determined by the TTS (≈ 25 ps FWHM for the best TCSPC detectors). It is affected mainly by two parameters : the measurement accuracy and the bin width. Measurement accuracy requirements for the TCSPC system was fixed to 25 ps to limit the impact on the IRF of the full system, leading to a time resolution of ≈ 35 ps FWHM for the full system (as independant uncertainties add in quadrature). The maximum allowed bin width was fixed to 15 ps to ensure a negligible impact from the quantization noise on the accuracy of the TDC. Since lasers often used in TCSPC application, including Ti:Sapphire lasers, have a high repetition rate of 80 MHz, the required measurement range was set to ≥ 12.5 ns. For the event count rate, the system requirements were fixed to allow the maximum number of events per second before pulse pile-up effects induce distortion in the TPSFs. In TCSPC applications, pulse pile-

up becomes significant at count rates $> 1/10$ of the laser pulse repetition rate [Becker, 2005], leading to a specified count rate of 8 MHz per channel. Furthermore, deadtime requirements were set to ≤ 20 ns, which is significantly smaller than the typical deadtime of SPAD detectors and therefore negligible (SPAD deadtime, typically ≈ 60 ns, is by design longer to avoid afterpulsing effects).

The minimum number of TCSPC channels to be supported by the system was evaluated in order to acquire simultaneously all projections for 3D reconstruction of a typical laboratory mouse, in both intrinsic and fluorescence imaging without the need for mechanical rotation. Due to the size of the animal (≈ 2 cm diameter) and to the diffusing nature of light propagation in biological tissues [D’Andrea *et al.*, 2010], it is required to measure the optical signal for each 2 mm on the circumference of the animal, which gives 32 detection channels. Since intrinsic and fluorescence imaging require different optical channels, the TCSPC must support at least 64 channels and should support future expansion for larger animals. Versatile input circuitry supporting a large number of detector types is also required to provide flexibility and for future enhancement possibilities. Finally, a standard interface with fully electrically isolated signals is required for data extraction. These requirements can be fulfilled with a standard isolated Ethernet data extraction port to avoid excessive noise and integration problems caused by ground loops, compared to USB or PCI solutions.

Tableau 5.1 Design Requirements for the TCSPC System.

Characteristic	Requirement
Bin width	≤ 15 ps
Measurement accuracy	≤ 25 ps (FWHM)
Dynamic range	≥ 12.5 ns
Count rate per channel	≥ 8 MHz
Deadtime	≤ 20 ns
Number of input channels	Extendable to ≥ 64
Input type	NIM, TTL or CMOS, 50Ω terminated
Data extraction port	10/100 Mbps Ethernet over twisted pair

As mentioned previously, the TCSPC system was designed to operate with off-the-shelf single-photon detector modules, but in this work, we focus on SPAD modules [ID Quantique, 2013; Micro Photon Devices, 2013a,b; PicoQuant, 2013b] as they provide the best-in-class time resolution available. This type of detector module includes an integrated quenching circuit and a TTL, CMOS or NIM digital output signal. Moreover, the high-

speed PIN diode [Becker & Hickl, 2000] used to obtain reference trigger synchronization signals from the laser pulses outputs a negative NIM-compatible analog voltage. Thus, the front-end must accommodate all these types of input signals. Since the single-photon response of SPADs has no variation in the amplitude of the output signal, no amplitude walk correction was required.

The cost-per-channel of the system was not initially set as a quantified requirement, but a significant effort was put in reducing as much as possible the system's overall price, without excessive compromise on its performance. For this reason, the system was required to use only off-the-shelf electronic components (no custom-designed integrated circuit was used in the design) and to resort to standard printed circuit board (PCB) design and manufacturing techniques. The system was also required to provide an easy calibration for simplified integration in a multi-channel system.

5.2.4 Design Choices

The main element of the design is the THS788 quad-channel TDC from Texas Instruments [Texas Instruments, 2015a]. It features a 13.02 ps bin width and a typical accuracy of 19 ps (FWHM), which is the best time resolution available in off-the-shelf TDCs. It also supports event bursts at 200 MHz (therefore a 5 ns deadtime), and a sustained channel count rate of 15.8 MHz for a 16 bit word result sent to the serial output port at a rate of 300 Mbit/s (fastest datalink speed available). This corresponds to a 426.6 ns full-scale time range. This TDC thus fulfills the requirement stated in the previous section, with the exception of the input type. The THS788 features 5 low-voltage differential signaling (LVDS) inputs, and thus requires an appropriate discriminator to convert the input signal to the required logic level. Therefore, a single-ended leading-edge discriminator front-end was chosen for its low cost and simplicity. The system was nonetheless designed with a modular approach (using a motherboard/daughterboards architecture) to provide maximum flexibility for further improvements and to enable the use of other types of photodetectors by resorting to an appropriate daughterboard circuit that needs to be designed depending on the detector (for instance to include constant fraction discrimination). Our system also includes a low-cost Xilinx Spartan 6 FPGA [Xilinx, 2015] to provide an interface to the TDC in order to extract photon arrival timestamps to build histograms corresponding to TPSFs which are sent to the acquisition PC via an isolated Ethernet link.

When the THS788 receives a valid signal at one of its input channels, an absolute timestamp based on its master clock is stored in its channel FIFO. An internal arithmetic logic unit (ALU) calculates the time difference between the timestamps of an event channel

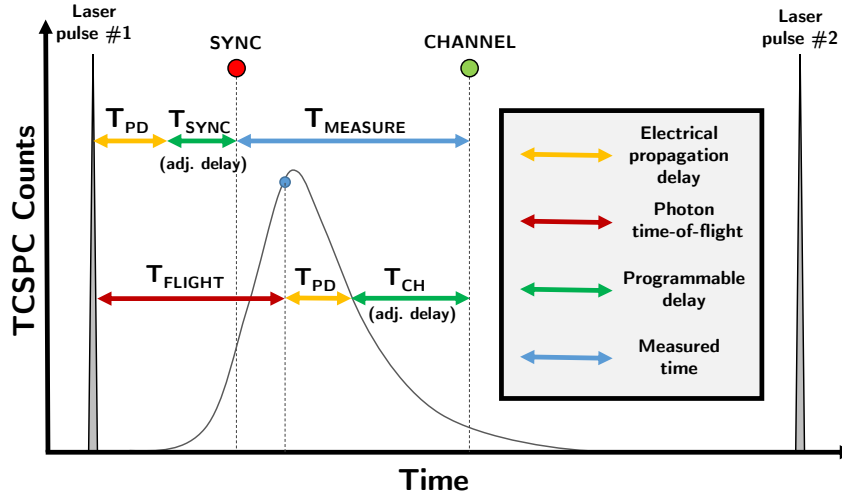


Figure 5.2 Measurement and calibration of system delays.

and a reference input channel (SYNC channel). This measurement method can be used in applications where multiple SYNC periods can occur before a valid event is captured. In TCSPC applications, less than 1% of the laser pulses generate an event on the detector, since a higher number could distort an acquired TPSF due to the deadtime of both the detectors and the TCSPC system (this is the so-called pulse pile-up effect that biases counting towards photons arriving early in the period between two laser pulses).

Since a full DOT scanner aims at a minimum of 64 channels, great emphasis was put on simplifying the integration inside a complete multi-board system. Hence, the data extraction port supports a daisy-chain configuration with virtually unlimited expansion possibilities. Furthermore, each channel was designed with a programmable delay-line that can be set from 0 to 9.22 ns in 10 ps increments. This adjustable delay is used to compensate for undesired propagation delays across the system (cable length between the detector and the input, intrinsic delay of the quenching circuit inside the detection module or position offset of a detector) to ensure that the measurement is processed using the adequate reference from the SYNC input. These delays are shown in Figure 5.2. With such an approach, manually handling cable lengths or delay lines is no longer necessary.

5.2.5 System Architecture

The TCSPC system architecture consists of 5 different modules : 1) the leading-edge discriminator, 2) the motherboard input circuit and programmable delay line adjustment, 3) the TDC and its readout circuit, 4) the data extraction circuit, and 5) the calibration pulse generator. These modules are located on two different circuit board designs : a)

the front-end daughterboard and b) the TCSPC motherboard. A complete DAQ system comprises 5 daughterboards and 1 motherboard (Figure 5.3), which includes 4 acquisition channels and a reference channel.

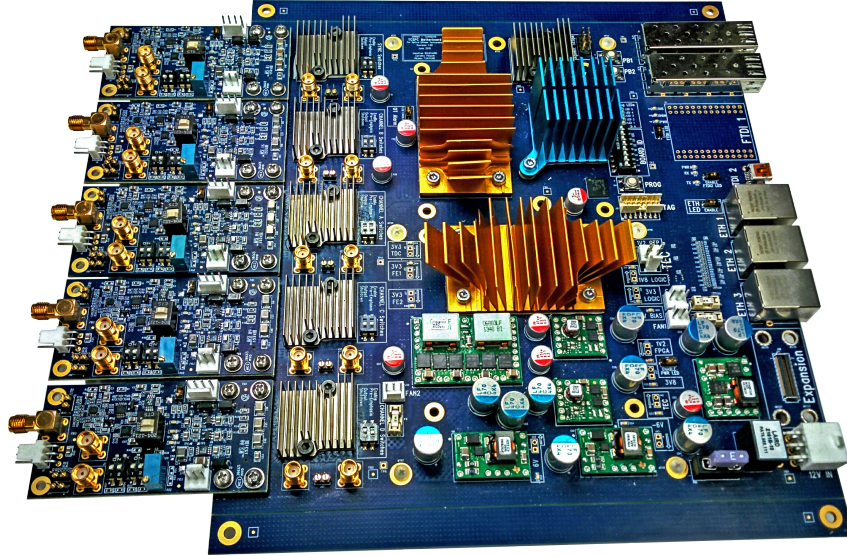


Figure 5.3 Photograph of the TCSPC system with 5 identical daughterboards for input signal conditioning (left) and the motherboard (right).

Global Architecture

The system (Figure 5.4) uses 5 identical daughterboards to provide matched input characteristics for all 4 detection channels (CHA, CHB, CHC and CHD) and for the reference channel (SYNC). The daughterboards include the front-end electronics and signal conditioning required to convert the analog output to a high-speed low-voltage differential signaling (LVDS) line. This signal is then sent to the motherboard via a high-speed mezzanine connector. The motherboard applies a programmable delay to the signal before sending it to the TDC. A Spartan 6 FPGA installed on the motherboard then extracts the timestamps from the TDC to create a histogram sent to a PC at the end of the acquisition cycle. For testing purposes, a pulse generator is included in the system to generate calibration signals with well-defined time delays used during calibration and self-testing.

Front-End Daughterboard

The front-end of the leading-edge discriminator (Figure 5.5) uses an ultrafast silicon-germanium voltage comparator (ADCMP582) as the main element of the design. It has an input range of -2 to 3 V which is adequate for the aforementioned detectors. Alternate assemblies of the daughterboard provide rising-edge or falling-edge triggering, ad-

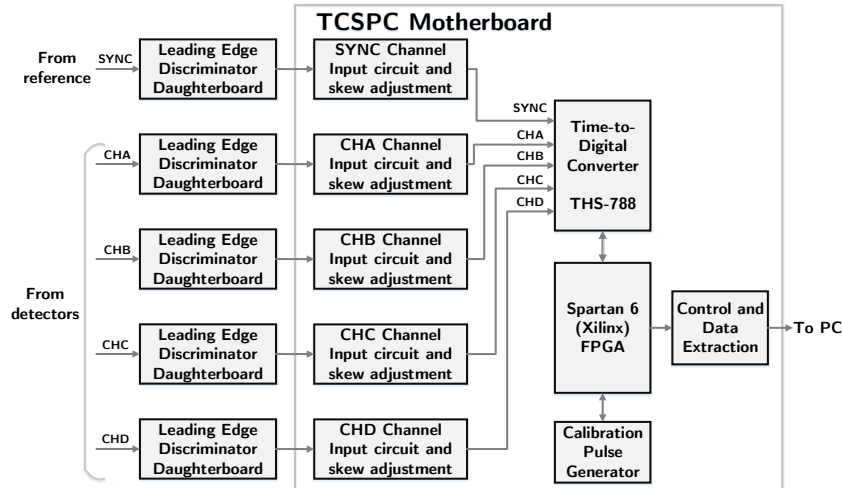


Figure 5.4 High-level architecture of the TCSPC system.

justable hysteresis on the leading-edge discrimination, and optional 50Ω termination. A reference voltage provided by a digital-to-analog converter (DAC) on the motherboard is used to obtain a low-noise adjustable threshold voltage for the comparator trigger. A non-retrigerrable monostable, designed with a high-speed D flip-flop, was added to the signal chain to provide the minimum pulse width requirement of the TDC for any type of input. A fanout buffer was also added to provide a test output for qualification purposes and to provide a line driver to avoid degradation of the signal getting through the mezzanine connector onto the motherboard.

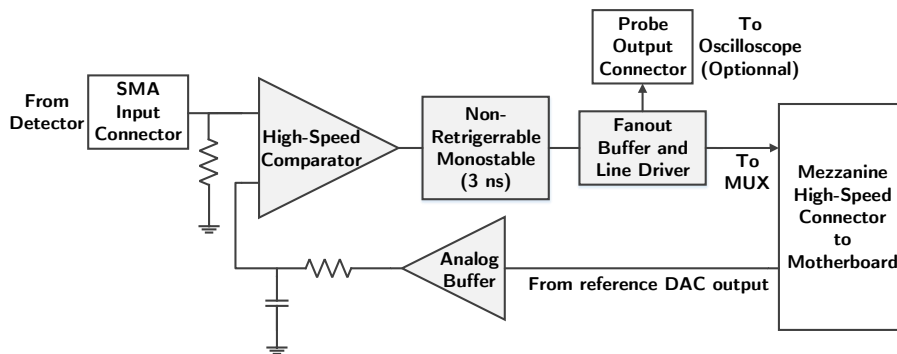


Figure 5.5 Architecture of the leading-edge discriminator daughterboard.

Motherboard Input Circuit

The TCSPC motherboard is designed to accept a differential (LVDS) signal from the mezzanine connector of the daughterboard. This signal is sent to the input multiplexer of the channel. The operator can select which input is sent to the signal chain; the channel

either uses 1) the input from the daughterboard or 2) the calibration pulse generator (described in Sect. 5.2.5). The selected signal is then sent to a programmable delay line to align the signal in the time range sampled by the TDC. A reference DAC is used for an analog fine-tuning of the delay element. This is to precisely align all the acquisition channels during the calibration procedure [Lapointe *et al.*, 2012]. Finally, a fanout buffer is used to adapt the logic level of the signal for the TDC's input. This buffer also provides a test output to connect an oscilloscope probe for circuit qualification.

