



**HAL**  
open science

# Mesure de la dose physique par lms radiochromiques et simulation Monte Carlo pour l'hadronthérapie

Nabil Zahra

► **To cite this version:**

Nabil Zahra. Mesure de la dose physique par lms radiochromiques et simulation Monte Carlo pour l'hadronthérapie. Autre [cond-mat.other]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10088 . tel-00520876v2

**HAL Id: tel-00520876**

**<https://theses.hal.science/tel-00520876v2>**

Submitted on 27 Jan 2011

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

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

**THÈSE DE L'UNIVERSITE DE LYON**

Délivrée par

**L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**ECOLE DOCTORALE : PHAST**

**DIPLOME DE DOCTORAT**

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 25 Juin 2010

*par*

**M. Nabil Zahra**

**Mesure de la dose physique par films radiochromiques  
et simulation Monte Carlo pour l'hadronthérapie**

Directeurs de thèse :

**Philippe Loutesse** Maître de conférences des universités (MCU)  
**David Sarrut** Chargé de recherche CNRS (CR)

Jury :

|                           |   |            |
|---------------------------|---|------------|
| <b>Joël Herault</b>       | Physicien médical, Centre A. Lacassagne Nice            | Rapporteur |
| <b>Daniel Sillou</b>      | Directeur de recherche, LAPP Annecy                     | Rapporteur |
| <b>Jean-Louis Habrand</b> | Professeur, Institut Curie Paris                        | Examineur  |
| <b>Jean Colin</b>         | Professeur, LPC Caen-Université de Caen-Basse Normandie | Examineur  |
| <b>Bernard Ille</b>       | Directeur de recherche, IPNL Lyon                       | Examineur  |

## Résumé

En raison des forts gradients de dose générés par les interactions des particules avec la matière, les traitements par hadronthérapie nécessitent un contrôle très précis de la dose délivrée au patient. Les codes Monte Carlo représentent des outils indispensables dans la validation des systèmes de planification de traitement utilisés en clinique.

Nous nous intéressons dans cette thèse au calcul de la dose physique à l'aide des simulations Monte Carlo Geant4/Gate. Nous étudions l'ajustement de plusieurs paramètres qui peuvent influencer le calcul de dose dont la précision requise pour l'activité clinique en valeur et localisation de la dose est de 2% et 2mm, pour un faisceau d'ions carbone de 300 MeV/u dans l'eau. Ces paramètres sont : le seuil de production des particules secondaires et la taille maximale d'un segment de la trace d'une particule. Les critères de tolérance sur la valeur et la localisation de la dose sont fixés de manière à avoir le meilleur compromis en terme de distribution spatiale et de temps de calcul. Nous proposons ici des paramètres permettant d'atteindre ces critères de précision.

Dans la deuxième partie du travail, nous étudions la réponse des films radiochromiques MD-v2-55 pour le contrôle qualité des faisceaux d'ions carbone et protons. Nous avons en particulier observé et étudié l'effet de saturation de ces films dosimétriques pour les irradiations à TEL élevés ( $\geq 20$  keV/ $\mu$ m) dans des milieux homogènes et hétérogènes. Cet effet est dû à la forte densité d'ionisation autour de la trace de particule. Nous avons proposé et développé un modèle appelé RADIS "RADiochromic films Dosimetry for Ions using Simulations" qui permet de prédire la réponse de ces films avec la prise en compte de cet effet de saturation. Ce modèle est basé sur la réponse des films en photons et la saturation des films à des dépôts d'énergies linéiques élevés calculés par Monte Carlo. Plusieurs types de faisceaux ont été étudiés : ions carbone, protons et photons à différentes énergies. Ces expérimentations ont été menées au Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL), au Centre de protonthérapie d'Orsay (CPO), au Centre Antoine Lacassagne (CAL) et au Centre Léon Bérard (CLB). A l'aide du modèle, nous pouvons ainsi reproduire la densité optique des films le long du profil de Bragg pour tous les faisceaux avec une précision meilleure que 2%.

**Mots clés :** Hadronthérapie, Simulations Monte Carlo, Gate/Geant4, Dosimétrie, Films radiochromiques, Dépôt d'énergie linéique.

**Abstract**

Because of the increase in dose at the end of the range of ions, dose delivery during patient treatment with hadrontherapy should be controlled with high precision. Monte Carlo codes are now considered mandatory for validation of clinical treatment planning and as a new tool for dosimetry of ion beams.

In this work, we aimed to calculate the absorbed dose using Monte Carlo simulation Geant4/Gate. The effect on the dose calculation accuracy of different Geant4 parameters has been studied for mono-energetic carbon ion beams of 300 MeV/u in water. The parameters are : the production threshold of secondary particules and the maximum step limiter of the particle track. Tolerated criterion were chosen to meet the precision required in radiotherapy in term of value and dose localisation (2%, 2mm respectively) and to obtain the best compromise on dose distribution and computational time. We propose here the values of parameters in order to satisfy the precision required.

In the second part of this work, we study the response of radiochromic films MD-v2-55 for quality control in proton and carbon ion beams. We have particularly observed and studied the quenching effect of dosimetric films for high LET ( $\geq 20$  keV/ $\mu$ m) irradiation in homogeneous and heterogeneous media. This effect is due to the high ionization density around the track of the particle. We have developed a method to predict the response of radiochromic films taking into account the saturation effect. This model is called the RADIS model for "RAdiochromic films Dosimetry for Ions using Simulations". It is based on the response of films under photon irradiations and the saturation of films due to high linear energy deposit calculated by Monte Carlo. Different beams were used in this study and aimed to validate the model for hadrontherapy applications : carbon ions, protons and photons at different energies. Experiments were performed at Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL), Proton therapy center of Orsay (CPO), Antoine Lacassagne proton center (CAL) and Leon Berard cancer center (CLB). The model showed very good agreement between the measured and calculated optical density with an error below 2%.

**Keywords :** Hadrontherapy, Monte Carlo simulations, Gate/Geant4, Dosimetry, Radiochromics films, Linear Energy Deposit.