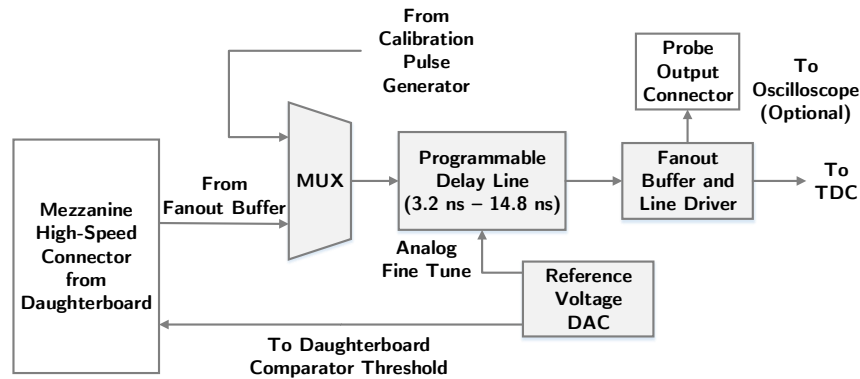


Figure 5.6 Architecture of the motherboard input module.

TDC Readout

The THS788 TDC is configured via a dedicated serial peripheral interface (SPI) port. A low-level driver was developed inside the FPGA to provide access to all TDC features. These configurations can be accessed via the main Ethernet link through the FPGA. At the reception of a valid event on one of the input channels, the TDC computes a timestamp based on the time difference between the input channel and the SYNC channel. For the desired application, the time range of the TDC was set to ≈ 426 ns, thus setting the output result format to 16 bit signed integer. The timestamps are sent to the FPGA (Figure 5.7) via a dedicated LVDS link for each channel (including data and strobe signals). All the channels are synchronized with a main result clock (RCLK) which is also sent to the FPGA. The signals received are deserialized by the FPGA, and sent to four histogramming state machines that control the creation of each channel histogram. At this point, timestamps exceeding a 10 bit unsigned range are ignored, since only a range of 12.5 ns is required for the DOT system. The histogram is built in a dual-port block RAM inside the FPGA. The first data port is assigned to the state machine and the second port is directly mapped into a MicroBlaze processor memory [Xilinx, 2016]. This method enables direct readout of histograms by the processor and easy evaluation of histograms build-up progression.

Since all histograms are built inside the onboard RAM, the board to PC bandwidth is significantly reduced (compared to sending raw timestamps).

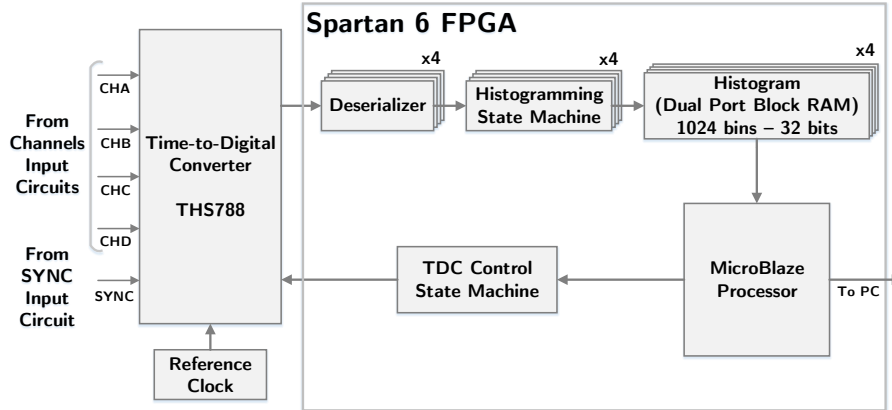


Figure 5.7 Architecture of the TDC readout module.

Multi-Channel Architecture

A complete DAQ system for TD measurements in DOT requires a high number of acquisition channels (approx. 64 or more). The design presented here features 4 detection channels. It therefore requires a data extraction scheme that can handle multiple boards in the same system. Consequently, a 4-port 10/100 Mbps Ethernet switch was included in the design. One of the 4 ports is directly connected to the FPGA via a media-independent interface (MII). The remaining ports are available through 3 RJ-45 connectors at the board edge. This architecture can provide connection to a single PC, but can also support multiple TCSPC motherboards connected in a daisy-chain configuration. The board address can be set via an 8-bit DIP switch or using an external DHCP server. This enables the use of a large number of boards for up-scalability.

Calibration Pulse Generator

An onboard pulse generator was added to the design to provide detector-less testing and system qualification. The pulse generator was built using a programmable single-chip clock fanout buffer, delay line and divider (LMK01010 from Texas Instruments) with extremely low additive jitter. The generator can provide a dedicated pulse directly into the input multiplexer (Figure 5.6) for each of the channels, including the reference channel, and its outputs are independently programmable for each channel, with a repetition rate ranging from 627 kHz to 320 MHz and a programmable delay of 0 to 2250 ps.

5.2.6 Materials and Method

Performance was evaluated using two fully assembled systems, each of them including one motherboard and 5 daughterboards. The two systems were manufactured and assembled in one batch using identical fabrication and assembly processes. The system electrical characteristics were evaluated (nonlinearity, time measurement accuracy and delay line jitter) followed by typical TD-DOT measurements.

Nonlinearity Evaluation

Nonlinearity in TCSPC systems is customarily evaluated in terms of differential nonlinearity (DNL) and integral nonlinearity (INL) [Resnati *et al.*, 2008; Villa *et al.*, 2015]. Both are state-of-the-art essentials to evaluate nonlinearity in data converters, especially in ADCs, digital-to-analog converters (DACs) and TDCs. DNL is defined as the difference in an actual step width compared to the ideal bin width. The INL is defined as the maximum deviation from the ideal transfer function (in this case a straight line). To evaluate these characteristics, a code density test was performed. This method requires feeding the TDC with a random uniform distribution of the Channel-to-SYNC delay. The histogram acquired using this random distribution represents the number of occurrences for each bin of the dynamic range. The DNL and INL can then be extracted from these data.

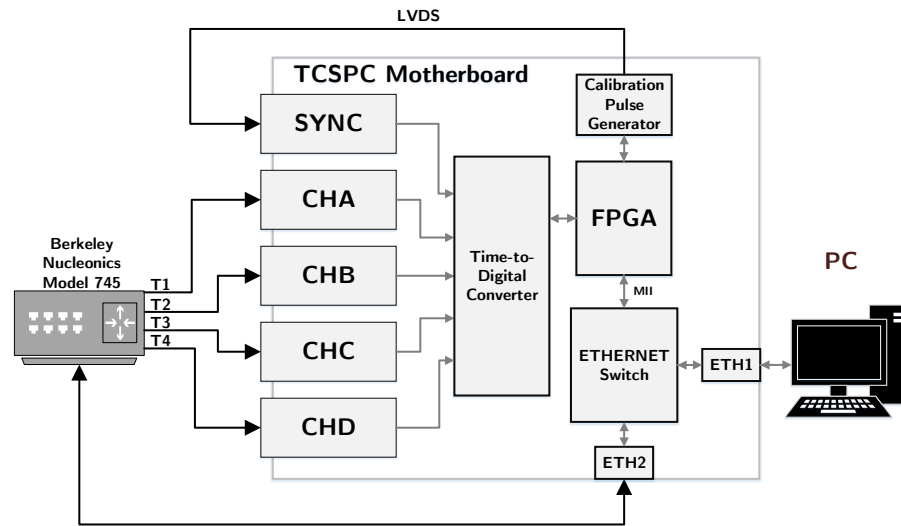


Figure 5.8 Nonlinearity evaluation setup.

The random distribution of the CHANNEL-to-SYNC delay was implemented by using two non-correlated pulse sources (Figure 5.8). The SYNC channel was pulsed using the onboard pulse generator at a repetition rate of 1 MHz, derived from the independent clock oscillator of the pulse generator (320 MHz). This pulse is sent directly to the motherboard

input circuit, excluding the electronics located on the daughterboard. All 4 input channels were pulsed using the 4 channels of a high precision delay generator (Berkeley Nucleonics Model 745) at the maximum repetition rate of the instrument (500 kHz) derived from its internal clock reference. A 100 ns pulse width and a 2 V signal amplitude was used to feed the input of the high-speed comparator on the daughterboard. The comparator threshold was set to 1 V in a rising-edge triggering configuration. The code density histograms were built directly inside the FPGA memory for a 12.5 ns time range. The acquisition for all 4 channels was done simultaneously. The acquisition time was set to 30 minutes for approximately 30 millions events in the histogram.

Time Measurement Accuracy Evaluation

Time measurement accuracy evaluation requires sweeping all possible CHANNEL-to-SYNC delays. According to the THS788 datasheet [Texas Instruments, 2015a], the accuracy should be close to 8 ps (standard deviation). The required dynamic range of the TDC (12.5 ns) was swept in 3 ps increment using the Berkeley Nucleonics delay generator (maximum 5 ps RMS jitter for delays < 100 ns), while acquiring a separate histogram for each step (Figure 5.9). All channels were pulsed simultaneously using the 4 channels of the delay generator and the SYNC channel was pulsed using the reference output (T0) of the delay generator. The acquisition was accomplished using a 100 ns pulse width, 2 V pulse amplitude, 1 V comparator threshold at a repetition rate of 500 kHz. A 2-second acquisition was made for each 3 ps step, for 1 million events in each histogram. The full acquisition was performed in approximately 5 hours. After acquisition, a gaussian fit was made (using Matlab) on each bin of the dynamic range. The value of the accuracy was derived from the fit, and expressed in terms of the standard deviation of the gaussian distribution.

Delay Line Jitter Evaluation

Each of the acquisition channels and the SYNC channel include a programmable delay line used during calibration of multi-channel acquisitions. This delay line (SY89296U from Micrel) is built from 1024 basic delay elements cascadable in powers of 2. To evaluate the contribution of the delay line, the accuracy of the system was evaluated for 11 delay values corresponding to each delay element of the SY89296U (0, 10, 15, 35, 70, 145, 290, 575, 1150, 2300, 4610 and 9220 ps). The measurements were made using the time measurement accuracy evaluation setup (Figure 5.9) on a reduced dynamic range (2 ns) to shorten the acquisition time. The gaussian fit was performed over 60 bins and the accuracy of the system was derived from the average of those bins. The delay lines from the acquisition

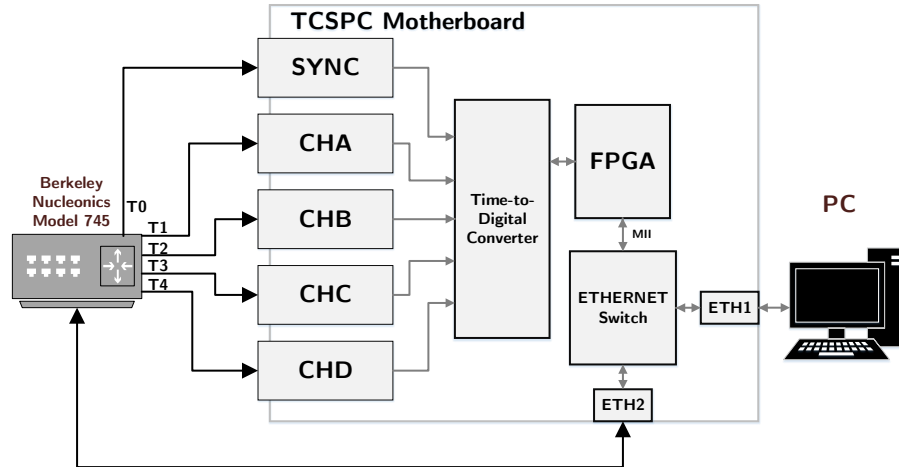


Figure 5.9 Time measurement accuracy and delay line jitter evaluation setup.

channels and the SYNC channel were incremented simultaneously to keep the measurement of the TDC inside the 2 ns evaluation range. The measurement includes the contribution of both delay lines in the signal path (SYNC and event channels).

DOT Measurements

The performance of the full system was tested in a TD-DOT data acquisition setup (Figure 5.10). A mode-locked Ti:Sapphire laser (Tsunami, Spectra-Physics, USA) was used as the excitation source, emitting ultra-short laser pulses at a repetition rate of 80 MHz. The laser beam is steered using wedged glass plates and front surface mirrors in order to minimize temporal distortion of the signal. Part of the laser beam is sent to an autocorrelator (PulseCheck, APE GmbH, Germany) which is used to measure the laser pulse width set at 4 ps. Part of the beam is deflected and is directed to a fast PIN diode (PHD-400, Becker & Hickl GmbH, Germany) used for triggering the SYNC channel of the TCSPC system. The last part of the beam goes to the subject, is diffused inside it and captured by a single-photon detector.

For the detection channels, a SPAD detector (PDM, Micro Photon Devices, Italy) was used to make single-photon measurements. The same detector was used for all 4 channels of the 2 boards (total of 8 measurements) to avoid possible variations coming from different SPAD impulse response functions (IRF). The laser beam is attenuated to avoid any distortion in the time-domain signal. The attenuation was adjusted to achieve approximately 1 million counted events per second. The results obtained with the new TCSPC system were compared to a reference TCSPC system (SPC-134 [Becker & Hickl, 2010b] from Becker & Hickl - B&H) using the same SPAD detector.

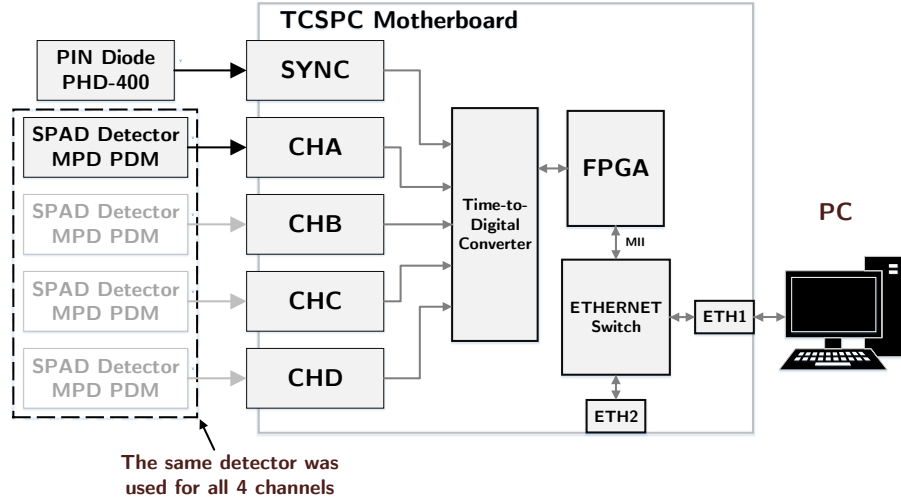


Figure 5.10 TD-DOT measurement setup.

The first measurement was carried out to obtain the IRF of the full system, including laser, detector and TSCPC system. For this acquisition, the laser is beamed directly (after strong attenuation) onto the SPAD detector. For the second measurement, a turbid medium is added in the laser path to diffuse the light. In this case, a liquid phantom was used, which simulates tissue optical properties. The phantom [Lapointe *et al.*, 2012] was made of a 5 cm outer diameter cylindrical glass tube filled with a 48:1 (V/V) aqueous dilution of Intralipid 20% (Baxter) which yields a reduced scattering coefficient of $\mu'_s = 5 \text{ cm}^{-1}$ [Ripoll *et al.*, 2002].

5.2.7 Results

This section presents the results obtained for all 8 assembled detection channels. Channels are labeled from A to D followed by the identification number of the electronic board.

Nonlinearity Evaluation

Figure 5.11 illustrates the result for the system's DNL in terms of least significant bit (LSB), which represents 13.02 ps. All channels feature a peak DNL lower than 5% LSB ($\approx 650 \text{ fs}$) with an average σ_{DNL} of 1.7% LSB (for boards 1 and 2, respectively 1.9% LSB and 1.5% LSB). Figure 5.12 shows the INL. Every channel presents an absolute peak INL lower than 10% LSB ($\approx 1.3 \text{ ps}$) with a maximum variation of 3% LSB between all channels.

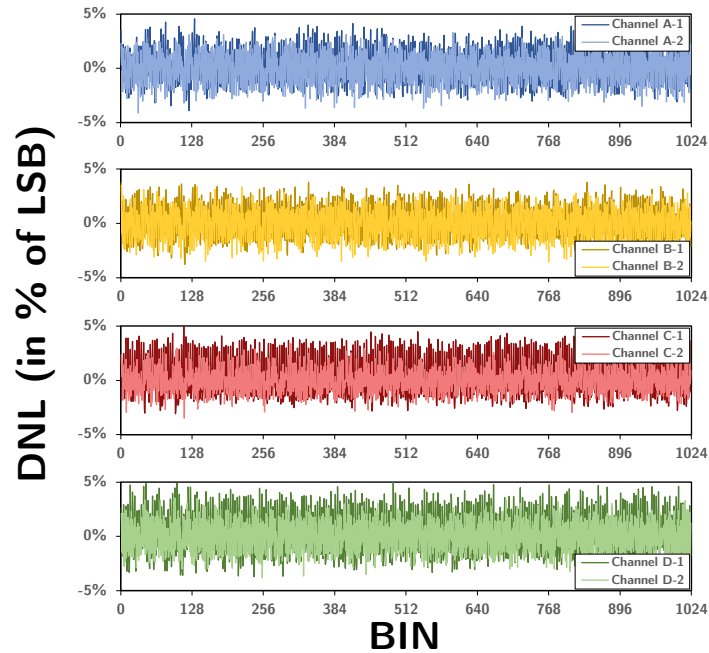


Figure 5.11 Differential nonlinearity (DNL) of the TCSPC system.

Time Measurement Accuracy

The time measurement accuracy of the complete system as a function of the TDC bin is shown in Figure 5.13. The system shows an average accuracy (standard deviation) of 8 ps (≈ 19 ps FWHM). One can notice that the accuracy does not vary significantly from

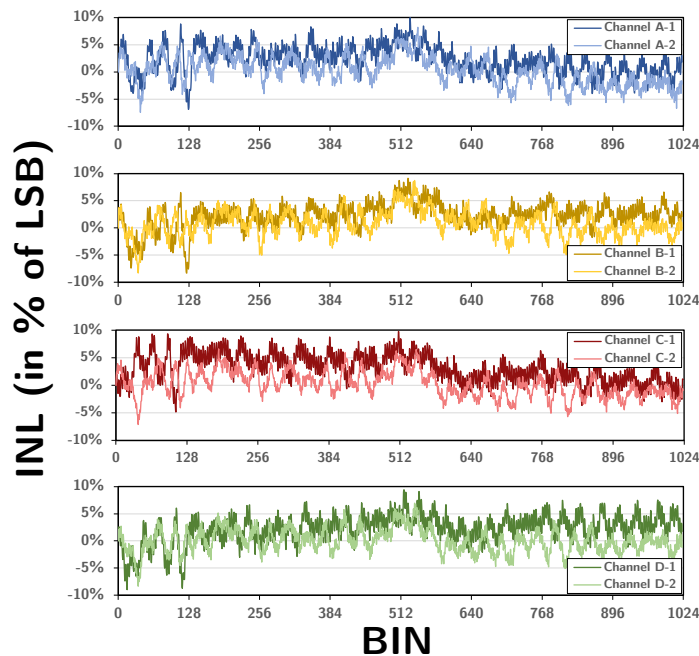


Figure 5.12 Integral nonlinearity (INL) of the TCSPC system.

channel to channel, but changes from board to board (8.3 ps and 7.7 ps respectively for boards 1 and 2). Note that the THS788 integrated circuits used on the two boards were bought from separate manufacturing batches. Furthermore, the measurement noise was significantly higher at the time of board 1 data acquisition due to a ≈ 15 ps low-frequency drift of the Berkeley Nucleonics delay generator induced by temperature variations.

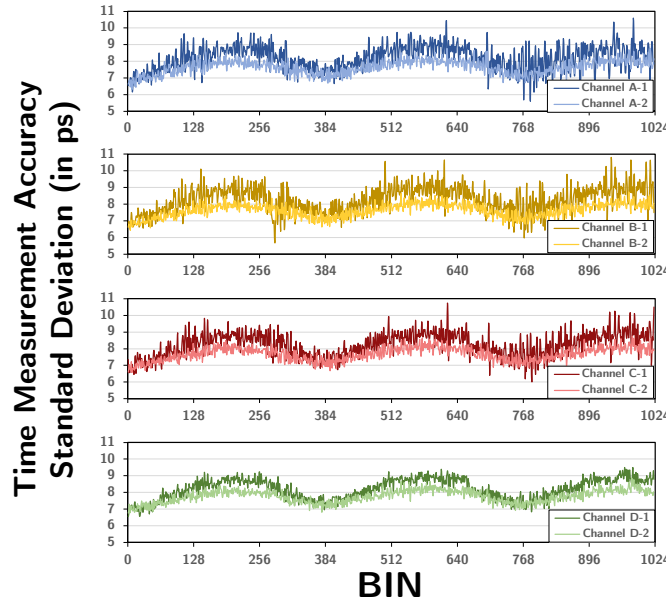


Figure 5.13 Time measurement accuracy of the TCSPC system.

Delay Line Jitter Evaluation

Figure 5.14 shows the impact of the programmable delay value on the full system accuracy. Delays ≤ 1150 ps do not have a significant impact on system's accuracy, although greater delays induce an additive jitter up to ≈ 1 ps (standard deviation). Once more the measurements were influenced by thermal drift of the Berkeley Nucleonics Model 745 (more visible for short delays).

DOT Measurements

The IRF of the full system, including all optical components, is shown in Figure 5.15. Those measurements were obtained with all programmable delay lines set to zero. The system was then calibrated so that each IRF peak is centered at 1300 ± 10 ps using the programmable delay lines, as shown in Figure 5.16. The IRFs were measured to 37 ps FWHM on average using our TCSPC system, while an IRF of 29 ps FWHM was obtained using the reference TCSPC system (B&H SPC-134).

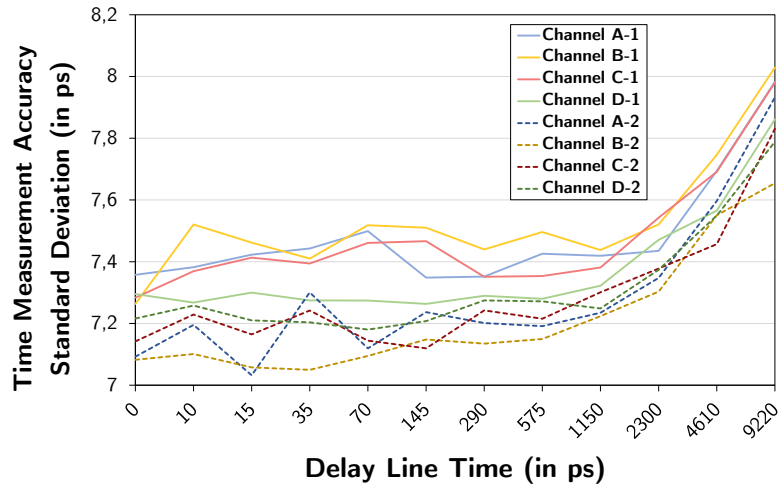


Figure 5.14 Time measurement accuracy of the TCSPC system for multiple values of the programmable delay line.

Figure 5.17 illustrates typical TD-DOT measurements on a diffusing subject. No inter-channel variation was observed throughout the entire dynamic range. Identical results were obtained using the reference TCSPC system.

5.2.8 Discussion

This new TCSPC system achieved great results when compared to the reference system (SPC-134). It fulfills every requirement mentioned in Table 5.1. As expected, the system features an excellent linearity due to the internal architecture of the THS788, which uses a high-speed 64-latch delay-locked loop (DLL) interpolator to subdivide its 1.2 GHz clock

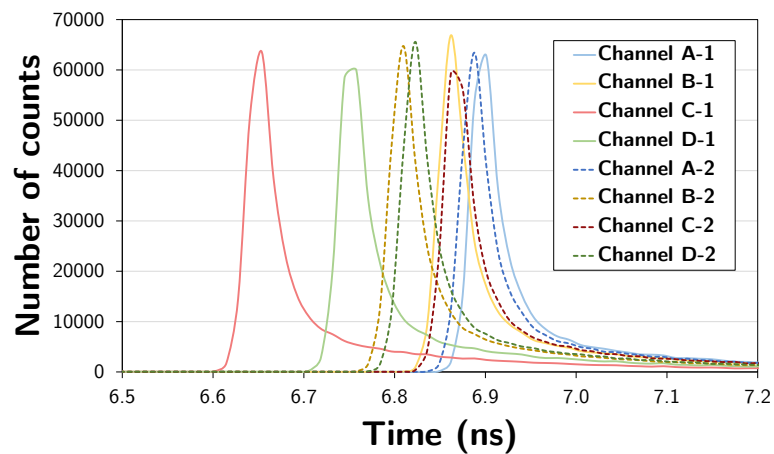


Figure 5.15 Measured IRF before system delay calibration.

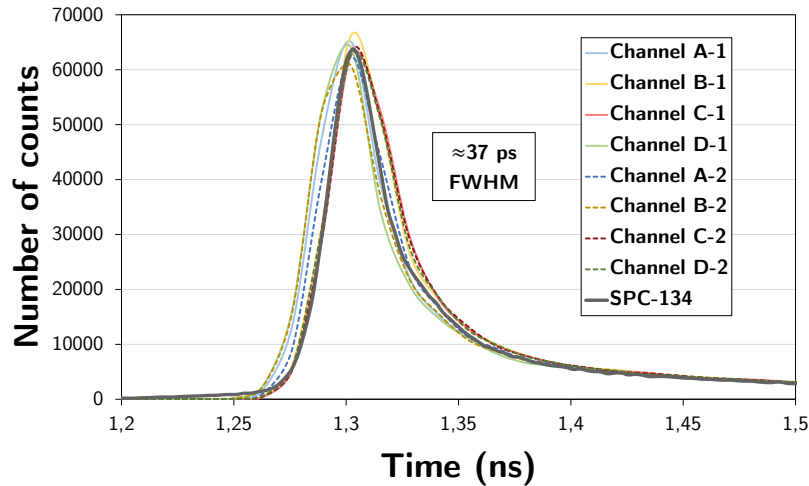


Figure 5.16 Measured IRF after system delay calibration (≈ 37 ps FWHM). IRF measured using the B&H SPC-134 (in black) shows a 29 ps FWHM.

into 13.02 ps intervals. The excellent σ_{DNL} of 1.7% LSB ensures that the measurement is accurate and monotonic throughout the entire conversion range. Moreover, the low INL (10% LSB) obviates any linearity correction inside the FPGA. The system also presents high accuracy, achieving on average 19 ps FWHM for the entire system, including all components in the signal path of the acquisition channel and the SYNC channel (input comparator, monostable, fanout buffers and all related electronics). One can notice a periodic variation of ≈ 2 ps peak-to-peak on the accuracy measurement throughout the

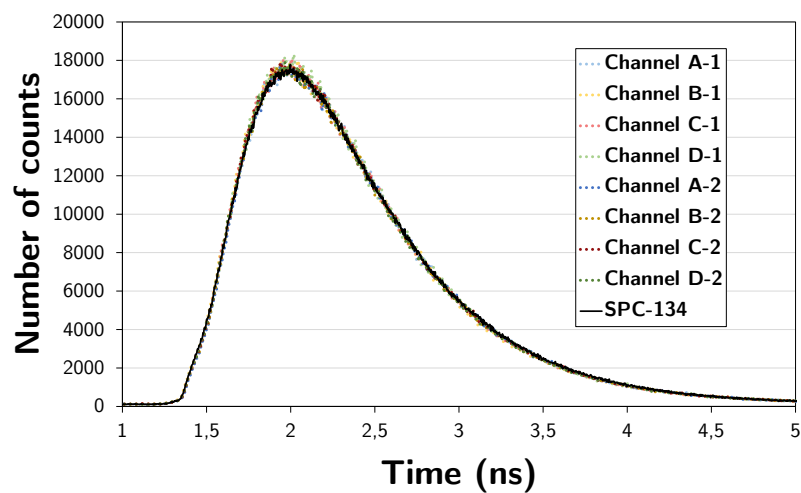


Figure 5.17 Time-of-flight measurement using a phantom [Lapointe *et al.*, 2012], which simulates living tissue optical properties. The system presents identical results as the B&H SPC-134 reference system.

Tableau 5.2 Performance Comparison of TCSPC Systems.

Characteristic	This work	SPC-134	SPC-130-EM	HydraHarp 400
		[Becker & Hickl, 2010b]	[Becker & Hickl, 2010c]	[PicoQuant, 2012]
Bin width	13.02 ps	813 fs	813 fs	1 ps
Measurement accuracy (FWHM)	19 ps	8 ps	6.6 ps	28 ps
Differential nonlinearity	1.7% _{RMS} LSB	0.8% _{RMS} LSB	0.5% _{RMS} LSB	0.2% _{RMS} LSB
Integral nonlinearity	10% LSB peak	-	-	-
Dynamic range	12.5 ns	50 ns to 2 μ s	50 ns to 5 μ s	65 ns to 2.19 s
Count rate per channel	15.8 MHz (theoretical)	10 MHz	10 MHz	12, 5 MHz
Deadtime	5 ns (theoretical)	100 ns	100 ns	80 ns
Number of input channels	4 (expandable)	4	1	8
Input type	NIM, TTL or CMOS	NIM	NIM	NIM
Data extraction port	10/100 Mbps Ethernet	4 \times PCI	PCI	USB 3.0
Cost	\$	\$\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$\$\$
Programmable delay	Yes	No	No	No

dynamic range which is likely caused by small variations in the main clock PLL inside the THS788 (fixed at 200 MHz, 5 ns period). This variation is also mentioned in the THS788 datasheet [Texas Instruments, 2015a]. The delay lines used in the calibration process were evaluated in term of their contribution to the overall accuracy of the system, and an additive jitter of maximum 2.4 ps FWHM was measured at the absolute worst case (SYNC and channel delay line at maximum value). The accuracy measured was slightly better than expected, assuming that the THS788 accuracy is typically 19 ps FWHM [Texas Instruments, 2015a]. This means that the contribution of the electronics is negligible compared to that of the THS788 for all programmable delay values ≤ 1150 ps. Besides, the additive jitter of the delay line does not have a significant effect when the system is used with first-class modern SPAD detectors (IRF of ≈ 30 ps FWHM) or PMT detectors (IRF of ≈ 180 ps FWHM).