# Table des matières

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Introduction</b>  | <b>15</b> |
| 1.1      | Sujet et objectifs de la thèse . . . . .                                     | 15        |
| 1.2      | Cancers et Hadronthérapie . . . . .  | 16        |
| 1.2.1    | Statistiques des cancers . . . . .   | 16        |
| 1.2.2    | Historique du traitement des cancers . . . . .                               | 17        |
| 1.2.3    | Centres et indications . . . . .   | 19        |
| 1.3      | Rappels sur les interactions ions lourds-matière . . . . .                   | 21        |
| 1.4      | Intérêts des traitements par hadronthérapie . . . . .                        | 22        |
| 1.4.1    | Intérêts physiques . . . . .   | 22        |
| 1.4.2    | Intérêts biologiques . . . . .   | 23        |
| 1.5      | Techniques d'irradiation . . . . .   | 26        |
| 1.5.1    | Diffusion passive . . . . .  | 26        |
| 1.5.2    | Balayage actif de faisceau étroit (PBS) . . . . .                            | 26        |
| 1.6      | Algorithmes de calcul de dose pour les ions . . . . .                        | 30        |
| 1.6.1    | Ray Tracing . . . . .  | 30        |
| 1.6.2    | Pencil Beam . . . . .  | 31        |
| 1.6.3    | Monte Carlo : codes existants pour les applications médicales . . . . .      | 31        |
| 1.6.4    | Organisation du manuscrit . . . . .  | 33        |
| <b>2</b> | <b>Simulations de la dose en hadronthérapie avec Gate/Geant4</b>             | <b>35</b> |
| 2.1      | Introduction . . . . .   | 35        |
| 2.2      | Modèles physiques de Geant4 . . . . .  | 36        |
| 2.2.1    | La physique hadronique (HAD) . . . . .                                       | 36        |
| 2.2.2    | La physique électromagnétique (EM) . . . . .                                 | 36        |
| 2.3      | Potentiel d'ionisation et influence sur Bethe-Bloch . . . . .                | 37        |
| 2.4      | Paramètres Geant4 . . . . .  | 40        |
| 2.5      | Méthodes et critères proposés . . . . .                                      | 41        |
| 2.6      | Résultats . . . . .  | 42        |
| 2.6.1    | Énergie déposée . . . . .  | 42        |
| 2.6.2    | Temps de calcul et incertitude statistique moyenne . . . . .                 | 44        |
| 2.6.3    | Dépôt d'énergie linéique . . . . .   | 44        |
| 2.6.4    | Voxelisation d'un patient et simulation d'une distribution de dose . . . . . | 47        |
| 2.7      | Nouvelle version de Geant4 . . . . .   | 48        |
| 2.8      | Discussion et Conclusion . . . . .   | 50        |
| <b>3</b> | <b>Mesures de dose par films radiochromiques</b>                             | <b>53</b> |
| 3.1      | Centres d'expériences . . . . .  | 53        |
| 3.1.1    | Le CLB . . . . .   | 53        |
| 3.1.2    | Le GANIL . . . . .   | 55        |
| 3.1.3    | Le CAL (Medicyc) . . . . .   | 58        |
| 3.1.4    | L'ICPO . . . . .   | 58        |
| 3.1.5    | Synthèse . . . . .   | 59        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 3.2      | Dosimétrie . . . . .  | 62         |
| 3.2.1    | Définition de la dose absorbée . . . . .                                  | 62         |
| 3.2.2    | Détecteurs . . . . .  | 62         |
| 3.3      | Films et gels dosimétriques . . . . .                                     | 63         |
| 3.3.1    | Films radiographiques . . . . .   | 63         |
| 3.3.2    | Films radiochromiques . . . . .   | 64         |
| 3.3.3    | Gels dosimétriques . . . . .  | 65         |
| 3.3.4    | Resumé des avantages et inconvénients des différents détecteurs . . .     | 65         |
| 3.4      | Caractéristiques et études des modèles . . . . .                          | 67         |
| 3.4.1    | Etat de l'art . . . . .   | 67         |
| 3.4.2    | Films MD 55-v2 . . . . .  | 71         |
| 3.4.3    | Le Vidar VXR-16 . . . . .   | 72         |
| 3.5      | Matériaux et configurations des expériences . . . . .                     | 75         |
| 3.5.1    | Matériaux absorbants . . . . .  | 75         |
| 3.5.2    | Configurations . . . . .  | 75         |
| 3.6      | Résultats . . . . .   | 78         |
| 3.6.1    | Configuration en tranches . . . . .                                       | 78         |
| 3.6.2    | Configuration en triangle . . . . .                                       | 78         |
| 3.7      | Discussion et conclusions . . . . .                                       | 79         |
| <b>4</b> | <b>Prédiction de la réponse des films radiochromiques</b>                 | <b>83</b>  |
| 4.1      | Introduction . . . . .  | 83         |
| 4.2      | Etat de l'art . . . . .   | 85         |
| 4.2.1    | Spielberger et al . . . . .   | 85         |
| 4.2.2    | Devic et al . . . . .   | 86         |
| 4.2.3    | Conclusion . . . . .  | 87         |
| 4.3      | Simulations Geant4 des expériences . . . . .                              | 88         |
| 4.3.1    | Configuration en tranches . . . . .                                       | 88         |
| 4.3.2    | Configuration en triangle . . . . .                                       | 88         |
| 4.3.3    | Discussion et conclusion . . . . .  | 89         |
| 4.4      | Calcul de la densité optique . . . . .                                    | 91         |
| 4.4.1    | Particules à faible DEL . . . . .   | 91         |
| 4.4.2    | Particules à DEL élevé . . . . .  | 92         |
| 4.5      | Validation du modèle avec un faisceau de photon . . . . .                 | 95         |
| 4.5.1    | Modèle de calcul faible DEL . . . . .                                     | 95         |
| 4.5.2    | Comparaison avec les modèles existants . . . . .                          | 95         |
| 4.6      | Validation du modèle avec un faisceau d'ions carbone . . . . .            | 98         |
| 4.6.1    | Fantômes homogènes . . . . .  | 98         |
| 4.6.2    | Fantômes hétérogènes . . . . .  | 101        |
| 4.7      | Validation du modèle avec un faisceau de protons . . . . .                | 106        |
| 4.7.1    | Centre Antoine Lacassagne . . . . .                                       | 106        |
| 4.7.2    | Centre de Protonthérapie d'Orsay . . . . .                                | 109        |
| 4.8      | Simulation d'une image voxelisée d'un fantôme avec hétérogénéités . . . . | 118        |
| 4.9      | Discussion et conclusions . . . . .                                       | 120        |
| <b>5</b> | <b>Conclusion</b>   | <b>123</b> |

# Table des figures

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.1  | Estimation en pourcentage du nombre de cancers dans le monde pour différents pays et continents (valeurs extraits de <a href="http://www.iarc.fr/">http://www.iarc.fr/</a> ). . . . .   | 16 |
| 1.2  | Nombre de cancers par an dans le monde et estimation du nombre de nouveaux cas pour l'année 2030 [1]. . . . .   | 16 |
| 1.3  | Schémas d'illustrations pour la prise en compte du calcul du TEL. En haut, nous considérons un petit rayon ( $r$ ) du cylindre et donc le TEL ne prend pas en compte les électrons secondaires qui vont déposer leur énergie en dehors du cylindre. En bas, le cylindre possède un rayon assez élevé ( $R$ ) et donc nous pouvons faire l'approximation que $TEL = dE/dx$ . . . . . | 22 |
| 1.4  | Dose relative à l'entrée en fonction de la profondeur dans l'eau pour des faisceaux de photons (18 MV), protons (135 MeV) et ions carbone (254 et 300 MeV/u) (extrait de [2]). . . . .  | 23 |
| 1.5  | Profil de dépôt d'énergie d'un faisceau d'ion $^{12}C$ de 290 MeV/u avec un SOBP de 6 cm et une valeur maximale d'EBR de 3.0. L'erreur estimée sur la valeur de EBR est illustrée par les bandes (entre 2.5 et 3.5) ainsi que l'effet sur la dose biologique (Figure extraite de Paganetti et al [3]). . . . .  | 25 |
| 1.6  | Figure d'une roue modulatrice qui permet d'étaler le faisceau (extrait du <a href="http://www.oncolink.org">http://www.oncolink.org</a> ). . . . .  | 26 |
| 1.7  | Figure d'un collimateur qui sert à déterminer le champ du faisceau (extrait du <a href="http://www.oncolink.org">http://www.oncolink.org</a> ). . . . .   | 27 |
| 1.8  | Figure d'un compensateur qui sert à déterminer les différents profondeurs selon la forme de la tumeur (extrait <a href="http://www.oncolink.org">http://www.oncolink.org</a> ). . . . .   | 27 |
| 1.9  | Image illustrant la technique de diffusion passive avec les éléments composants le banc d'irradiation. . . . .  | 28 |
| 1.10 | Image illustrant la technique active (PBS). . . . .   | 28 |
| 1.11 | Comparaison des distributions de dose d'une simulation sur un sarcome pour les techniques de traitement active et passive (extrait de la conférence ESTRO-2009 (T. Lomax)). . . . .   | 28 |
| 1.12 | Résumé de la chaîne de passage du patient avant le traitement. . . . .  | 30 |
| 2.1  | Différences des profils du pic de Bragg pour des valeurs de potentiel d'ionisation d'eau $I_{eau}$ différentes et pour deux énergies de $^{12}C$ (270 MeV/u et 300 MeV/u). . . . .  | 39 |
| 2.2  | Densité optique en fonction de la profondeur d'un film irradié à 60 Gy par un faisceau d'ions $^{12}C$ de 95 MeV/u au GANIL. Les mesures sont illustrées en points rouges avec les barres d'erreurs qui indiquent la précision de la mesure. Les tirets bleus présentent le résultat de la dose obtenue par simulation Geant4 et normalisée à l'entrée. . . . .                     | 40 |
| 2.3  | Nombre d'électrons secondaires produits en fonction de différents seuils de production. . . . .   | 41 |