Table 5.2 provides a summary of the performance of this system in comparison with other commercially available TCSPC systems. Even though it features a significantly larger bin size (13.02 ps) than the SPC-134 (813 fs), DOT measurements are not greatly impacted by the larger bins (and TCSPC measurements in general since detectors do not achieve timing resolutions better than ≈ 25 ps). When compared to off-the-shelf high performance TCSPC systems, it features extremely competitive performance notwithstanding the fact that it is significantly lower-priced (\approx \$1,000 USD per channel for prototype manufacturing of 2 units). It also includes integrated expansion possibilities through the onboard Ethernet switch and features a programmable delay line in each channel to compensate for undesired propagation delay in the signal path, which is not offered by any other TCSPC system. All these features were implemented to simplify multi-channel integration in order to achieve more sensitive TD-DOT scanner designs using a larger number of detectors.

5.2.9 Conclusion

A new TCSPC system was designed using only low-cost off-the-shelf electronic components. Promising results were obtained, as it features excellent linearity, accuracy and obtains similar results for TD-DOT measurements when compared to a reference TCSPC system for a cost at least one order of magnitude lower. The system fulfills all the requirements stated in Table 5.1, and is also designed to simplify multi-channel integration through the use of a daisy-chained configuration and programmable delay lines. Even though it is designed for time-domain measurements in DOT, this TCSPC system is also suitable for other applications that could benefit from a low-cost multi-channel time-domain measurement system, such as laser range finding or fluorescence lifetime and multispectral imaging microscopy.

5.2.10 Acknowledgments

The authors acknowledge financial support from the Fonds de recherche du Québec - Nature et technologies (FRQNT) through a Projet de recherche en équipe grant and a Master's degree scholarship. The Natural Science and Engineering Research Council of Canada (NSERC) is also acknowledged for financial support through Canada Graduate Scholarships - Master's Program. The authors thank CMC Microsystems for provision of development tools and licenses. Additionally, the authors would like to thank Kevin Paupe and Simon Boucher for their contribution to the project.

CHAPITRE 6

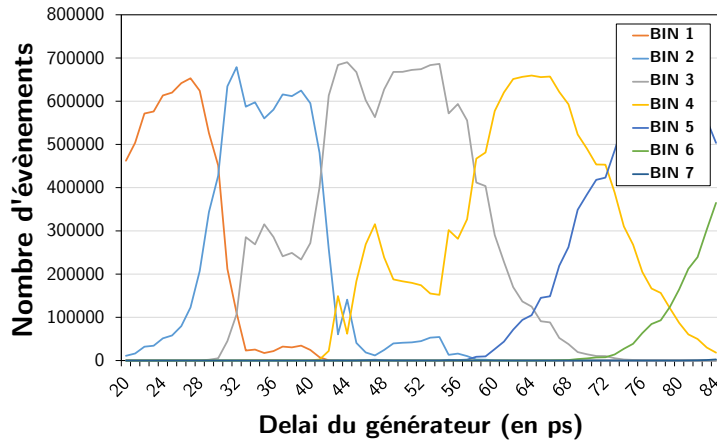
COMPLÉMENTS DE L'ARTICLE

Ce chapitre présente divers éléments complémentaires à l'article présenté au chapitre 5 qui ont été omis lors de la rédaction. Les éléments présentés ont été considérés lors de la conception ou de l'acquisition des données, mais ont été retirés de l'article afin d'éviter d'alourdir le manuscrit. Ils sont toutefois très pertinents dans le cadre du présent mémoire, tout particulièrement pour les développements futurs du système d'acquisition et pour les études subséquentes.

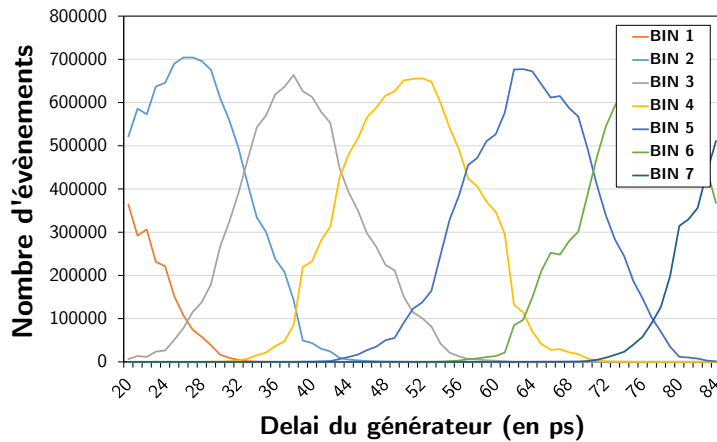
6.1 Précision du générateur de délai

Lors des mesures de la précision temporelle (*time measurement accuracy*) présentées dans l'article (chapitre 5), un générateur de délai Berkeley Nucleonics Model 745 a été utilisé. Ses caractéristiques sont, selon la fiche technique du fabricant [Berkeley Nucleonics, 2011], largement suffisantes pour les requis du test (gigue temporelle ≤ 5 ps). Toutefois, durant l'acquisition des mesures, une instabilité dans le délai du générateur a été observée. Ce délai dérive en fonction du temps de plusieurs dizaines de picosecondes, et ce, de façon cyclique sur une longue période (≈ 15 s). Lorsqu'une mesure par balayage des délais est réalisée, on peut observer une discontinuité dans le délai de sortie, tel qu'illustré à la figure 6.1. Ceci cause un bruit important lors de l'évaluation de la largeur temporelle du bin qui est effectuée à partir d'un fit gaussien.

Suite à une analyse approfondie du problème, la température de l'environnement autour du générateur semble affecter significativement le délai de sortie du générateur. Pour les mesures présentées dans l'article, le générateur a donc été placé dans une boîte fermée, et un flot d'air important a été forcé de part et d'autre de la boîte à l'aide de deux ventilateurs. Cette correction a été suffisante pour permettre la prise de mesure, mais l'effet est toujours visible (le bruit à haute fréquence et de forte amplitude) tel que montré à la figure 6.1b. Il serait donc fortement conseillé de faire un autre lot de mesure avec un générateur de délai plus précis sans aucune variation temporelle pour corroborer cette hypothèse.



(a) Avant correction



(b) Après correction

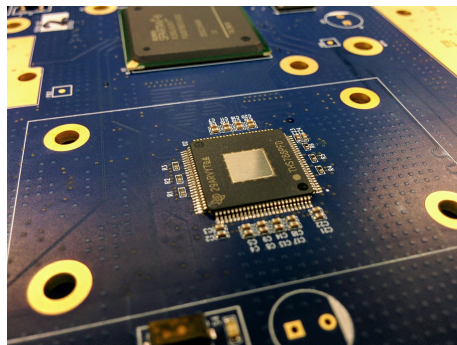
Figure 6.1 Effet de la dérive temporelle du générateur de délai sur la mesure de la précision temporelle. En (a), les discontinuités sont évidentes et de plusieurs picosecondes puisque l'environnement du générateur de délai n'est pas contrôlé. En (b), le problème a été partiellement corrigé par un refroidissement mieux contrôlé du générateur, mais de petites discontinuités sont toujours présentes ce qui affecte la qualité de la mesure de précision temporelle.

6.2 Stabilisation en température

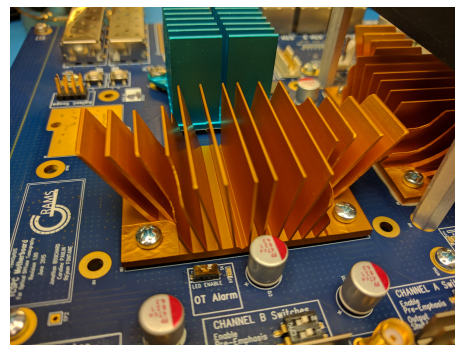
En électronique, l'effet de la variation de la température est toujours notable sur la précision d'un convertisseur de données. Dans le cas du THS-788, la fiche technique [Texas Instruments, 2015a] stipule un coefficient de variation thermique de $0,1 \text{ ps}/^\circ\text{C}$ qui n'a pas été évalué en pratique, mais plutôt par simulation (les variations minimale et maximale n'ont pas été qualifiées). Comme le circuit intégré doit dissiper plus de 4 W , une attention particulière doit être portée à son refroidissement. Pour les résultats obtenus dans l'article

(chapitre 5), l'effet de la variation de température du système a été négligé, et n'a donc pas été pris en compte dans les mesures.

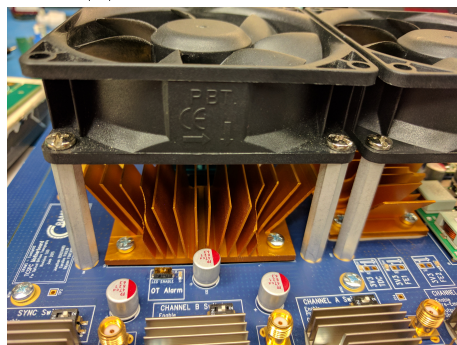
Bien que le coefficient de variation thermique mentionné par Texas Instruments soit très faible, il peut avoir un impact significatif sur les mesures. La plage d'opération du THS-788 se situe entre 0 et 140 °C ce qui correspond à une variation de ± 14 ps. Pour l'article, le circuit a été refroidi à l'aide d'un dissipateur thermique de très haute efficacité combiné à un ventilateur de 80 mm (figure 6.2c) dans le but de limiter les variations de température. Lors des acquisitions, la température n'a été ni mesurée ni contrôlée. Le circuit a toutefois aussi été laissé en fonctionnement durant plusieurs heures avant les mesures afin d'atteindre un régime stable.



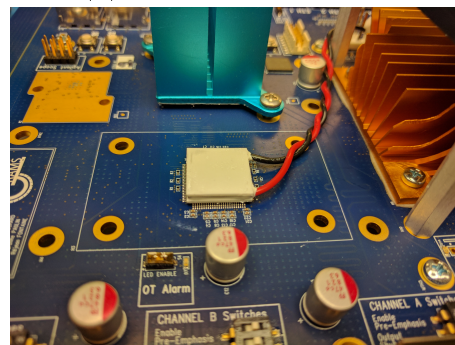
(a) Sans refroidissement



(b) Convection naturelle



(c) Convection forcée



(d) Refroidissement actif (effet Peltier)

Figure 6.2 Variante du système de refroidissement du THS-788. Le circuit intégré (a) peut être refroidi en utilisant un radiateur à convection naturelle (b), un radiateur à convection forcée (c) ou un refroidissement actif par module à effet Peltier (d). Notez que le module à effet Peltier requiert un radiateur et un ventilateur additionnel pour son fonctionnement. Pour les mesures de l'article, le refroidissement passif par convection forcée (c) a été utilisé.

Pour améliorer les performances du système, il serait intéressant d'effectuer l'étude complète de l'effet de la variation de la température, autant sur la précision de la mesure que sur la calibration du système. Le système présenté a été conçu pour supporter une régu-

lation de la température par le FPGA grâce à un contrôleur de module à effet Peltier de 16 A et une lecture de la température interne du THS-788 (figure 6.2d). L'implémentation de cette solution a toutefois été reportée à une étude ultérieure.

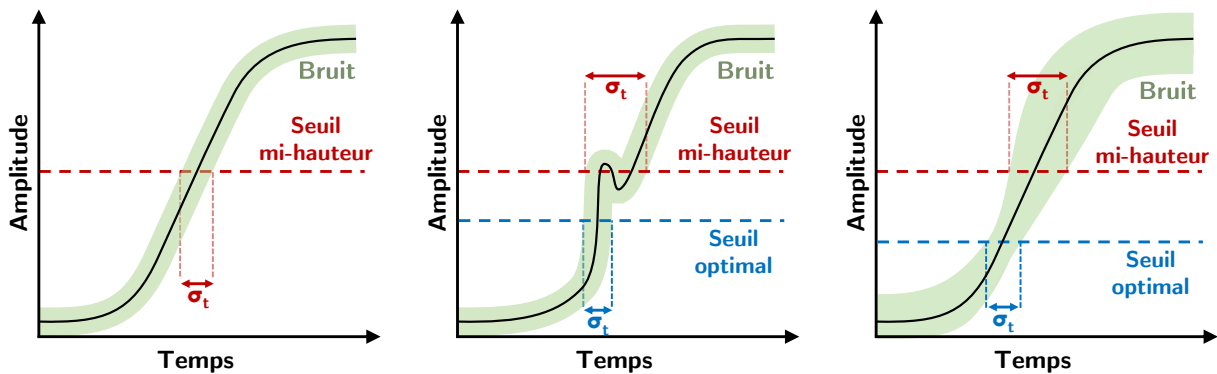
6.3 Optimisation du seuil du discriminateur

Lorsqu'on utilise un comparateur à seuil fixe, la précision temporelle sur la détection du front d'impulsion varie en fonction de plusieurs éléments : 1) le bruit électronique sur le signal, 2) le temps de transition du signal (de l'anglais *slew rate*), 3) la variation de la tension de dépassement du seuil (de l'anglais *overdrive voltage*), 4) la variation de la largeur temporelle de l'impulsion et 5) la variation de la tension en mode commun du signal. Dans l'étude présente, les détecteurs monophotoniques [Micro Photon Devices, 2013b] sont munis d'un circuit d'étouffement dont la sortie est une impulsion numérique identique pour chaque photon. Les éléments 3 à 5 ont donc une contribution négligeable puisqu'il n'y a pas de variation dans la forme de l'impulsion. En négligeant ces facteurs, le bruit sur la mesure temporelle est donné par :

$$\sigma_t = \frac{\sigma_v}{dV/dt},$$

où σ_v est le bruit électronique sur le signal et où dV/dt est la pente du signal au seuil de déclenchement. De cette équation, on peut conclure que le seuil optimal du comparateur est celui où le bruit est le plus faible et la pente est la plus grande.