|      |   |    |
|------|---|----|
| 2.4  | Comparaison des profils de pic de Bragg pour deux cas différents. Les pointillés rouges ont été obtenus en utilisant les paramètres de référence alors que les croix noires ont été obtenues pour un seuil de production de 1 mm sans mettre une limitation sur la taille de step. . . . .  | 43 |
| 2.5  | Pourcentage de la différence de la dose le long du pic de Bragg relativement à la référence pour un seuil de production de 1 mm. Les pointillés rouges illustrent le critère de 2%. Les pointillés noirs sont obtenus pour un seuil de production de 1 mm et les pointillés jaunes sont pour les paramètres de référence. Le profil de pic de Bragg en bleu clair est uniquement représenté pour aider le lecteur à situer les données. . . . .   | 44 |
| 2.6  | Incertitude statistique moyenne en fonction de nombre de particules pour deux cas différents : seuil de production bas = $10^{-3}$ mm (pointillés rouges) et seuil de production haut = 1 mm (croix noires). . . . .  | 45 |
| 2.7  | Distribution 2D du dépôt d'énergie linéique en fonction de la profondeur pour deux seuils de production différents : cut = 1 (en haut) et $10^{-3}$ mm (en bas). Chaque entrée correspond au nombre de step à la position correspondante. . . . .   | 46 |
| 2.8  | Image CT d'un patient atteint d'une tumeur bronchique lobe supérieur droit. Le plan distal ainsi que la source du faisceau et l'isocentre de la tumeur sont illustrés sur l'image. . . . .  | 48 |
| 2.9  | Optimisation d'un faisceau SOBPs 1D utilisant 15 couches d'énergies. . . . .  | 49 |
| 2.10 | Distribution de la dose 3D dans une tumeur artificielle insérée dans une image CT de crâne d'un patient. La simulation utilise une limitation sur le step de 0.1 mm et un seuil de production de $10^{-3}$ mm. En haut à droite nous avons une coupe sagittale et en bas à droite une coupe coronale. En haut à gauche nous avons tracé la dose physique déposée par voxel dans une coupe de la tumeur. La ligne noire représente la dose déposée en utilisant le seuil de production de référence et la ligne rouge représente la dose déposée pour un seuil de 1 mm. Finalement, en bas à gauche nous montrons la différence relative de la dose par rapport au seuil de référence. . . . . | 49 |
| 3.1  | Accélérateur Linéaire "Linac" d'Elekta - Synergy. . . . .   | 54 |
| 3.2  | Schéma des salles d'expériences et des différents accélérateurs au GANIL (extrait de [4]). . . . .  | 55 |
| 3.3  | Schéma de la salle D1 du GANIL (tiré de [4]). . . . .   | 56 |
| 3.4  | Schéma du dispositif IRABAT haute énergie au GANIL (tiré de [4]). . . . .   | 57 |
| 3.5  | Schéma de l'installation du cyclotron biomédical à Nice "Medicyc". . . . .  | 58 |
| 3.6  | Schéma de la sortie du faisceau du cyclotron à l'ICPO Orsay présenté par [5]. De gauche à droite, le faisceau passe à travers une première chambre moniteur (MC1) avant d'arriver à la roue d'aluminium en rotation (RMW). Le parcours des ions est modifié à l'aide des filtres binaires (BF). Un autre élément diffuseur (S) est installé devant le faisceau avant d'atteindre le contrôle des deux chambre moniteurs (PC et MC2). Finalement, l'ouverture finale (FA) avant d'arriver à la cible (WP), schéma tiré de [5]. . . . .   | 59 |
| 3.7  | Figure de la ligne de sortie du faisceau CPO. . . . .   | 59 |
| 3.8  | Profils des rendements en profondeur des énergies utilisées pour nos expériences. . . . .   | 60 |
| 3.9  | Réprésentation géographique des centres en France. En cercle rose les lieux des centres d'expériences protons (Orsay et Nice) et carbonés (Caen) et en cercle vert le lieu du centre de lutte contre le cancer Léon Bérard (Lyon). Dans cette dernière région sera basé le futur centre national d'hadronthérapie "ETOILE" (Lyon) (extrait de [6]). . . . .   | 61 |
| 3.10 | Structure d'un diacétylène monomère (a), après irradiation, se polymérise en butatriène (b); état intermédiaire de réarrangement (c) et enfin structure de polymère acétylène (d), (extrait de [7]). . . . .  | 64 |
| 3.11 | Compositions d'un film radiochromiques MD-55-v2. . . . .  | 71 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 3.12 | Irradiation des films radiochromiques MD-55 sous un faisceau de proton 65 MeV au Centre de proton thérapie Antoine Lacassagne. Nous avons augmenté la dose d'irradiation de manière croissante d'un film à un autre pour observer le changement de densité optique. . . . .   | 71 |
| 3.13 | Courbe de sensibilité des films radiochromiques MD-55-v2 irradiés à une dose de 10 Gy à l'entrée avec un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 95 MeV/u au GANIL. . . . .  | 72 |
| 3.14 | Schéma de principe du scanner VIDAR VXR-16. . . . .   | 73 |
| 3.15 | Résultats d'une analyse avec le logiciel Omnipro IMRT. Nous montrons l'exemple d'un film (en haut à gauche) qui contient le profil de pic de Bragg sur l'axe y (en bas à droite). Le profil selon l'axe x est montré en haut à droite. . . . .  | 73 |
| 3.16 | Analyse de la forme du faisceau du Centre Antoine Lacassagne à Nice (en haut à gauche) avec le logiciel Omnipro IMRT. . . . .   | 74 |
| 3.17 | Illustration de la configuration en tranche avec l'insertion des films entre les fantômes cubiques. . . . .   | 76 |
| 3.18 | Illustration de la configuration en triangle avec l'insertion des films entre chacuns des fantômes. . . . .   | 77 |
| 3.19 | Rendement en profondeur issu de l'irradiation par un faisceau de $^{13}\text{C}$ de 75 MeV/u, d'un fantôme homogène en tranche (PP : en bleu) et d'un fantôme hétérogène (PP (6 tranches $\times$ 1 mm) + PTFE (4 tranches $\times$ 1 mm) + PP (6 tranches $\times$ 1 mm) : en rouge) . La dose d'irradiation est de 10 Gy. . . . .                   | 78 |
| 3.20 | Rendement en profondeur issu des irradiations par un faisceau de protons de 65 MeV, d'un fantôme homogène en tranches (PP). Les doses des irradiations sont 20 et 30 Gy. . . . .  | 79 |
| 3.21 | Densité optique mesurée en fonction de la profondeur d'un film radiochromique irradié à 60 Gy par faisceau $^{12}\text{C}$ de 95 MeV/u et placé derrière un triangle en PMMA. Les barres d'erreurs indiquent la précision des mesures. . . . .  | 80 |
| 3.22 | Densité optique mesurée en fonction de la profondeur d'un film radiochromique irradié à 10 Gy par faisceau de protons de 56 MeV au CPO d'Orsay et placé derrière un triangle en PMMA. . . . .   | 81 |
| 4.1  | Illustration de la différence d'ionisation pour une irradiation d'une cellule à la même dose pour deux faisceaux différents. L'illustration à gauche présente l'irradiation en photons et celle de droite présente l'irradiation en ions carbone (tiret de Scholz PTCOG2009). . . . .   | 85 |
| 4.2  | Illustration d'un fantôme en tranches homogène (à gauche) composé de plusieurs plaque de polypropylène (en gris clair - 1 mm) et les films insérés (en bleu - 0.3 mm). A droite, une image d'un fantôme en tranche hétérogène avec trois matériaux différents et les films insérés entre les blocs. . . . .   | 88 |
| 4.3  | Rendement en profondeur issu de l'irradiation par un faisceau de $^{13}\text{C}$ de 75 MeV/u, d'un fantôme homogène en tranche (PP). Les lignes bleues présentent les doses calculées et normalisée à l'entrée et les lignes rouges les densités optiques mesurées pour deux doses de 5 et 30 Gy. . . . .   | 89 |
| 4.4  | Rendement en profondeur issu de l'irradiation par un faisceau de $^{13}\text{C}$ de 75 MeV/u, d'un fantôme hétérogène en tranche (PP+PTFE (voir figure 3.19) pour la configuration du fantôme). La ligne bleue présente les doses calculées et normalisée à l'entrée et la ligne rouge les densités optiques mesurées pour une dose de 15 Gy. . . . . | 90 |
| 4.5  | Densité optique nette mesurée en fonction de la profondeur dans un film radiochromique irradié à 20 Gy par un faisceau de $^{13}\text{C}$ de 75 MeV/u (en bleu) et placé derrière un bloc en triangle de PMMA. La courbe en rouge présente la dose calculée et normalisée à l'entrée. . . . .   | 90 |
| 4.6  | Illustration du fonctionnement d'un scanner permettant de mesurer la densité optique d'un film (en bleu clair) placé entre la source (cylindre bleu foncé) et le détecteur (carré bleu foncé). La quantité de lumière arrivant au film est noté $I_0$ et celle arrivant au détecteur est notée $I(D)$ . . . . .                                       | 91 |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 4.7  | Illustration de la variation du dépôt d'énergie linéique effectif en fonction du dépôt d'énergie linéique pour différentes valeurs de $\tau$ . . . . .   | 93  |
| 4.8  | Zoom sur la variation du $DEL_{eff}$ en fonction du DEL sur la région de bas DEL pour différentes valeurs de $\tau$ . . . . .  | 94  |
| 4.9  | Courbe d'étalonnage des films radiochromiques illustrant la densité optique en fonction de la dose délivrée pour deux énergies de photon. Les points rouges illustrent les irradiations avec un faisceau de 6 MV, et les croix noires illustrent les irradiations avec un faisceau de 10 MV. . . . .   | 95  |
| 4.10 | Distribution du DEL d'un faisceau de photons calculée à l'aide de Gate pour une irradiation d'un film radiochromique à une dose de 20 Gy. . . . .  | 96  |
| 4.11 | Densité optique nette mesurée d'un film radiochromique en fonction de la dose mesurée par la chambre d'ionisation pour une irradiation en photon de 6 MV (points noirs). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. La ligne noire correspond au résultat de l'ajustement proposé par l'équation 4.12. . . . .  | 96  |
| 4.12 | Comparaison de modèle RADIS (ligne continue) avec le modèle développé par Devic et al (ligne pointillée). Les points rouges sont les données mesurées. . . . .   | 97  |
| 4.13 | Densité optique nette mesurée en fonction de la profondeur d'un film radiochromique irradié à 20 Gy avec un faisceau de $^{13}C$ de 75 MeV/u (en rouge) et les barres d'erreurs indiquent la précision de mesures. La courbe en noir présente la densité optique nette calculée. . . . .   | 98  |
| 4.14 | Distribution 2D illustrant le dépôt d'énergie linéique (DEL) local en fonction de la position le long du pic de Bragg. Chaque entrée correspond à un "step" différent de la simulation et est pondéré par la dose déposée dans ce "step". . . . .  | 99  |
| 4.15 | En haut : distribution 2D illustrant le dépôt d'énergie local (DEL) en fonction de la position le long du pic de Bragg. Chaque entrée correspond à un step différent de la simulation et est pondéré par la taille de ce step. En bas : exemple de deux tranches à deux positions différentes selon $x$ (rectangles bleus) de la distribution 2D. Chaque tranche illustre la distribution du DEL donnée par la simulation. . . . .             | 100 |
| 4.16 | En haut : densité optique nette mesurée pour une irradiation à 20 Gy avec un faisceau $^{13}C$ en fonction de la profondeur sur l'axe $x$ du film (pointillés rouges). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les traits noirs présentent la densité optique calculée par la simulation avec la valeur $\tau$ obtenue avec l'équation 4.15. En bas : un agrandissement du profil de pic de Bragg entre 12 et 15 mm. . . . . | 102 |
| 4.17 | Différence relative entre les valeurs des densités optiques mesurées et simulées d'un film radiochromique irradié à une dose de 20 Gy avec un faisceau de $^{13}C$ en fonction de la profondeur. . . . .   | 103 |
| 4.18 | Densité optique nette mesurée pour une irradiation à 60 Gy avec un faisceau $^{12}C$ en fonction de la profondeur sur l'axe $x$ du film (pointillés rouge). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les traits noirs présentent la densité optique calculée par la simulation avec la valeur $\tau$ ajustée avec les irradiations en $^{13}C$ . . . . .  | 103 |
| 4.19 | A gauche : illustration d'un fantôme hétérogène constitué d'un bloc triangulaire suivi d'un bloc cubique équivalent poumon et un dernier bloc cubique équivalent os. Trois films sont insérés derrière chaque bloc et sont présentés en bleu. A droite : image du fantôme hétérogène illustré à gauche avec en rose le matériau équivalent poumon (5 mm) et en gris le matériau équivalent os (10 mm). . . . .                                 | 104 |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 4.20 | Densité optique nette mesurée pour une irradiation à 60 Gy avec un faisceau $^{12}\text{C}$ en fonction de la profondeur sur l'axe $x$ du film (pointillés rouge). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les traits noirs présentent la densité optique calculée par la simulation. En haut : le résultat d'ajustement pour le film placé derrière le fantôme cubique équivalent poumon. En bas : le résultat d'ajustement pour le film placé derrière le fantôme cubique équivalent os. . . . . | 105 |
| 4.21 | Image d'un fantôme utilisé pour les irradiations à CAL-Nice en protons. . .  | 106 |
| 4.22 | Profil du pic de Bragg dans du PMMA mesuré avec une chambre d'ionisation d'un faisceau de proton 62 MeV du cyclotron Medicyc à Nice. . . . .   | 107 |
| 4.23 | Profil de comparaison des densités optiques mesurées et calculées par le modèle RADIS. En rouge nous avons les données pour une irradiation à 20 Gy et en bleu le résultat obtenu par le modèle RADIS à l'aide de Gate/Geant4.   | 108 |
| 4.24 | Erreur relative entre les données et la prédiction de la densité optique du modèle RADIS. . . . .  | 108 |
| 4.25 | Installation de la cuve à eau dans la salle de traitement (à gauche). Partie de la ligne de faisceau dans la salle dont le nez télescopique et le collimateur.   | 109 |
| 4.26 | Pics de Bragg dans l'eau des trois énergies d'irradiations au CPO-Orsay mesurés avec la chambre d'ionisation <i>IBA – Wellhofer</i> PPC05. . . . .   | 110 |
| 4.27 | Image illustrant la disposition du fantôme irradié à 96.8 MeV avec l'insertion des films entre les blocs. . . . .  | 111 |
| 4.28 | En haut : image du fantôme irradié à 153.4 MeV positionné sur du polystyrène expansé de densité très faible. En bas : image du même fantôme homogène. . . . .  | 112 |
| 4.29 | Illustration du fantôme irradié à une énergie $E = 153.4$ MeV. La couleur bleu foncé illustre les films radiochromiques MD-v2-55 insérés derrière chacun des blocs (en bleu clair). . . . .  | 112 |
| 4.30 | Densité optique nette mesurée pour des films irradiés à 20 Gy avec un faisceau proton d'énergie $E = 153.4$ MeV en fonction de la position le long de l'axe $x$ du film (en rouge). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les densités optiques calculées avec l'équation 4.15 sont montrées en noir. De gauche à droite et de haut en bas les résultats des films F1, F2, F3 et F4 sont montrés. . . . .  | 113 |
| 4.31 | Erreur relative entre la densité optique mesurée et calculée avec le modèle RADIS pour un faisceau de proton d'énergie $E = 153.4$ MeV. . . . .  | 114 |
| 4.32 | Densité optique nette mesurée pour des films irradiés à 20 Gy avec un faisceau proton d'énergie $E = 96.8$ MeV en fonction de la position le long de l'axe $x$ du film (en rouge). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les densités optiques calculées avec l'équation 4.15 sont montrés en noir. En haut sont montrés les résultats du premier film et en bas ceux du second film. . . . .  | 115 |
| 4.33 | Erreur relative entre la densité optique mesurée et calculée avec le modèle RADIS pour un faisceau de proton d'énergie $E = 96.8$ MeV. L'erreur relative sur le premier et le second film sont respectivement montrés de haut en bas. . . . .  | 116 |
| 4.34 | Densité optique nette mesurée pour des films irradiés à 5 Gy avec un faisceau proton d'énergie $E = 56.1$ MeV en fonction de la position le long de l'axe $x$ du film (en rouge). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les densités optiques calculées avec l'équation 4.15 sont montrés en noir. . . . .   | 117 |
| 4.35 | Erreur relative entre la densité optique mesurée et calculée avec le modèle RADIS pour un faisceau de proton d'énergie $E = 56.1$ MeV. . . . .   | 117 |
| 4.36 | Image du bloc de bois scanné avec le scanner Brillance BigBore (Philips) permettant de voir les hétérogénéités en terme d'unités Hounsfield. . . . .   | 118 |