Afin de simplifier les mesures et d'éviter d'alourdir le manuscrit, les résultats présentés ont été mesurés à l'aide d'un seuil de déclenchement fixe à la mi-hauteur du signal. Cette simplification est théoriquement valide pour une transition idéale du signal sans excès de bruit tel que présenté à la figure 6.3a. Toutefois, lorsque le signal est déformé par des problèmes d'intégrité du signal (oscillation, réflexion, non-linéarité de la sortie du détecteur), l'utilisation d'un tel seuil peut engendrer une erreur significative sur la mesure temporelle, tel que montré à la figure 6.3b. D'autre part, lorsque le bruit électronique sur le signal est corrélé en fonction du temps avec l'impulsion, il faut positionner le seuil à l'endroit où le bruit est le plus faible (figure 6.3c). Lorsque tous ces effets sont combinés, il devient impossible d'obtenir un seuil fixe identique pour tous les détecteurs. Il faut donc trouver, pour chaque détecteur, le seuil optimal.



(a) Transition idéale

(b) Transition déformée

(c) Transition bruitée

Figure 6.3 Seuil optimal de détection pour minimiser l'erreur sur la mesure temporelle. Le seuil optimal est présenté pour le cas d'une transition idéale en a), pour une transition déformée en b), et pour une transition bruitée en c).

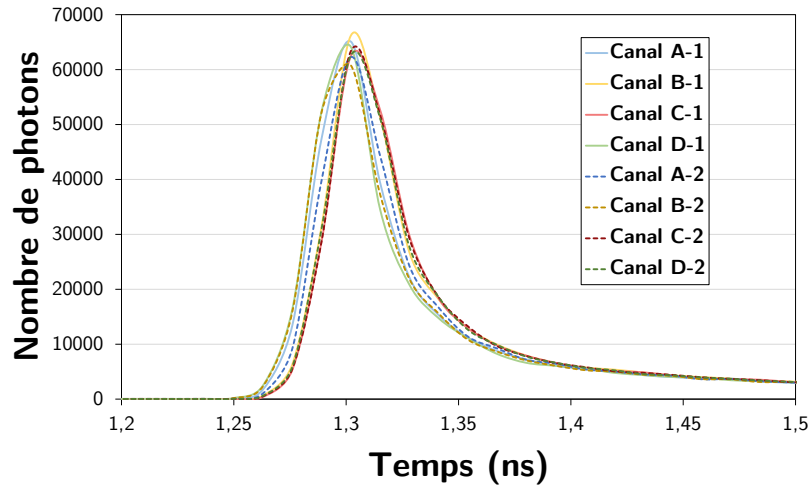
La méthode préférable pour la détermination du seuil de déclenchement optimal du discriminateur à front d'impulsion (DFI) est le balayage de plusieurs seuils. Pour effectuer ce balayage, on varie à l'aide du convertisseur numérique-analogique (CNA) le seuil du DFI sur toute la plage du signal et on acquiert, pour chaque point, la FDTP du système. Cette fonction permet d'évaluer la résolution temporelle du système pour tous les seuils. Le seuil optimal, qui possède la meilleure résolution temporelle, serait ainsi sélectionné et conservé en mémoire pour les acquisitions futures.

6.4 Réglage fin de la calibration temporelle

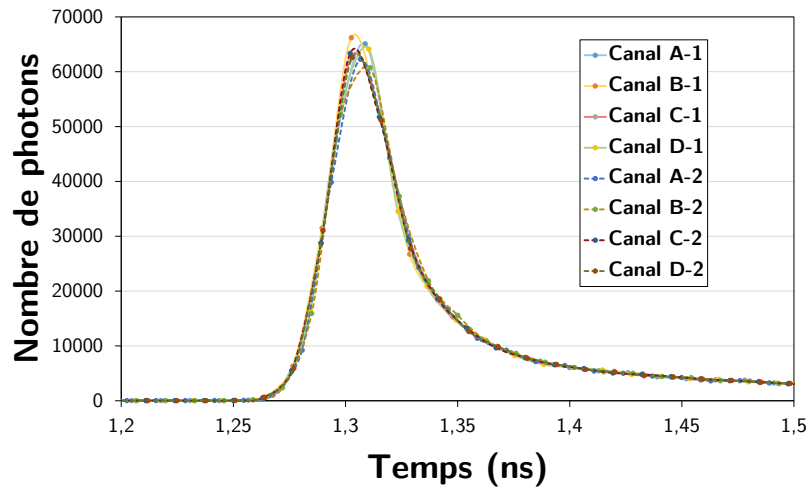
Lors de la calibration d'un scanner TOD-DT à plusieurs canaux, il faut évaluer et corriger les différences dans le temps de propagation électrique et optique entre les différents canaux. Cela signifie qu'il faut précisément aligner toutes les FDTP à un même point pour obtenir une référence du temps de propagation de la lumière avant l'introduction du sujet dans le scanner. Il faut aussi s'assurer que toutes les mesures sont faites dans la plage dynamique du convertisseur et que les FDTP ne sont pas tronquées ou repliées.

Tel que présenté dans l'article, le système utilise à cette fin une ligne à délai programmable (SY89296U, Micrel) dont le pas d'incrément est de 10 ± 10 ps. La ligne à délai comporte également un ajustement fin contrôlé par une tension analogique fournie par le CNA du système. Dans les mesures présentées dans l'article, l'ajustement fin a été négligé et l'alignement a été réalisé manuellement avec le pas d'incrément de base. L'utilisation de l'ajustement fin pourrait permettre de calibrer le système avec une granularité d'environ 2 fs (selon une estimation mathématique) ce qui permettrait une amélioration substantielle

par rapport aux résultats de l'article, tel que montré à la figure 6.4. Cette calibration permettrait de limiter le conditionnement des signaux post-acquisition et d'accélérer le traitement des images.



(a) Avant l'ajustement fin



(b) Après l'ajustement fin

Figure 6.4 Estimation de l'effet de l'ajustement fin sur la précision de la calibration du système. L'estimation a été réalisée dans Matlab avec un discriminateur à fraction constante et une interpolation de type *spline*.

CHAPITRE 7

DISCUSSION

La conception d'un système d'acquisition complet dédié à la TOD-DT requiert l'utilisation de nombreux dispositifs à la fine pointe de la technologie. Les performances individuelles de chacun de ces éléments auront ainsi un effet sur les performances d'imagerie du système, plus particulièrement au niveau de la résolution temporelle et de la sensibilité. Les travaux présentés dans ce mémoire ont pour but d'améliorer significativement la sensibilité du système tout en minimisant l'impact sur la résolution temporelle. Ces travaux ont permis de valider le fonctionnement des nombreux dispositifs nécessaires au développement d'un tel système, en plus de mesurer l'impact des choix de conception sur ses performances. Il s'agit d'une preuve de concept pour l'élaboration de l'électronique dédiée à un scanner TOD à points de vue multiples qui permettra l'intégration d'une solution à fort potentiel commercial.

Comme le projet est une première étape vers la conception d'un tel système embarqué dédié, il est impératif d'effectuer un bilan sur les technologies utilisées afin d'identifier les éléments critiques dans la réalisation d'un système d'acquisition optimal. Il faut aussi faire état des différents éléments qui ne répondent pas aux exigences serrées de la TOD-DT. Cette section présente ces divers éléments problématiques et apporte diverses pistes de solution. Des propositions de modifications à l'architecture électronique du système sont aussi présentées.

7.1 Convertisseur temps-numérique

Au début des travaux, le CTN sélectionné (THS-788 de Texas Instruments) était sans aucun doute le meilleur choix pour respecter les critères de performance. Avec une résolution temporelle de 13,02 ps et une précision de 21 ps LMH (selon la fiche technique), ce CTN répondait parfaitement aux besoins de la TOD-DT. Suite aux mesures et aux tests, le CTN atteint bien les performances citées par la fiche technique [Texas Instruments, 2015a], mais possède aussi plusieurs failles qui complexifient grandement l'intégration dans un système à large échelle.

Premièrement, le circuit ne peut atteindre le taux de répétition maximal de 200 MHz mentionné dans la fiche technique lorsque le canal de synchronisation (SYNC) est contrôlé par

un signal périodique. Dans le système d'acquisition TOD-DT, l'entrée SYNC est connectée à une photodiode PIN qui permet de détecter le taux de répétition du laser (fixé à 80 MHz par le système laser). Ce signal est utilisé à l'intérieur du CTN pour remettre à zéro le compteur temporel. Lors des mesures en laboratoire, une déformation du signal a été constatée lorsque la fréquence du signal SYNC dépasse 1 MHz, ce qui est largement sous les 200 MHz mentionnés par le fabricant. Il est impossible d'affirmer avec certitude la source du problème puisque le circuit à l'intérieur de la puce est indisponible pour des raisons de confidentialité, et la compagnie ne peut fournir aucune information à cet égard. Le circuit est désormais non supporté (*not recommended for new designs*) depuis mars 2015. On peut toutefois estimer que le problème provient d'une métastabilité à l'interface asynchrone-synchrone de l'entrée SYNC puisque la déformation est visible pour un seul bit à la fois et sur tous les canaux en simultané. Cette erreur engendre ainsi des estampilles temporelles décalées par des puissances de 2 bins ($\pm 4, 8, 16, 32$ et 64 bins). Les données recueillies lorsque ces déformations surviennent sont donc inutilisables.

Un autre problème survient lorsque la fréquence du signal SYNC augmente : il s'agit de l'apparition d'estampilles temporelles négatives. Lorsque la période du signal laser descend sous le temps de traitement d'un échantillon à l'intérieur du CTN, le temps d'arrivée de l'événement sera calculé à partir de la mauvaise référence de SYNC (au coup d'horloge suivant) menant à un résultat négatif. Même avec la vitesse de calcul maximale de l'unité arithmétique et des sérialiseurs internes, toutes fréquences de SYNC > 4 MHz entraînent directement des estampilles négatives qui sont, à ce jour, ignorées par le système.

Dans le système laser actuel, le taux de répétition du laser est fixe à 80 MHz et ne peut être changé pour une fréquence inférieure. Pour corriger ces deux problèmes et faire l'acquisition des résultats présentés dans l'article, la fréquence du laser (mesurée par la diode PIN) a été divisée *a priori* par le circuit du générateur d'impulsion de calibration (*calibration pulse generator*) afin d'être < 1 MHz avant d'être envoyée à l'entrée du CTN. Cette correction entraîne toutefois des complications significatives. Lorsque la fréquence est divisée, la plage dynamique du convertisseur devient plus importante. Par exemple, si on divise la fréquence laser de 80 MHz par 80, on obtient 1 MHz. La plage dynamique du convertisseur passe donc de 12,5 ns à 1 μ s. Comme le chronomètre n'est remis à zéro qu'une seule fois en 80 impulsions laser, les données sont étalées sur 80 histogrammes similaires répartis uniformément sur la plage dynamique. Puisque l'on veut reconstruire un seul histogramme pour chaque canal, il faut recombinaison tous ces histogrammes en un seul. Lorsque le signal laser est périodique avec une gigue temporelle suffisamment faible, cette opération peut être effectuée en utilisant une opération de modulo basée sur la période du

signal laser. Comme le laser et le CTN utilisent des horloges non corrélées, il est nécessaire de mesurer précisément la période du laser avec la même base de temps (horloge) que le CTN avant d'appliquer la correction. Dans le cas des mesures présentées dans l'article, cette correction n'a pas été appliquée et de nombreux événements qui sont en dehors de la plage dynamique initiale (12,5 ns) ont été ignorés. Il est toutefois nécessaire de récupérer ces événements afin d'éviter de détériorer inutilement la sensibilité du système. Il en va de même pour les estampilles temporelles négatives qui pourraient survenir.

Pour corriger de façon définitive ces problèmes, plusieurs étapes seraient nécessaires à l'adaptation du circuit aux failles du THS788. D'abord, il faudrait concevoir, à l'intérieur du FPGA, un circuit permettant de mesurer précisément la période du laser. Un tel circuit sera composé d'un compteur de cycle du laser qui sera lu à chaque période de temps fixé par l'horloge du CTN. Une fois la période déterminée, il faut discrétiser cette période selon la taille de bin du CTN pour connaître la correction à appliquer à chacun des événements. Il faut ensuite développer le circuit logique permettant d'appliquer cette correction en temps réel à chacun des événements sans engendrer de latence ou de blocage. Dans tous les cas, cette correction ajoute (de façon non corrélée avec la mesure) une imprécision sur la mesure égale au bruit de quantification du CTN ($\pm \frac{1}{2}$ LSB), soit $\pm 6,5$ ps.

D'autre part, il serait envisageable de remplacer le CTN par un autre modèle pour éliminer les inconvénients présentés. Les différents modèles présentés à la section 3.2.2 ne répondent toutefois pas aux requis énoncés dans l'article. Un nouveau modèle de la compagnie ACAM, le TDC-GPX2 [ACAM, 2016], qui a été mis en marché en 2016 après les étapes de conception du projet, possède toutes les caractéristiques nécessaires et promet des performances supérieures à celle du THS788. Il serait donc intéressant de mettre à l'étude son fonctionnement et ses performances.

7.2 Mémoire disponible et FPGA

Lorsque le CTN transmet une estampille temporelle au FPGA, les données sont traitées en temps réel afin de créer un histogramme du nombre de photons détecté pour chaque bin temporel. Cet histogramme doit ainsi être emmagasiné dans la mémoire du FPGA pour ensuite être extrait à la fin de l'acquisition par le processeur intégré (MicroBlaze). Chaque histogramme nécessite 32 kbits de mémoire pour une plage dynamique limitée à 12,5 ns, soit 128 kbits pour les quatre canaux. Le fonctionnement du processeur MicroBlaze, le stockage de son code d'opération de même que périphérique Ethernet 100-baseT requièrent aussi une quantité non négligeable de mémoire, soit plus de 40 blocs de mémoire de 18 kbits additionnels. Lors de la conception préliminaire du projet, la taille requise pour la mémoire

interne du FPGA a été calculée et le FPGA a été choisi avec une forte marge de sécurité pour pallier tout imprévu.

Toutefois, lors de la conception du code de description du matériel et de l'architecture interne du FPGA, une contrainte problématique est rapidement apparue. Afin de permettre l'extraction des données par le processeur embarqué MicroBlaze, il faut concaténer les blocs de mémoire du FPGA en une seule plage mémoire et un bus d'adresse commun. Cette architecture nécessite donc l'utilisation de près de 70% des ressources de blocs mémoires du FPGA qui doivent être connectés au même bus d'adresse. Comme il est extrêmement difficile de respecter les contraintes temporelles de propagation électrique sur une zone aussi importante du FPGA, ce facteur augmente de façon exponentielle le temps de compilation du code et engendre des échecs de compilation intermittents. Bien que le système soit fonctionnel, ceci complexifie grandement l'ajout des fonctionnalités complémentaires et nuit à l'atteinte du plein potentiel du système.