- 4.37 Image du film scanné à l'aide du Vidar en haut, et la carte de dose calculée pour le film simulé. Pour illustration en rectangles jaunes, deux tranches présentant les mêmes coordonnées pour la comparaison entre les simulations et les données. . . . . 119
- 4.38 En haut : deux profils de comparaison de la densité optique calculée et mesurée pour deux coordonnées différentes (l'entrée du milieu est à droite). En bas : les écarts relatifs pour les deux courbes ci-dessus. . . . . 119

## Table des acronymes

ADN : **A**cide **D**ésoxyribo**N**ucléique  
BEST : **B**Ethe **S**Topping code  
BF : **B**inary **F**ilter / Filtre binaire  
CAL : **C**entre **A**ntoine **L**acassagne  
GANIL : **G**rand **A**ccélérateur **N**ational d'**I**ons **L**ourds  
CERN : Organisation **E**uropéenne pour la **R**echerche **N**ucléaire  
CIRIL : **C**entre **I**nterdisciplinaire de **R**echerche **I**ons **L**asers  
CSDA : **C**ontinuous **S**low **D**own **A**pproximation  
CT : **C**omputed **T**omography  
DEL : **D**épôt d'**E**nergie **L**inéique  
DO : **D**ensité **O**ptique  
EBR : **E**ffet **B** biologique **R**elatif  
ECR : **E**lectron **C**yclotron **R**esonance  
EDR2 : **E**xtended **D**ose **R**ange 2  
ESTRO : **E**uropean **S**ociety for **T**herapeutic **R**adiology and **O**ncology  
ETOILE : **E**space de **T**raitement **O**ncologique par **I**ons **L**égers dans le cadre **E**uropéen  
FA : Final Aperture / Ouverture finale  
FDG : **F**luoro**D**éoxy**G**lucose  
FLUKA : **F**LUktuierende **K**Askade  
FWHM : **F**ull **W**idth at **H**alf **M**aximum / largeur à mi-hauteur  
GEANT4 : **G**Eometry **A**Nd **T**racking  
GSI : **G**esellschaft für **S**chwer**I**onenforschung Darmstadt  
HIMAC : **H**eavy **I**on **M**edical **A**ccelerator in **C**hiba  
IAEA : **I**nternational **A**tomic **E**nergy **A**gency  
ICPO : **I**nstitut **C**urie **C**entre de **P**rotonthérapie d'**O**rsay  
ICRU : **I**nternational **C**ommission on **R**adiation **U**nits and **M**easurements  
IF-UNAM : **I**nstituto de **F**isica - **U**niversidad **N**acional **A**utonoma de **M**exico  
IGRT : **I**mage **G**uided **R**adio**T**herapy / Radiothérapie guidée par l'image  
IMPT : **I**ntensity **M**odulated **P**article **T**herapy  
IN2P3 : **I**nstitut **N**ational de **P**hysique **N**ucléaire et de **P**hysique de **P**articules  
InVS : **I**nstitut de **V**eille **S**anitaire  
INFN : **I**stituto **N**azionale di **F**isica **N**ucleare  
ITEP : **I**nstitute of **T**heoretical and **E**xperimental **P**hysics  
IRM : **I**magerie par **R**ésonance **M**agnétique  
LEM : **L**ocal **E**ffect **M**odel  
LNHB : **L**aboratoire **N**ational **H**enri **B**ecquerel  
LNM : **L**aboratoire **N**ational de **M**étrologie  
MC : **M**onitor **C**hamber / **C**hambre moniteur  
MCS : **M**ultiple **C**oulomb **S**cattering / **D**iffusion **C**oulombienne multiple  
MCNP : **M**onte **C**arlo **N**-**P**article  
MDB : **M**onte-Carlo computed Bragg peak **D**ata**B**ase  
MGH : **M**assachusetts **G**eneral **H**ospital **P**roton **T**herapy **C**enter  
MLC : **M**ulti **L**eam **C**ollimator / **C**ollimateur **M**ulti-lames  
NIST : **N**ational **I**nstitute of **S**tandards and **T**echnology

---

PBS : **P**encil **B**eam **S**canning / Balayage par faisceau étroit  
PC : **P**ixel **C**hamber  
PHITS : **P**article and **H**eavy **I**on **T**ransport code **S**ystem  
PMMA : **P**oly**M**ethyl **M**eth**A**crylate/Polyméthacrylate de méthyle  
PP : **P**oly**P**roplène  
PTFE : **P**oly**T**etra**F**luoro**E**thylene  
PTCOG : **P**article **T**herapy **C**o-**O**perative **G**roup  
QGSP : **Q**uark-**G**luon **S**tring **P**recompound  
RADIS : **R**Adiochromic film **D**osimetry for **I**ons using **S**imulation  
RCMI/IMRT : **R**adiothérapie **C**onformationnelle avec **M**odulation d'**I**ntensité / **I**ntensity  
**M**odulated **R**adio**T**herapy  
RF : **R**ange **F**ilter / Réducteurs de parcours  
RMW : **R**ange **M**odulator **W**heel / Roue modulatrice  
SIMCA2 : **S**IMulations pour le traitement du **C**Ancer par faisceaux d'ions **C**Arbone  
SOBP : **S**pread **O**ut **B**ragg **P**eak / Pic de Bragg étalé  
TEL/LET : **T**ransfert d'**E**nergie **L**inéique / **L**inear **E**nergy **T**ransfer  
TEMP/SPECT : **T**omographie d'**E**mission **M**ono**P**hotonique/**S**ingle **P**hoton **E**mission  
**C**omputed **T**omography  
TEP : **T**omogrpahie par **E**mission de **P**ositons  
TPS : **T**reatment **P**lanning **S**ystem / Système de planification de traitement  
UH/HU : **U**nité **H**ounsfield / **H**ounsfield **U**nit  
WEPL : **W**ater **E**quivalent **P**ath **L**ength / Parcours équivalent eau  
WP : **W**ater **P**hantom

# Introduction

## 1.1 Sujet et objectifs de la thèse

Le sujet de cette thèse s'inscrit dans le cadre du projet SIMCA2 (Simulations pour le traitement du CAncer par faisceaux d'ions CARbone) financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) (2007-2010). Ce projet regroupe le centre de lutte contre le cancer Léon Bérard (CLB) ainsi que différents laboratoires lyonnais :

- Institut de Physique Nucléaire de Lyon (IPNL - UMR CNRS 5822),
- Contrôle Non Destructif par Rayonnements Ionisants (CNDRI) - INSA de Lyon - EA 459,
- et le Centre de Recherche et d'Applications en Traitement de l'Image et du Signal (CREATIS - UMR CNRS 5220).

Il s'agit d'une collaboration multidisciplinaire entre physiciens (IPNL, CNDRI), informaticiens (CREATIS) et physiciens médicaux (CLB). L'objectif du projet est de proposer une plateforme de simulation de la dose dans un patient virtuel dans le cadre du traitement par hadronthérapie par ions carbone et protons. Nous utilisons des outils de simulations Monte Carlo et plus précisément le logiciel Gate qui est basé sur le code Geant4. De ce fait, ce projet nous a permis de nous intégrer à la communauté OpenGate (<http://www.opengatecollaboration.org>), responsable du développement d'un logiciel de simulation d'acquisitions TEP (Tomographie par Emission de Positron) et TEMP (Tomographie d'Emission MonoPhotonique) [8]. Notre collaboration s'implique dans l'insertion des modules de simulations pour la radiothérapie et l'hadronthérapie (ANR fGate). Enfin, SIMCA2 s'associe au centre régional d'hadronthérapie - ETOILE (Espace de Traitement Oncologique par Ions Légers dans le cadre Européen) [9].

L'objectif principal de cette thèse est de mesurer la dose dans des milieux homogènes et hétérogènes suite à des irradiations par ions carbone et protons et de calculer cette quantité à l'aide des simulations Monte Carlo (Gate/Geant4) afin de reproduire les données expérimentales.

Plus spécifiquement, les objectifs sont :

- Ajuster notre outil de simulation Gate/Geant4 pour des applications médicales et étudier les différents paramètres pouvant influencer la précision du calcul.
- Concevoir “un fantôme“ approprié avec différents matériaux de différentes densités massiques. Ces matériaux auront des densités proches des hétérogénéités présentes dans le corps humain.
- Choisir un détecteur nous permettant de mesurer avec précision l'énergie déposée par des ions lors de leur parcours dans la matière en vue du contrôle qualité des faisceaux cliniques.
- Réaliser des expériences dans les différents centres pouvant délivrer des faisceaux d'ions dans le but de mesurer les propriétés physiques d'une irradiation avec des ions lourds à différentes énergies (protons et ions carbone).
- Étudier ensuite la réponse de ces détecteurs sous faisceau d'ions avec les simulations



- Monte Carlo afin de prédire la densité optique de ces derniers après leur irradiation.
- Enfin, comparer les mesures obtenues par les différentes expériences avec les simulations.

## 1.2 Statistiques des cancers et introduction à l'hadronthérapie

### 1.2.1 Statistiques des cancers

Le cancer est une maladie définie par la multiplication et le développement de cellules anormales au sein d'un tissu de l'organisme. En Europe et dans le monde entier, le cancer représente un problème de santé majeur. En 2008, 12,4 millions de nouveaux cas et 7,6 millions de décès ont été constatés [10, 11, 12]. La figure 1.1 montre une estimation des nouveaux cas de cancers dans le monde en 2008.