Deux principaux éléments pourraient contribuer à la résolution de ce problème. D'abord, l'ajout du mémoire externe dynamique (DRAM) de type DDR3 permettrait d'obtenir une quantité de mémoire largement supérieure (2 à 3 ordres de grandeur) tout en conservant une vitesse suffisante pour les besoins du projet. Il faudrait toutefois libérer de nombreuses entrées et sorties du FPGA pour accommoder une telle mémoire. Ceci peut facilement être réalisé en utilisant un circuit d'expansion d'entrées/sorties (adapté de l'anglais *I/O expander*) pour contrôler les configurations statiques de chacun des canaux (multiplexeurs d'entrée, délai, entrée d'activation des canaux et autres). Cette mémoire simplifierait significativement la conception de l'architecture électronique interne du FPGA et permettrait par le fait même d'avoir une plage dynamique plus grande pour les systèmes dont le laser n'est pas fixe à 80 MHz.

Deuxièmement, comme toute l'architecture du projet repose sur le fonctionnement du processeur embarqué, il serait beaucoup plus optimal d'utiliser un circuit hybride contenant de la logique (comme un FPGA) et un processeur dédié de haute performance (ARM Cortex A9 ou plus). Le ZYNQ-7000 de la compagnie Xilinx, un circuit hybride défini comme *All Programmable System-on-Chip (SoC)* permettrait d'obtenir des performances beaucoup plus intéressantes au niveau de la communication Ethernet (100-baseT, voire même 1000-baseT), de la puissance de calcul embarquée et particulièrement au niveau de l'interface avec la mémoire DDR3. Ce type de circuit permettrait de simplifier l'accès à la mémoire autant pour le processeur que pour la logique, en plus de permettre l'utilisation des nouveaux outils de Xilinx disponibles uniquement pour les séries plus récentes (Vivado).

7.3 Réduction des coûts

Les travaux présentés dans ce mémoire montrent un premier prototype fonctionnel pour un système d'acquisition dédié à la TOD-DT. Lors de la conception détaillée des circuits électroniques, aucun compromis n'a été fait au niveau des performances afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles. Dans le but de développer un produit viable pour la commercialisation du système de comptage de photons, une étape supplémentaire de réduction des coûts doit être réalisée. Plusieurs parties du circuit ont été ajoutées pour permettre des fonctionnalités additionnelles qui ne sont nécessaires que si des problèmes avaient été détectés. Entre autres, les deux transmetteurs optiques, le port FTDI à haute vitesse (FT2232H) et le port d'expansion ont été ajoutés pour extraire les données brutes du CTN avant la création des histogrammes. Comme le circuit est fonctionnel, ces ports ne sont désormais plus nécessaires. De nombreux connecteurs de test ont aussi été ajoutés pour mesurer les signaux avec un oscilloscope à différents points de la chaîne électronique. Ces connecteurs devraient être éliminés afin de réduire les coûts. Au niveau du circuit imprimé, il serait possible de réduire significativement la taille de la carte et de réduire le nombre de couches en diminuant le nombre d'alimentations différentes et en utilisant des circuits d'expansion d'entrées/sortie.

Il est important de noter que l'architecture avec carte mère et carte fille présentée dans ce mémoire permet une très grande polyvalence, ce qui est optimal pour un prototype de laboratoire, mais elle engendre aussi de nombreux coûts supplémentaires : la taille de la carte électronique est plus grande, les alimentations ne sont pas partagées et la connectique intercarte est dispendieuse. Dans le cas où les requis exacts du projet seraient définis, il est fortement conseillé de combiner les deux cartes en une seule afin de diminuer la taille totale et de partager des éléments communs pour diminuer les coûts.

CHAPITRE 8

CONCLUSION

La TOD offre de nombreuses nouvelles possibilités en matière d'imagerie anatomique et moléculaire. Elle permet d'obtenir des images au contenu riche qui sont fortement complémentaires aux méthodes existantes comme la TDM, la TEP et l'IRM. L'absence de radiation ionisante et l'utilisation de nouveaux traceurs fluorescents pour le diagnostic de maladies sont deux facteurs principaux qui encouragent le développement de cette modalité. À ce jour, elle n'est toutefois pas une méthode couramment utilisée en imagerie clinique et préclinique puisque le niveau de maturité des équipements de mesure n'est pas suffisant pour les études à large échelle. Pour ces raisons, la communauté scientifique travaille au développement de nouveaux systèmes d'acquisition favorisant la démocratisation de la TOD dans la communauté médicale.

Par rapport aux autres régimes d'opération, l'utilisation de mesures dans le domaine temporelle (TOD-DT) permet sans contredit d'obtenir la meilleure qualité d'image. Ce gain dans la résolution et le contraste de l'image est toutefois obtenu au détriment de la sensibilité du système, rendant les acquisitions excessivement longues. Il est donc très difficile de maintenir un sujet immobile (généralement sous anesthésie) pour une période aussi longue, ce qui rend l'imagerie de sujet *in vivo* impossible. La méthode à préconiser pour améliorer significativement la sensibilité est l'augmentation du nombre de canaux de détection autour du sujet, ce qui permettrait d'améliorer la collecte de lumière et d'éviter le balayage mécanique de plusieurs positions de détecteurs. Les systèmes actuels de mesures dans le domaine temporel utilisent toutefois un circuit électronique coûteux et difficile à intégrer dans un système à canaux multiples. Les travaux présentés visent la mise à l'échelle du système d'acquisition TOD-DT vers une architecture modulaire à canaux multiples, permettant une réduction importante du coût par canal et la simplification de l'intégration du système.

Les chapitres 2 et 3 ont décrit en profondeur les différents aspects de la TOD et les dispositifs existants utilisés pour l'acquisition de données en TOD-DT. Le chapitre 4 a exposé la problématique et les différents objectifs des travaux de ce mémoire, et l'article présenté au chapitre 5 a détaillé le système d'acquisition conçu spécialement pour remédier à cette problématique. Des éléments complémentaires à l'article et divers problèmes rencontrés durant cette étude ont également été présentés aux chapitres 6 et 7.

8.1 Sommaire

Dans ce contexte, un tout nouveau système d'acquisition et de mesures a été développé, plus spécifiquement pour l'intégration d'un scanner TOD-DT à plus de 64 canaux. Ce système permet d'atteindre les objectifs spécifiés grâce à de nombreux éléments clés.

D'abord, le système a été conçu spécifiquement pour l'intégration de plusieurs systèmes CPUCT dans un scanner TOD-DT. Chacun des systèmes possède 4 canaux de détection complètement indépendants, et plusieurs systèmes peuvent être interconnectés pour augmenter le nombre de canaux. Comme chacune des cartes mères intègre un commutateur Ethernet à 4 ports sur le circuit imprimé, aucun matériel additionnel n'est nécessaire pour interconnecter un grand nombre de canaux. De plus, le système a été conçu avec une architecture modulaire permettant l'utilisation d'un large éventail de détecteurs. La carte fille initiale, un discriminateur à front d'impulsion, a été conçue pour l'utilisation de détecteurs à PAMP commerciaux, mais une carte fille de discriminateur à fraction constante est aussi en conception pour permettre l'utilisation de détecteurs à tube photomultiplicateur. L'utilisateur peut aussi concevoir sa propre carte fille, spécifiquement pour un détecteur particulier, et l'intégrer facilement au système. Le système supporte l'utilisation simultanée de cartes filles différentes permettant de créer des architectures de détection hybrides (PAMP, PMT et autres) ou encore de faire des études comparatives de performance des détecteurs.

Une réduction significative des coûts a aussi été rendue possible grâce à l'utilisation des composants électroniques disponibles sur le marché, sans jamais avoir recours aux ASIC sur mesure. Un CTN commercial (le THS-788 de Texas Instrument) a été utilisé, de même qu'un FPGA à faible coût (Spartan 6), pour minimiser la complexité du système et son coût. Tous les circuits ont été conçus en utilisant des technologies de circuit imprimé et d'assemblage conventionnelles. Ces choix de conception imposent un lot de contraintes majeures au niveau de l'architecture électronique, mais permettent une réduction de plus d'un ordre de grandeur du prix par canal, passant de $> 10\,000$ \$ pour un système conventionnel à < 750 \$ pour le nouveau système d'acquisition. Cette réduction est absolument essentielle pour la mise à l'échelle du scanner TOD-DT afin d'obtenir plus de 64 canaux.

Pour permettre l'intégration d'un si grand nombre de détecteurs, un processus de calibration entièrement programmable a été développé. Ce procédé permet, entre autres, d'ajuster les signaux à la plage dynamique du convertisseur. Comme il s'agit de mesure temporelle, un délai programmable a été intégré à chacun des canaux, incluant le canal de référence, afin de repositionner adéquatement les FDTP dans la plage dynamique de 12.5 ns. Ceci

permet d'éviter l'ajustement manuel des longueurs de câbles de chacun des détecteurs, ce qui permet une économie de temps substantielle dans un système à plus de 64 canaux. Ceci permet aussi une calibration beaucoup plus précise pour l'alignement temporel de tous les canaux du scanner.

Finalement, les résultats présentés au chapitre 5 démontrent que le système atteint bel et bien les performances attendues. En matière de précision et de linéarité, le nouveau système offre des performances très compétitives par rapport aux systèmes de CPUCT disponibles sur le marché, et ce même à une fraction du coût par canal. Bien qu'aucun bilan comparatif des images n'ait été réalisé, le nouveau système promet un impact négligeable sur la qualité de l'image puisque l'effet sur la FDTP est impossible à distinguer.

8.2 Contributions originales

La contribution principale du projet est le développement du **premier système de comptage de photons réellement dédié à l'acquisition de données en TOD-DT pour scanner à canaux multiples**. Il se distingue d'abord par son architecture multicanale extensible permettant de combiner plusieurs systèmes CPUCT dans un seul système d'acquisition. Il se démarque aussi par son processus de calibration entièrement programmable permettant d'éviter l'ajustement manuel des longueurs de câble du système. Bien que la précision du système soit légèrement inférieure à celles des systèmes CPUCT commerciaux, il se distingue par son coût plus d'un ordre de grandeur inférieur, ce qui améliore l'accessibilité et la viabilité des projets de développement de scanners TOD-DT. Ces caractéristiques sont des avantages uniques qui permettent de faire un pas de plus vers la mise à l'échelle et la commercialisation d'un scanner TOD-DT à plus de 64 canaux.

Les réalisations du projet ont été exposées sous la forme de démonstrations techniques, de présentations par affiche, des présentations orales et d'articles scientifiques. La conception du système et les résultats préliminaires ont d'abord été présentés à la conférence internationale *Medical Measurement and Application Symposium (MeMeA) 2016* de la *IEEE Instrumentation and Measurement Society (IMS)* qui se déroulait à Benevento, Italie en mai 2016. La participation à cette conférence a mené à la rédaction d'un article de conférence revu par les pairs [Bouchard *et al.*, 2016], la réalisation d'une présentation orale et à l'obtention du *Student Travel Award 2016* pour l'excellence de l'article. À la suite de la conférence, une version étendue de l'article [Bouchard *et al.*, 2017] contenant les détails de l'architecture, la méthodologie et les résultats complets de l'étude a été soumise au journal *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement* pour l'édition spéciale *MeMeA 2016*. L'article a été accepté en décembre 2016 et publié en mars 2017.

Finalement, le système de CPUCT a été présenté sous la forme de présentation orale, de présentation par affiche et de démonstration technique à différents concours provinciaux et nationaux. Ces présentations ont d'ailleurs permis de décrocher la 1^{re} position au *Concours d'affiche 2017* du Regroupement Stratégique en Microsystème du Québec (ReSMiQ), de même que la 2^e position au classement des étudiants gradués de la *Journée de l'innovation (JIR) 2016* du ReSMiQ.

8.3 Perspectives

Bien que le système développé offre de nouvelles possibilités pour le développement de scanner TOD-DT, nombre d'efforts seront nécessaires pour découvrir le plein potentiel de cette modalité d'imagerie. Pour améliorer la densité de canaux et la sensibilité du système, il faut procéder à une mise à l'échelle du scanner TomOptUS pour y intégrer 64 canaux. Les travaux présentés dans ce mémoire portent principalement sur le système de CPUCT, mais plusieurs autres étapes seront requises pour arriver à un produit complet et fini.

À court terme, le système de CPUCT devra être intégré dans un scanner TOD-DT à plus de 64 canaux. La qualification du système devra être effectuée de nouveau pour éviter toute dégradation des performances due à l'intégration de plusieurs cartes électroniques dans un même système d'acquisition. Par le fait même, l'extraction des données lors d'une utilisation à canaux multiples devra être implantée et validée. Les améliorations présentées au chapitre 6 et les modifications à l'architecture électronique énumérées au chapitre 7 devront aussi être implémentées pour optimiser le fonctionnement du système d'acquisition. Il faudra aussi développer une nouvelle carte fille intégrant un discriminateur à fraction constante (DFC) pour permettre l'utilisation de détecteur à TPM. À plus long terme, il sera nécessaire de faire la miniaturisation du système optique afin d'éviter les collisions mécaniques entre chacun des canaux. Cette étape est cruciale, car elle affecte à la fois l'intégration mécanique, la précision du système et la sensibilité. De plus, il faudra fabriquer et assembler au minimum 16 cartes mères et 80 cartes filles, pour ensuite réaliser la qualification et l'évaluation des performances de celles-ci. Les cartes seront ensuite agencées dans un système complet et un système de refroidissement sur mesure devra être développé. De nombreux travaux sont déjà en cours pour accélérer la mise en fonction de ce nouveau scanner. Une fois le prototype complété et fonctionnel, de nombreuses études pourront être réalisées pour évaluer le potentiel réel de la TOD-DT. Il sera désormais possible de faire l'imagerie *in vivo* de petits animaux comme la souris et le rat afin d'établir le potentiel de diagnostic de l'imagerie intrinsèque et de nombreux traceurs fluorescents.

Quelques applications pourraient aussi bénéficier d'un système de CPUCT à canaux multiple. Entre autres, l'imagerie par LIDAR (de l'anglais *light intensity detection and ranging*) à balayage pourrait profiter de multiples canaux d'acquisition afin de réduire le temps de balayage d'une image. La microscopie par temps de vie de fluorescence pourrait aussi bénéficier d'un système d'acquisition à très faible coût offrant des performances très compétitives par rapport aux solutions commerciales actuelles. Finalement, d'autres applications qui requièrent la mesure précise d'intervalles de temps, comme certaines disciplines sportives ou le chronométrage de courses automobiles, pourraient profiter de la précision d'un système similaire.

LISTE DES RÉFÉRENCES

- ACAM (2007). *TDC-GPX Ultra-high Performance 8 Channel Time-to-Digital Converter - Datasheet*. http://www.acam.de/fileadmin/download/english/db_gpx_e.pdf (page consultée le 8 mars 2017).
- ACAM (2016). *TDC-GPX2 4-Channel Time-to-Digital Converter - Datasheet*. <http://ams.com/eng/content/download/951531/2270299/381482> (page consultée le 8 mars 2017).
- Antonioli, S., Miari, L., Cuccato, A., Crotti, M., Rech, I. et Ghioni, M. (2013). 8-channel acquisition system for time-correlated single-photon counting. *Review of Scientific Instruments*, volume 84, numéro 6, p. 064705 1–10.
- Arpin, L., Bergeron, M., Tetrault, M.-A., Lecomte, R. et Fontaine, R. (2010). A sub-nanosecond time interval detection system using FPGA embedded I/O resources. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 57, numéro 2, p. 519–524.
- Arridge, S. R. et Lionheart, W. R. B. (1998). Nonuniqueness in diffusion-based optical tomography. *Optics Letters*, volume 23, numéro 11, p. 882–884.
- ART Advanced Research Technologies (2009). *Optix MX3 System*. <http://www.art.ca/en/preclinical/optix-mx3/> (page consultée le 16 juillet 2013).
- Bayer, E. et Traxler, M. (2011). A high-resolution (< 10 ps RMS) 48-channel time-to-digital converter (TDC) implemented in a field programmable gate array (FPGA). *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 58, numéro 4, p. 1547–1552.
- Becker & Hickl (2000). *High Speed Photodiode Module - Datasheet*. <http://www.becker-hickl.com/pdf/Dbpdml.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- Becker & Hickl (2002). *HRT-82 - 8 Channel TCSPC-Router for APD Modules*. <http://www.becker-hickl.com/pdf/Dbhrta81.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- Becker & Hickl (2009a). *Application Note - The HPM-100-40 Hybrid Detector*. <http://www.becker-hickl.com/pdf/hpm-appnote03.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- Becker & Hickl (2009b). *PMC-100 - Cooled High Speed PMT Detector Head for Photon Counting*. <http://www.photonicsolutions.co.uk/datasheets/beck/BHpmc1.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- Becker & Hickl (2010a). *HPM-100-50 - High Speed Hybrid Detector for TCSPC*. <http://www.becker-hickl.com/pdf/dbhpm-50-04.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- Becker & Hickl (2010b). *SPC-134 - The TCSPC Power Package*. <http://www.becker-hickl.com/pdf/dbspc134b-2.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).

- Becker & Hickl (2010c). *SPC-130 EM - TCSPC Module - Datasheet*. <http://www.becker-hickl.com/pdf/DBSPC130EM-2.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- Becker, W. (2005). *Advanced time-correlated single photon counting techniques*, Springer Series in Chemical Physics, volume 81. Springer-Verlag, 401 p.
- Becker, W. (2010). *TCSPC Handbook*. Becker & Hickl GmbH, 554 p.
- Becker, W. (2012). Fluorescence lifetime imaging - techniques and applications. *Journal of microscopy*, volume 247, numéro 2, p. 119–136.
- Berkeley Nucleonics (2011). *Berkeley Nucleonics - Model 745 Datasheet*. <http://www.berkeleynucleonics.com> (page consultée le 15 décembre 2014).
- Bérubé-Lauzière, Y., Crotti, M., Boucher, S., Ettehadi, S., Pichette, J. et Rech, I. (2016). Prospects on time-domain diffuse optical tomography based on time-correlated single photon counting for small animal imaging. *Journal of Spectroscopy, Special Issue on Recent Advances in Optical Spectroscopic and Imaging Methods for Medicine and Biology*, volume 2016, p. Article ID 1947613, 23 pp.
- Bérubé-Lauzière, Y. et Robichaud, V. (2006). Time-resolved fluorescence measurements for diffuse optical tomography using ultrafast time-correlated single photon counting. Dans *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. SPIE, p. 637206 1–8.
- Bérubé-Lauzière, Y. et Robichaud, V. (2007). Time-of-flight non-contact fluorescence diffuse optical tomography with numerical constant fraction discrimination. Dans *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*, volume 6629. SPIE, p. 66290Y 1–15.
- Boas, D. A., Brooks, D. H., Miller, E. L., DiMarzio, C. A., Kilmer, M., Gaudette, R. J. et Zhang, Q. (2001). Imaging the body with diffuse optical tomography. *IEEE Signal Processing Magazine*, volume 18, numéro 6, p. 57–75.
- Bodi, G. et Bérubé-Lauzière, Y. (2009). A new deconvolution technique for time-domain signals in diffuse optical tomography without *a priori* information. Dans *OSA Conf. Papers, Progress in Biomedical Optics and Imaging - Experimental Techniques III, Europ. Conf. Biomed. Optics, Munich, Germany*, volume 7369. SPIE, p. 736914 1–7.
- Boffety, M. (2010). *Étude quantitative de la tomographie optique diffuse de luminescence. Application à la localisation de sources en imagerie moléculaire*. Thèse de doctorat, Ecole Centrale des Arts et Manufactures, Paris, France, 150 p.
- Boso, G., Dalla Mora, A., Della Frera, A. et Tosi, A. (2013). Fast-gating of single-photon avalanche diodes with 200 ps transitions and 30 ps timing jitter. *Sensors and Actuators, A : Physical*, volume 191, p. 61–67.
-

- Bouchard, J., Lemaire, W., Samson, A., Paulin, C., Pratte, J. F., Bérubé-Lauzière, Y. et Fontaine, R. (2016). Preliminary results of a low-cost 4-channel time-correlated single photon counting system for time-domain diffuse optical tomography. Dans *2016 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)*. IEEE, p. 1–6.
- Bouchard, J., Samson, A., Lemaire, W., Paulin, C., Pratte, J.-F., Bérubé-Lauzière, Y. et Fontaine, R. (2017). A Low-Cost Time-Correlated Single Photon Counting System for Multiview Time-Domain Diffuse Optical Tomography. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, p. 1–11.
- Bouza Domínguez, J. et Bérubé-Lauzière, Y. (2012). Diffuse optical tomographic imaging of biological media by time-dependent parabolic SP_N equations : a two-dimensional study. *Journal of Biomedical Optics*, volume 17, numéro 8, p. 086012 1–14.
- Britting, A., Eyrich, W., Lehmann, A. et Uhlig, F. (2011). Lifetime-issues of MCP-PMTs. *Journal of Instrumentation*, volume 6, numéro 10, p. 1–6.
- Calvi, M., Giachero, A., Gotti, C., Maino, M., Matteuzzi, C., Millefanti, A. et Pessina, G. (2012). Aging and time resolution measurements for the hamamatsu R7600 multi-anode photomultiplier tube. Dans *Nuclear Science Symposium Conference Record*. IEEE, p. 1638–1641.
- Cheng, Z., Deen, M. J. et Peng, H. (2016). A Low-Power Gateable Vernier Ring Oscillator Time-to-Digital Converter for Biomedical Imaging Applications. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, volume 10, numéro 2, p. 445–454.
- Christiansen, J. (2004). *HPTDC - High Performance Time to Digital Converter - Manual*. http://tdc.web.cern.ch/tdc/hptdc/docs/hptdc_manual_ver2.2.pdf (page consultée le 8 mars 2017).
- Colak, S., van der Mark, M., Hooft, G., Hoogenraad, J. H., van der Linden, E. et Kujipers, F. (1999). Clinical optical tomography and NIR spectroscopy for breast cancer detection. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, volume 5, numéro 4, p. 1143–1158.
- Cova, S., Lacaïta, A., Ghioni, M., Ripamonti, G. et Louis, T. A. (1989). 20-ps timing resolution with single-photon avalanche diodes. *Review of Scientific Instruments*, volume 60, numéro 6, p. 1104–1110.
- Crotti, M., Rech, I. et Ghioni, M. (2012). Four channel, 40 ps resolution, fully integrated time-to-amplitude converter for time-resolved photon counting. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, volume 47, numéro 3, p. 699–708.
- Cuccato, A., Antonioli, S., Crotti, M., Labanca, I., Gulinatti, A., Rech, I. et Ghioni, M. (2013). Complete and compact 32-channel system for time-correlated single-photon counting measurements. *IEEE Photonics Journal*, volume 5, numéro 5, p. 1–15.
-

- Daigneault, M.-A. et David, J. P. (2011). A high-resolution time-to-digital converter on FPGA using dynamic reconfiguration. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, volume 60, numéro 6, p. 2070–2079.
- D’Andrea, C., Ducros, N., Bassi, A., Arridge, S. et Valentini, G. (2010). Fast 3d optical reconstruction in turbid media using spatially modulated light. *Biomed. Opt. Express*, volume 1, numéro 2, p. 471–481.
- Dehghani, H., Nivasan, S. S., Pogue, B. W. et Gibson, A. (2009). Numerical modelling and image reconstruction in diffuse optical tomography. *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, volume 367, numéro 1900, p. 3073–3093.
- Diop, M. et St. Lawrence, K. (2012). Deconvolution method for recovering the photon time-of-flight distribution from time-resolved measurements. *Optics Letters*, volume 37, numéro 12, p. 2358–2360.
- Dolenec, R., Chagani, H., Korpar, S., Krizan, P., Pestotnik, R., Stanovnik, A. et Verheyden, R. (2009). Time-of-flight with photonis multi-channel MCP-PMT using MCP signal. Dans *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. IEEE, p. 1558–1560.
- Excelitas (2013). *SPCM-AQRH - Single Photon Counting Module*. http://www.excelitas.com/Downloads/DTS_SPCM-AQRH.pdf (page consultée le 8 mars 2017).
- Fishburn, M. W., Menninga, L. H., Favi, C. et Charbon, E. (2013). A 19.6 ps, FPGA-based TDC with multiple channels for open source applications. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 60, numéro 3, p. 2203–2208.
- Fontaine, R., Arpin, L., Paulin, C., Koua, K., Bouziri, H., Njejimana, L., Thibaudeau, C., Beaudoin, J.-F., Cadorette, J., Panier, S., Abidi, M., Bouchard, J., Jürgensen, N., Tétrault, M.-A., Bergeron, M., Gaudin, E., Loignon-Houle, F., Charest, J., Paillé, M., Samson, A., Lauzier-Trépanier, P.-Y., Attouch, W., Rossignol, J., Gaudreault, M., Forest, K., Viscogliosi, N., Berthelot, F., Pepin, C., Michaud, J.-B., Pratte, J.-F. et Lecomte, R. (2016). The hardware architecture of the LabPET II-Mouse, a highly integrated APD-based PET scanner. Dans *2016 IEEE Nuclear Science Symposium/Medical Imaging Conference (NSS-MIC)*. IEEE, p. 1–6.
- Gallivanoni, A., Rech, I. et Ghioni, M. (2010). Progress in quenching circuits for single photon avalanche diodes. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 57, numéro 6, p. 3815–3826.
- Gibson, A. P., Hebden, J. C. et Arridge, S. R. (2005). Recent advances in diffuse optical imaging. *Physics in Medicine and Biology*, volume 50, numéro 4, p. R1–R43.
- Goertzen, A. L., Bao, Q., Bergeron, M., Blankemeyer, E., Blinder, S., nadas, M. C., Chatziioannou, A. F., Dinelle, K., Elhami, E., Jans, H.-S., Lage, E., Lecompte, R., Sossi, V., Surti, S., Tai, Y.-C., Vaquero, J. J., Vicente, E., Williams, D. A. et Laforest, R. (2012).
-

- NEMA NU 4-2008 comparison of preclinical PET imaging systems. *Journal of Nuclear Medicine*, volume 53, numéro 8, p. 1300–1309.
- Gorpas, D. et Marcu, L. (2015). *Fluorescence Lifetime Spectroscopy and Imaging Techniques in Medical Applications*, chapitre 1. Springer Singapore, Singapore, p. 1–46.
- Gulinatti, A., Rech, I., Panzeri, F., Cammi, C., MacCagnani, P., Ghioni, M. et Cova, S. (2012). New silicon SPAD technology for enhanced red-sensitivity, high-resolution timing and system integration. *Journal of Modern Optics*, volume 59, numéro 17, p. 1489–1499.
- Hamamatsu (2013). *R10467U-40/R11322U-40 High Speed Compact Hybrid Photo Detector*. http://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/R10467U-40_R11322U-40_TPMH1337E01.pdf (page consultée le 8 mars 2017).
- Hielscher, A. H. (2005). Optical tomographic imaging of small animals. *Current Opinion in Biotechnology*, volume 16, p. 79–88.
- Hyun, H., Park, M. H., Owens, E. A., Wada, H., Henary, M., Handgraaf, H. J. M., Vahrmeijer, A. L., Frangioni, J. V. et Choi, H. S. (2015). Structure-inherent targeting of near-infrared fluorophores for parathyroid and thyroid gland imaging. *Nature Medicine*, volume 21, numéro 2, p. 192–197.
- ID Quantique (2013). *id100 SERIES - Single-Photon Detectors for Visible Light with Best-in-Class Timing Accuracy - Datasheet*. <http://www.idquantique.com/images/stories/PDF/id100-single-photon-detector/id100-specs.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- Iyer, R. et Javed, A. (1983). Representation of Intermodal Dispersion in Multimode Fiber Links. *IEEE Transactions on Communications*, volume 31, numéro 4, p. 528–531.
- James, M. L. et Gambhir, S. S. (2012). A Molecular Imaging Primer : Modalities, Imaging Agents, and Applications. *Physiol. Rev.*, volume 92, numéro 2, p. 897–965.
- Junnarkar, S. S., O'Connor, P., Vaska, P. et Fontaine, R. (2009). FPGA-based self-calibrating time-to-digital converter for time-of-flight experiments. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 56, numéro 4, p. 519–524.
- Kanoun, M., Attouch, M. W. B., Bérubé-Lauzière, Y. et Fontaine, R. (2015). A 10-Bit, 12 ps Resolution CMOS Time-to-Digital Converter Dedicated to Ultra-Fast Optical Timing Applications. *Circuits, Systems, and Signal Processing*, volume 34, numéro 4, p. 1129–1148.
- Kanoun, M., Bérubé-Lauzière, Y. et Fontaine, R. (2008). High precision time-to-amplitude converter for diffuse optical tomography applications. Dans *IEEE International Conference on Design & Technology of Integrated Systems in Nanoscale Era*. IEEE, p. 1–4.
-