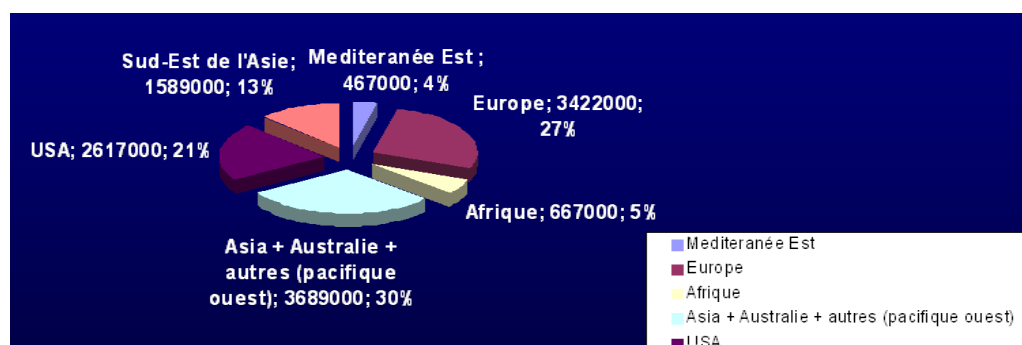


FIG. 1.1 – Estimation en pourcentage du nombre de cancers dans le monde pour différents pays et continents (valeurs extraits de <http://www.iarc.fr/>).

Le cancer du poumon, en terme d'incidence et de mortalité, est parmi les cancers les plus fréquents dans le monde. Des travaux ont été effectués pour estimer le nombre des cancers global dans le monde pour les années à venir [13, 14, 15, 1, 16]. Le nombre de nouveaux cas pour l'année 2030 s'élèverait à 26 millions de cancers par an (voir figure 1.2).

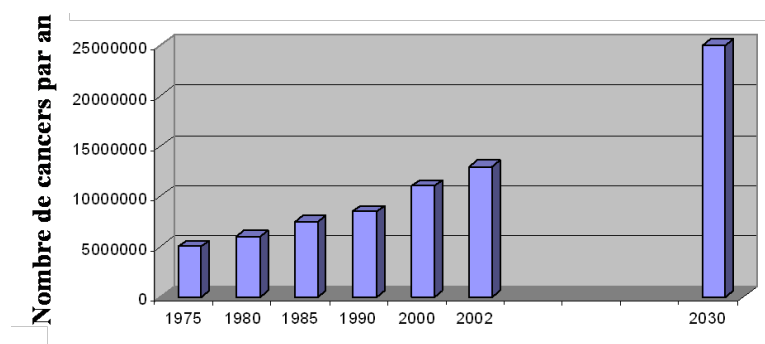


FIG. 1.2 – Nombre de cancers par an dans le monde et estimation du nombre de nouveaux cas pour l'année 2030 [1].

En France, plus particulièrement, le cancer est devenu la première cause de décès chez l'homme (34,5% des décès) et la deuxième cause chez les femmes (25,2%) après les maladies cardio-vasculaires (31,7%) [17, 18]. Selon les données publiées par l'InVS (Institut de Veille Sanitaire), les incidences du cancer en France pour l'année 2002 sont présentées dans le tableau 1.1.

TAB. 1.1 – Incidences des cancers en France (2002), extrait de : <http://www.invs.sante.fr/>.

| <b>Hommes (97.000)</b>             | <b>Femmes (77.900)</b>   |
|------------------------------------|--------------------------|
| Prostate : 29.000                  | Sein : 42.000            |
| Poumon : 23.000                    | Côlon et Rectum : 16.000 |
| Côlon et Rectum : 19.000           | Mélanome : 4.700         |
| Bouche, Pharynx et Larynx : 17.000 | Ovaire : 4.700           |
| Vessie : 9.000                     | Utérus : 6.000           |
|                                    | Poumon : 4.500           |

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme mais pas le plus dangereux. Les tumeurs causant le plus de décès chez l'homme sont les tumeurs de la trachée, des bronches et du poumon (8,1% des décès), alors que le cancer du sein domine chez la femme et représente 4,5% des décès [18]. Afin de réduire ce pourcentage très élevé de mortalité due aux cancers, différentes mesures de prévention, de soins et de recherche sont mises en place pour améliorer la prise en charge de cette maladie. Il existe trois grands types de traitement du cancer : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La contribution relative de chacune de ces techniques dépend de la nature et du stade du cancer et l'optimisation du traitement est un véritable orchestre réunissant les trois modalités de traitement.

## 1.2.2 Historique du traitement des cancers

La radiothérapie occupe une place très importante dans le traitement des cancers. En effet elle est utilisée à but curatif pour les cancers localisés, ou en concomitance avec la chimiothérapie, ou en adjuvant après une intervention chirurgicale (cas du cancer du sein). Elle peut aussi être mise à profit dans les traitements palliatifs dans le cas des cancers métastatiques afin d'améliorer la qualité de vie du patient (notamment pour diminuer la douleur). De ce fait, plus de 50% des patients atteints de cancer reçoivent de la radiothérapie pendant leur traitement [16]. Ce pourcentage varie bien évidemment selon le type de cancer à traiter.

Le traitement par radiothérapie externe a débuté dans les années 1890 avec Röntgen qui a exploité les premiers générateurs à rayons-X de faible énergie (de l'ordre de kilovolt (kV)<sup>1</sup>). Elle a pour objectif de délivrer une dose <sup>2</sup> suffisante à la tumeur tout en épargnant les tissus sains avoisinants. Depuis, les développements de cette technique ont permis de prouver son efficacité en médecine et surtout de réduire le taux de complications et de mortalité. Ainsi dans les années 1950 sont apparus des accélérateurs pouvant délivrer des photons de haute énergie (de l'ordre du méga-volt (MV)). Les deux modes de production des photons sont : soit les sources radioactives émettrices de rayons gamma, comme les sources <sup>60</sup>Co, soit les accélérateurs linéaires d'électrons qui grâce aux rayonnements de bremsstrahlung d'un faisceau d'électrons de haute énergie avec une cible de tungstène, produisent des photons de haute énergie. L'utilisation des faisceaux de photons de haute énergie a permis d'épargner les tissus superficiels comme la peau, et également d'irradier avec une dose adéquate des tumeurs situées en profondeur dans le patient. Voici quelques exemples d'évolutions technologiques en radiothérapie externe :

<sup>1</sup>Par abus de langage et en raison du caractère polyénergétique (spectre) des faisceaux en radiothérapie par rayons-X, l'énergie d'un faisceau est généralement exprimée par la tension d'accélération des électrons qui ont abouti à la production des rayons-X. Ainsi une tension d'accélération de l'ordre du kV conduit à la production de rayons-X de l'ordre du kiloélectron-volt (keV).

<sup>2</sup>La dose est définie comme le rapport de l'énergie déposée par unité de masse. L'unité de la dose est exprimée en Gray (soit  $D \text{ (Gy)} = \frac{E(J)}{M(kg)}$ ).

- L'apparition des collimateurs multilames (Multi Leaf Collimator) composée d'un ensemble de lames pouvant se déplacer indépendamment et se conformer précisément au volume cible.
- La radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI ou Intensity Modulated RadioTherapy) combinée ou non à l'arthérapie (rotation du bras de l'accélérateur pendant l'irradiation),
- L'imagerie embarquée sur l'accélérateur (Image Guided RadioTherapy), etc ...

Il reste malgré tout un problème en radiothérapie classique : la radiorésistance de certains types de cellules cancéreuses (comme les chordomes et les chondrosarcomes de la base du crâne). En effet, des cellules cancéreuses à caractère hypoxique, c'est à dire, très peu vascularisées, sont moins sensibles aux rayonnements gamma ou rayons-X. Depuis une cinquantaine d'années, plusieurs essais cliniques utilisant des particules à transfert d'énergie linéique (TEL) élevée, comme les neutrons et les pions [19, 20], ont été effectués pour vaincre cet effet radiobiologique résistant. Malheureusement ces derniers se sont révélés inefficaces et accompagnés d'effets tardifs sévères sur les tissus sains [21] ; ils ont donc été abandonnés. Afin de s'affranchir des problèmes physiques et biologiques des traitements conventionnels, l'utilisation des particules lourdes chargées comme les protons et d'autres ions a été proposée.

En 1904, Bragg a publié des courbes d'ionisation des particules alpha dans la matière et a démontré que la densité d'ionisations augmentait considérablement en fin de parcours des ions alpha [22]. Ce profil en profondeur, appelé pic de Bragg, est un des principaux avantages des particules chargées par rapport aux photons. Plus tard, des mesures de rendement en profondeur des protons produits par le cyclotron de Berkeley, ont été effectuées par R.R. Wilson [23]. Ce dernier a observé une augmentation de la dose déposée à la fin du parcours du proton et a annoncé : "I jumped into the almost obvious thing I could see next : because one could hurt people with protons, one could probably help them too" [R.R. Wilson, in : Advances in Hadrontherapy [24]]. C'est en 1954 que la naissance des traitements des patients par protons et ions a eu lieu au LBL Berkeley (Lawrence Berkeley National Laboratory). Jusqu'à la fermeture de l'accélérateur en 1992, plus de 2000 patients ont été traités à Berkeley [25].