- Kepshire, D., Mincu, N., Hutchins, M., Gruber, J., Dehghani, H., Hypnarowski, J., Leblond, F., Khayat, M. et Pogue, B. W. (2009). A microcomputed tomography guided fluorescence tomography system for small animal molecular imaging. *Review of Scientific Instruments*, volume 80, numéro 4, p. 1–10.
- Keränen, P., Määttä, K. et Kostamovaara, J. (2011). Wide-range time-to-digital converter with 1-ps single-shot precision. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, volume 60, numéro 9, p. 3162–3172.
- Kim, K., Yu, W. et Cho, S. (2014). A 9 bit, 1.12 ps resolution 2.5 b/stage pipelined time-to-digital converter in 65 nm CMOS using time-register. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, volume 49, numéro 4, p. 1007–1016.
- Klose, A. D. (2009). *Light Scattering Reviews 4*. Springer, 294–345 p.
- Lapointe, E. (2010). *Scanner à canaux de détection à double longueur d’onde dans le domaine temporel pour tomographie optique diffuse sans contact*. Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, 88 p.
- Lapointe, E., Pichette, J. et Bérubé-Lauziér, Y. (2012). A multi-view time-domain non-contact diffuse optical tomography scanner with dual wavelength detection for intrinsic and fluorescence small animal imaging. *Review of Scientific Instruments*, volume 83, numéro 6, p. 063703 1–15.
- Laser Components (2013). *Silicon Geiger Mode Avalanche Photodiode*. http://www.lasercomponents.com/fileadmin/user_upload/home/Datasheets/lcd/sap-series.pdf (page consultée le 8 mars 2017).
- Leblond, F., Davis, S. C., Valdès, P. A. et Pogue, B. W. (2010). Pre-clinical whole-body fluorescence imaging : Review of instruments, methods and applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology B : Biology*, volume 98, numéro 1, p. 77–94.
- Leblond, F., Dehghani, H., Kepshire, D. et Pogue, B. W. (2009). Early-photon fluorescence tomography : Spatial resolution improvements and noise stability considerations. *Journal of the Optical Society of America A : Optics and Image Science, and Vision*, volume 26, numéro 6, p. 1444–1457.
- Lehmann, A., Britting, A., Cowie, E., Dodokhof, V. K., Düren, M., Dutta, D., Eyrich, W., Föhl, K., Glazier, D. I., Hayrapetyan, A., Hoek, M., Hohler, R., Kaiser, R., Keri, T., Koch, P., Kröck, B., Lehmann, D., Marton, J., Merle, O., Montgomery, R., Peters, K., Reinicke, S., Rosner, G., Roy, B., Schepers, G., Schmitt, L., Schwarz, C., Schwiening, J., Seitz, B., Sfientie, C., Suzuki, K., Uhlig, F., Vodopianov, A. S., Watts, D. P. et Yu, W. (2011). Systematic studies of micro-channel plate PMTs. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, volume 639, numéro 1, p. 144–147.
- Liu, C. et Wang, Y. (2015). A 128-channel, 710 M samples/second, and less than 10 ps RMS resolution time-to-digital converter implemented in a Kintex-7 FPGA. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 62, numéro 3, p. 773–783.
-

- Lu, P., Liscidini, A. et Andreani, P. (2012). A 3.6 mw, 90 nm CMOS gated-vernier time-to-digital converter with an equivalent resolution of 3.2 ps. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, volume 47, numéro 7, p. 1626–1635.
- Mahmood, U. (2004). Near infrared optical applications in molecular imaging. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, volume 23, numéro 4, p. 58–66.
- Markovic, B., Tisa, S., Villa, F. A., Tosi, A. et Zappa, F. (2013). A High-Linearity, 17 ps Precision Time-to-Digital Converter Based on a Single-Stage Vernier Delay Loop Fine Interpolation. *IEEE Transactions on Circuits and Systems I : Regular Papers*, volume 60, numéro 3, p. 557–569.
- Martinelli, E. (2010). *Les types de fibres et les techniques de transmission*. <http://www-igm.univ-mlv.fr/~dr/XPOSE2010/LightPeak/techniques.html> (page consultée le 20 août 2013).
- Massoud, T. F. et Gambhir, S. S. (2003). Molecular imaging in living subjects : Seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes and Development*, volume 17, numéro 5, p. 545–580.
- Micro Photon Devices (2013a). *PDM Series - Datasheet*. <http://www.micro-photon-devices.com/Docs/Datasheet/PDM.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- Micro Photon Devices (2013b). *PDM-R Series - Datasheet*. <http://www.micro-photon-devices.com/Docs/Datasheet/PDM-R.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- Montcel, B. et Poulet, P. (2006). An instrument for small-animal imaging using time-resolved diffuse and fluorescence optical methods. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, volume 569, numéro 2, p. 551–556.
- Montgomery, R. A., Cowie, E. N., Hoek, M., Keri, T. et Seitz, B. (2012). Multinode photomultiplier tube studies for imaging applications. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, volume 695, p. 326–329.
- Nagy, K., Tóth, M., Major, P., Patay, G., Egri, G., Häggkvist, J., Farde, L., Halldin, C. et Gulyás, B. (2013). Performance evaluation of the small-animal nanoScan PET/MRI system. *Journal of Nuclear Medicine*, volume 54, numéro 10, p. 1825–1832.
- Ntziachristos, V. (2006). Fluorescence molecular imaging. *Annual Review of Biomedical Engineering*, volume 8, p. 1–33.
- Olympus (2012). *Photomultiplier Tubes*. <http://www.olympusmicro.com/primer/digitalimaging/concepts/photomultipliers.html> (page consultée le 21 janvier 2014).
-

- Pan, W., Gong, G. et Li, J. (2014). A 20-ps time-to-digital converter (TDC) implemented in field-programmable gate array (FPGA) with automatic temperature correction. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 61, numéro 3, p. 1468–1473.
- Park, Y. et Wentzloff, D. D. (2011). A cyclic vernier TDC for ADPLLs synthesized from a standard cell library. *IEEE Transactions on Circuits and Systems I : Regular Papers*, volume 58, numéro 7, p. 1511–1517.
- PerkinElmer (2013). *FMT 4000 Fluorescence Tomography System*. <http://www.perkinelmer.ca/EN-CA/Catalog/Product/ID/FMT4000> (page consultée le 16 juillet 2013).
- Pichette, J., Lapointe, E. et Bérubé-Lauzière, Y. (2009). Three-dimensional localization of discrete fluorescent inclusions from multiple tomographic projections in the time-domain. Dans *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*, volume 7174. SPIE, p. 71741A 1–10.
- PicoQuant (2012). *HydraHarp 400 - Multichannel Picosecond Event Timer and TCSPC Module with USB Interface - Datasheet*. <https://www.picoquant.com/images/uploads/downloads/hydraharp400.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- PicoQuant (2013a). *PMA Series - Photomultiplier Detector Assembly*. http://www.picoquant.com/images/uploads/downloads/pma_series.pdf (page consultée le 8 mars 2017).
- PicoQuant (2013b). *τ -SPAD - Single Photon Counting Module*. <http://www.picoquant.com/images/uploads/downloads/tau-spad.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- PicoQuant (2014a). *PMA Hybrid - Hybrid Photomultiplier Detector Assembly*. http://www.picoquant.com/images/uploads/downloads/pma_hybrid (page consultée le 8 mars 2017).
- PicoQuant (2014b). *PicoHarp 300 - Stand Alone TCSPC Module with USB Interface*. <http://www.picoquant.com/images/uploads/downloads/picoharp300.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- Pineda, A. R., Schweiger, M., Arridge, S. R. et Barrett, H. H. (2006). Information content of data types in time-domain optical tomography. *Journal of the Optical Society of America A : Optics and Image Science, and Vision*, volume 23, numéro 12, p. 2989–2996.
- Pogue, B. W., Davis, S. C., Song, X., Brooksby, B. A., Dehghani, H. et Paulsen, K. D. (2006). Image analysis methods for diffuse optical tomography. *Journal of Biomedical Optics*, volume 11, numéro 3, p. 033001 1–16.
- Pogue, B. W., McBride, T. O., Osterberg, U. L. et Paulsen, K. D. (1999). Comparison of imaging geometries for diffuse optical tomography of tissue. *Optics Express*, volume 4, numéro 8, p. 270–286.
-

- Reddy, R. et Haris, M. (2015). Imaging technologies from bench to bedside. *Journal of Translational Medicine*, volume 13, numéro 1, p. 97–103.
- Resnati, D., Rech, I. et Geraci, A. (2008). High-linearity analog-to-digital acquisition board for photon-timing applications. *Review of Scientific Instruments*, volume 79, numéro 6, p. 1–8.
- Rice, A. et Quinn, C. (2002). Angiogenesis, thrombospondin, and ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of Clinical Pathology*, volume 55, numéro 8, p. 569–574.
- Ripoll, J., Nieto-Vesperinas, M., Weissleder, R. et Ntziachristos, V. (2002). Fast analytical approximation for arbitrary geometries in diffuse optical tomography. *Opt. Lett.*, volume 27, numéro 7, p. 527–529.
- Robichaud, V. (2007). *Architecture 3D sans contact et localisation par temps de vol pour tomographie optique diffuse par fluorescence*. Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, 104 p.
- Schmitz, C. H., Löcker, M., Lasker, J. M., Hielscher, A. H. et Barbour, R. L. (2002). Instrumentation for fast functional optical tomography. *Review of Scientific Instruments*, volume 73, numéro 2, p. 429–439.
- Shen, Q., Liu, S., Qi, B., An, Q., Liao, S., Shang, P., Peng, C. et Liu, W. (2015). A 1.7ps Equivalent Bin Size and 4.2ps RMS FPGA TDC Based on Multichain Measurements Averaging Method. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 62, numéro 3, p. 947–954.
- Stipcevic, M., Wang, D. et Ursin, R. (2013). Characterization of a commercially available large area, high detection efficiency single-photon avalanche diode. *IEEE Journal of Lightwave Technology*, volume 31, numéro 23, p. 3591–3596.
- Tamborini, D., Buttafava, M., Ruggeri, A. et Zappa, F. (2016a). Compact, Low-Power and Fully Reconfigurable 10 ps Resolution, 160 us Range, Time-Resolved Single-Photon Counting System. *IEEE Sensors Journal*, volume 16, numéro 10, p. 3827–3833.
- Tamborini, D., Portaluppi, D., Villa, F. et Zappa, F. (2015). Dual channel time-to-digital converter module with 10 ps resolution and 320 ns full scale range. *Electronics Letters*, volume 51, numéro 13, p. 994–996.
- Tamborini, D., Portaluppi, D., Villa, F. et Zappa, F. (2016b). Eight-Channel 21 ps Precision 10 us Range Time-to-Digital Converter Module. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, volume 65, numéro 2, p. 423–430.
- Texas Instruments (2015a). *THS788 - Quad-Channel Time Measurement Unit - Datasheet*. <http://www.ti.com/lit/ds/symlink/ths788.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
- Texas Instruments (2015b). *THS789 - Quad-Channel Time Measurement Unit - Datasheet*. <http://www.ti.com/lit/ds/symlink/ths789.pdf> (page consultée le 8 mars 2017).
-

- Ugur, C., Bayer, E., Kurz, N. et Traxler, M. (2012). A 16 channel high resolution (<11 ps RMS) time-to-digital converter in a field programmable gate array. *Journal of Instrumentation*, volume 7, numéro 2, p. 1–9.
- Uhlig, F., Britting, A., Eyrich, W., Lehmann, A., Schwarz, C. et Schwiening, J. (2012). Performance studies of microchannel plate PMTs. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, volume 695, p. 68–70.
- Valim, N., Brock, J., Leeser, M. et Niedre, M. (2013). The effect of temporal impulse response on experimental reduction of photon scatter in time-resolved diffuse optical tomography. *Physics in Medicine and Biology*, volume 58, numéro 2, p. 335–349.
- Valim, N., Brock, J. et Niedre, M. (2010). Experimental measurement of time-dependant photon scatter for diffuse optical tomography. *Journal of Biomedical Optics*, volume 15, numéro 6, p. 065006 1–8.
- Vercesi, L., Liscidini, A. et Castello, R. (2010). Two-dimensions vernier time-to-digital converter. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, volume 45, numéro 8, p. 1504–1512.
- Villa, F., Lussana, R., Tamborini, D., Tosi, A. et Zappa, F. (2015). High fill-factor 60x1 SPAD array with 60 sub-nanosecond integrated TDCs. *IEEE Photonics Technology Letters*, volume 27, numéro 12, p. 1–4.
- Vivek, S. et Raina, J. (1988). Time domain measurement of dispersion in optical fibres. *Optics and Laser Technology*, volume 20, numéro 1, p. 39–44.
- Vyhlidal, D. et Cech, M. (2016). Time-to-digital converter with 2.1-ps RMS single-shot precision and subpicosecond long-term and temperature stability. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, volume 65, numéro 2, p. 328–335.
- Wahl, M., Rahn, H. J., Röhlicke, T., Kell, G., Nettels, D., Hillger, F., Schuler, B. et Erdmann, R. (2008). Scalable time-correlated photon counting system with multiple independent input channels. *Review of Scientific Instruments*, volume 79, numéro 12, p. 1–8.
- Wang, L. et Wu, H. (2007). *Biomedical Optics - Principles and Imaging*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, 376 p.
- Wang, S. Y., Wu, J., Yao, S. H. et Chang, W. C. (2014). A Field-Programmable Gate Array (FPGA) TDC for the Fermilab SeaQuest (E906) experiment and its test with a novel external wave union launcher. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 61, numéro 6, p. 3592–3598.
- Wang, Y. et Liu, C. (2016). A 3.9 ps Time-Interval RMS Precision Time-to-Digital Converter Using a Dual-Sampling Method in an UltraScale FPGA. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, volume 63, numéro 5, p. 2617–2621.
-

- Won, J. Y. et Lee, J. S. (2016). Time-to-Digital Converter Using a Tuned-Delay Line Evaluated in 28-, 40-, and 45-nm FPGAs. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, volume 65, numéro 7, p. 1678–1689.
- Xilinx (2015). *Spartan-6 Family Overview*. http://www.xilinx.com/support/documentation/data_sheets/ds160.pdf (page consultée le 8 mars 2017).
- Xilinx (2016). *MicroBlaze Processor Reference Guide*. [http://www.xilinx.com/support/documen-tation/sw_manuals/mb_ref_guide.pdf](http://www.xilinx.com/support/documentation/sw_manuals/mb_ref_guide.pdf) (page consultée le 8 mars 2017).
- Xu, Z., Miyahara, M. et Matsuzawa, A. (2014). Picosecond Resolution Time-to-Digital Converter Using Gm-C Integrator and SAR-ADC. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, volume 61, numéro 2, p. 852–859.
- Zappa, F., Tisa, S., Tosi, A. et Cova, S. (2007). Principles and features of single-photon avalanche diode arrays. *Sensors and Actuators, A : Physical*, volume 140, numéro 1, p. 103–112.
- Zhao, H., Gao, F., Tanikawa, Y. et Yamada, Y. (2009). Time-resolved diffuse optical tomography and its application to in vitro and in vivo imaging. *Journal of Biomedical Optics*, volume 12, numéro 6, p. 062107 1–13.
-