L'hadronthérapie promet une belle amélioration de la radiothérapie, grâce à sa précision balistique illustrée par le pic de Bragg (protons et ions carbone) et à l'effet biologique relatif qui augmente en fin du parcours (comme les ions  $^{12}\text{C}$ , voir section 1.4.2). Les nouvelles technologies de radiothérapie conventionnelle (photons, électrons) sont également favorables à l'hadronthérapie, avec notamment la compensation des mouvements respiratoires dans le traitement des tumeurs mobiles qui pourraient bénéficier de la grande précision des particules chargées ou le contrôle du traitement en temps réel par imagerie. Les cliniciens attendent de ces techniques un gain thérapeutique important mais pour l'instant ce gain est difficile à estimer et l'hadronthérapie reste encore une solution complémentaire ou associée à d'autres types de traitements.

### 1.2.3 Centres d'hadronthérapie dans le monde et indications thérapeutiques

Plusieurs centres existent dans le monde utilisant des protons ou des ions lourds pour la thérapie des tumeurs résistantes. Les centres d'hadronthérapie par protons sont cités dans le tableau 1.2. Les centres d'hadronthérapie par ions carbone en Europe et en Asie sont cités dans le tableau 1.3. Seuls cinq centres de thérapie par ions carbone sont opérationnels, les autres sont en cours de construction. Les japonais sont actuellement les pionniers dans ce type de traitement puisque le premier centre a été ouvert en 1979 (Chiba).

TAB. 1.2 – Récapitulatif des centres d'hadronthérapie par proton dans le monde (<http://ptcog.web.psi.ch>).

| Nom   | Ville                   | Pays        |
|---|-------------------------|-------------|
| Proton Treatment Center at the Loma Linda University            | Loma Linda - Californie | États-Unis  |
| MD Anderson   | Houston                 | États-Unis  |
| University of Florida Proton Therapy Institute                  | Jacksonville            | États-Unis  |
| Massachusetts General Hospital Proton Therapy Center (NPTC-MGH) | Boston                  | États-Unis  |
| ProCure Proton Therapy Center Oklahoma City                     | Oklahoma City           | États-Unis  |
| Roberts Proton Therapy Center                                   | Philadelphie            | États-Unis  |
| Centre de protonthérapie de l'Institut Curie                    | Orsay                   | France      |
| Centre Antoine Lacassagne                                       | Nice                    | France      |
| Paul Scherrer Institut (PSI)                                    | Villigen                | Suisse      |
| Proton Medical Research Center University of Tsukuba            | Tsukuba                 | Japon       |
| Proton Beam Therapy at Shizuoka Cancer Center                   | Shizuoka                | Japon       |
| Wakasa-wan Energy Research Center                               | Tsuruga                 | Japon       |
| Institute for Theoretical and Experimental Physics (ITEP)       | Moscow                  | Russie      |
| Institute of Nuclear Physics (LINPh)                            | St. Petersburg          | Russie      |
| Proton Therapy Center in Dubna                                  | Dubna                   | Russie      |
| Hahn-Meitner Institute (HMI)                                    | Berlin                  | Allemagne   |
| Rinecker Proton Therapy Center (RPTC)                           | Munich                  | Allemagne   |
| Wanjie Proton Therapy Center                                    | Zibo                    | Chine       |
| Catana Proton Therapy Facility (INFN-LNS)                       | Catane                  | Italie      |
| The Svedberg Laboratory (TSL)                                   | Uppsala                 | Suède       |
| Douglas Cyclotron   | Clatterbridge           | Royaume-Uni |
| Proton Cancer Therapy at the TRIUMF cyclotron                   | Vancouver               | Canada      |

L'hadronthérapie est donc dédiée aux tumeurs difficilement opérables, en résection incomplète et aux tumeurs radiorésistantes. Les indications principales identifiées dans la littérature sont les suivantes (extrait du rapport de la Haute Autorité de Santé du février 2010) :

- Carcinomes adénoïdes kystiques (tête et cou) ;
- Tumeurs des sinus de la face et des glandes salivaires (tête et cou) ;

<sup>1</sup>Centres opérationnels.

TAB. 1.3 – Récapitulatif des centres d’hadronthérapie par ions carbone en Europe et Asie (<http://ptcog.web.psi.ch>). La note [1] indique les centres actuellement opérationnels.

| Nom  | Pays      |
|--|-----------|
| Hyogo Ion Beam Medical Center (HIBMC) <sup>1</sup>                               | Japon     |
| Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (NIRS-HIMAC) <sup>1</sup>                 | Japon     |
| Gunma university Heavy Ion Medical Center (GHMC) <sup>1</sup>                    | Japon     |
| Shanghai   | Chine     |
| Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) <sup>1</sup>                         | Allemagne |
| Heidelberger Ionenstrahlen-Therapie (HIT) <sup>1</sup>                           | Allemagne |
| National Center of Oncological Adrotherapy (CNAO)                                | Italie    |
| Espace de Traitement Oncologique par Ions Légers dans le cadre Européen (ETOILE) | France    |
| MedAustron Austrian Ion Therapy  | Autriche  |
| PTC Marburg  | Allemagne |
| NRoCK Kiel   | Allemagne |

- Mélanome muqueux ;
- Chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne ;
- Sarcomes du squelette axial et des tissus mous, non résécables ou en résection incomplète (tête et cou) ;
- Récidives locales non résécables des cancers du rectum ;
- Hépatocarcinomes de grande taille (diamètre supérieur à 4-5cm) (Cancer du foie) ;
- Mélanomes choroïdes et tumeurs oculaires ;
- Tumeurs de la prostate ;
- Tumeurs du col de l’utérus ;
- Tumeurs pulmonaires non à petites cellules (de stade I) ;
- Tumeurs pédiatriques.

En 2010, nous comptons, dans le monde, 78 275 patients qui ont reçu au moins un traitement par hadronthérapie dont 67 097 patients traités par protonthérapie et 7151 traités par ions carbone (essentiellement au Japon).

### 1.3 Rappels sur les interactions ions lourds-matière

Les particules chargées, lorsqu'elles traversent un milieu donné, perdent leur énergie le long de la trajectoire suite à plusieurs interactions. Ces interactions ralentissent la pénétration de la particule dans la cible. Ils existent plusieurs modes d'interactions des ions avec la matière :

- Les collisions élastiques (avec les noyaux des atomes de la cible),
- Les collisions inélastiques nucléaires (conduisant à la fragmentation des ions)
- Les collisions inélastiques électroniques (avec les électrons des atomes de la cible).

Dans la gamme d'énergie utilisée pour l'hadronthérapie (50 à 500 MeV/u) la perte d'énergie est dominée par le processus de collision inélastique électronique [26, 27]. Les collisions nucléaires contribuent dans certains cas à la création de fragments. Ces fragments, émis à haute énergie, présentent un avantage et un inconvénient pour des applications médicales. L'inconvénient vient du fait que l'énergie déposée par ces fragments détériore la qualité du pic de Bragg surtout en aval (queue du pic de Bragg). Les tissus sains situés en arrière de la cible peuvent ainsi recevoir de la dose inutilement. En revanche, certains fragments ayant une caractéristique émettrice  $\beta^+$  peuvent être exploités dans l'intérêt du contrôle de la localisation de la dose dans le patient (voir section 1.4.1). Cet aspect ne sera pas étudié dans cette thèse.

Les collisions électroniques constituent le processus dominant pour la perte d'énergie des particules. En effet, lors d'une collision, la particule cède une quantité de son énergie à l'atome. Cette perte d'énergie se traduit soit par l'ionisation (un électron est éjecté du cortège électronique), soit par excitation (un électron est déplacé à une couche supérieure dans le cortège électronique).

En général, la quantité d'énergie transférée par chaque collision est très faible par rapport à l'énergie totale de la particule incidente. La perte d'énergie moyenne est une quantité généralement appelée pouvoir d'arrêt ou simplement  $dE/dx$  est calculée par la relation de Bethe-Bloch avec des corrections quantiques. La formule de pouvoir d'arrêt calculée par Bethe-Bloch est décrite de la manière suivante :

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[ \ln\left(\frac{2m_e v^2 \gamma^2 W_{max}}{I^2}\right) - 2\beta^2 - \delta - \frac{2C}{Z} \right]; \quad (1.1)$$

Avec :

- $r_e$ , le rayon de l'électron =  $2.817 \times 10^{-13}$  cm,
- $m_e c^2$ , l'énergie de l'électron,
- $N_a$ , le nombre d'Avogadro =  $6.022 \times 10^{23}$  mole $^{-1}$ ,
- $\rho$ , la densité du milieu absorbant,
- $A$ , la masse atomique du matériau absorbant,
- $Z$ , le numéro atomique du matériau absorbant,
- $z$ , la charge de la particule,
- $\beta = v/c$  de la particule incidente
- $I$ , le potentiel d'ionisation moyen,
- $v$ , la vitesse de la particule,
- $W_{max}$ , l'énergie maximale transférée à un électron en une collision,
- $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$ ,
- $\delta, C$  sont des facteurs de corrections expliqués dans le chapitre suivant.

Pour résumer, voici quelques observations concernant la relation de Bethe-Bloch :

- Le pouvoir d'arrêt est proportionnel à  $1/v^2$  et donc plus la vitesse de l'ion incident diminue plus la perte d'énergie par unité de longueur augmente.
- Le pouvoir d'arrêt est proportionnel à  $z^2$  et donc à même énergie incidente, les ions carbone déposent toute leur énergie avant les protons.
- Le pouvoir d'arrêt est proportionnel à la densité d'électrons du milieu et donc plus le milieu est dense, plus les particules sont arrêtés rapidement.

Enfin, une quantité importante souvent utilisée dans le domaine médical est le transfert d'énergie linéique ou TEL. Cette quantité est très liée à la perte d'énergie  $dE/dx$ . Le TEL, exprimée aussi en keV/ $\mu$ m, décrit la quantité d'énergie transférée au milieu avoisinant la

trace de la particule par unité de longueur alors que le pouvoir d'arrêt  $dE/dx$  décrit la perte d'énergie de la particule par unité de longueur. La différence subtile est due à la définition du "milieu avoisinant". Supposons que ce milieu soit schématisé par un cylindre autour de la trace de la particule (voir figure 1.3 pour illustration). Dans le cas où ce cylindre a un faible rayon ( $r$ ), la différence entre les deux quantités persiste. Par contre, si ce cylindre possède un rayon infini ( $R$ ), les deux quantités sont égales [28].

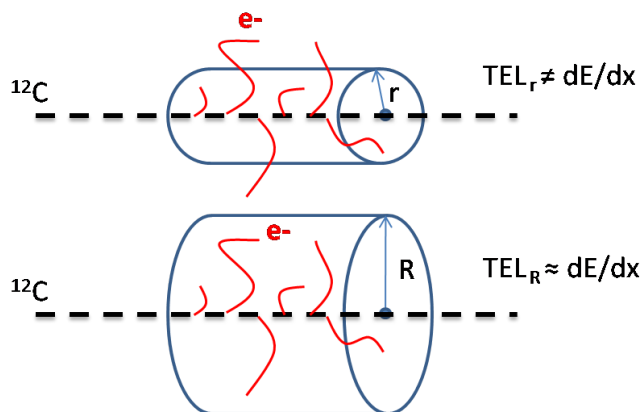


FIG. 1.3 – Schémas d'illustrations pour la prise en compte du calcul du TEL. En haut, nous considérons un petit rayon ( $r$ ) du cylindre et donc le TEL ne prend pas en compte les électrons secondaires qui vont déposer leur énergie en dehors du cylindre. En bas, le cylindre possède un rayon assez élevé ( $R$ ) et donc nous pouvons faire l'approximation que  $TEL = dE/dx$ .

## 1.4 Intérêts physique et biologique des traitements par hadronthérapie

Les avantages de l'hadronthérapie par rapport à la radiothérapie conventionnelle par photon sont les suivants :

1. L'excellente propriété physique des ions se traduisant par le pic de Bragg est l'une des premières motivations pour l'utilisation de particules dans le domaine médical. Ceci permet, grâce à la forte densité d'énergie déposée en fin de parcours, de détruire les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines latéralement et en profondeur.
2. La capacité de produire facilement des faisceaux focalisés avec balayage (pencil beam scanning) à différentes profondeurs de manière à optimiser avec précision la cible à irradier.
3. L'effet biologique plus important pour les ions carbone est l'avantage principal par rapport aux protons.

Nous allons détailler un peu plus ces trois points pour mieux comprendre l'origine et les effets de ces propriétés.

### 1.4.1 Intérêts physiques

La propriété physique des protons et des ions carbone est déterminée par la perte d'énergie de ces deux particules dans la matière. La première des caractéristiques, citée précédemment, ne démontre pas l'avantage des ions carbone relativement aux protons.

La figure 1.4 montre la dose relative en fonction de la profondeur pour des protons de 135 MeV et des ions  $^{12}\text{C}$  de 254 et 300 MeV/u ainsi que des photons à 18 MV. Nous

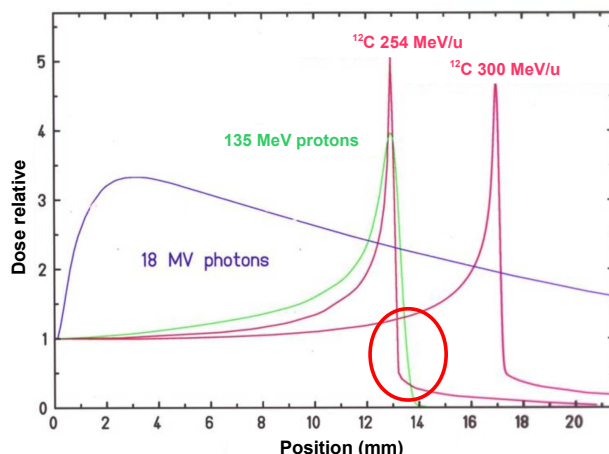


FIG. 1.4 – Dose relative à l'entrée en fonction de la profondeur dans l'eau pour des faisceaux de photons (18 MV), protons (135 MeV) et ions carbone (254 et 300 MeV/u) (extrait de [2]).

pouvons remarquer une différence de l'allure du profil de Bragg marqué par l'élargissement longitudinal plus élevé pour les protons que pour les  $^{12}\text{C}$ . De plus, la diffusion latérale est 3 fois moins élevée en  $^{12}\text{C}$  qu'en proton [29]. La largeur du pic en proton et en ions carbone doit être prise en compte pour le balayage de la tumeur. En revanche, les ions carbone présentent une queue de fragmentation assez importante dans la distribution de la dose (voir cercle rouge dans figure 1.4) derrière le maximum du pic de Bragg. Cette dose, pouvant s'élever jusqu'à 20% de la dose à l'entrée, atteint défavorablement les tissus sains en aval de la tumeur cible. Cette fragmentation est surtout présente dans le cas de traitements par des faisceaux d'ions plus lourds que les protons. Cependant cet inconvénient a été mis à profit par les systèmes de contrôle de qualité pour les traitements en ions carbone [30]. En effet, l'émission de certains fragments comme les carbones 10 et 11 et l'oxygène 15 qui sont des émetteurs  $\beta^+$  permet d'effectuer un contrôle en ligne. Ces émetteurs  $\beta^+$  présentent un maximum d'activité juste avant le maximum du pic de Bragg. La détection des gammas issus de la réaction  $e^- - e^+$  par une caméra TEP (Tomographie par Emission de Positrons) permet alors de contrôler avec une précision millimétrique <sup>3</sup> la position du pic du Bragg et donc la localisation de la dose dans le patient. La première utilisation de cette technique a été proposée par Enghardt et Parodi en 2000 pour le projet pilote du GSI [31, 32].

Pour les ions carbonés et protons, un seul profil de pic de Bragg ne suffit pas à irradier l'intégralité de la tumeur. Pour avoir une dose homogène couvrant la totalité de la tumeur il faut appliquer plusieurs pics de Bragg à plusieurs énergies, afin que l'énergie soit déposée à des profondeurs différentes dans le corps du patient. Une pondération des différents faisceaux est effectuée de manière à avoir une dose homogène le long de la tumeur cible. Ce pic de Bragg étalé est dénommé dans la littérature par l'acronyme SOBP (Spread Out Bragg Peak).

Pour l'instant nous avons évoqué les problèmes liés à la dose physique. Dans la partie qui suit nous allons évoquer l'intérêt des ions carbone par rapport aux protons en terme de dose biologique et d'efficacité sur les cellules tumorales.

## 1.4.2 Intérêts biologiques

La véritable cible de l'irradiation est l'ADN situé dans le noyau cellulaire. L'ADN, caractérisé par une double hélice, subit des cassures simple brin ou double brin selon

<sup>3</sup>Les positons ont un parcours moyen de l'ordre de  $\sim 3$  mm dans l'eau.



les caractéristiques de l'irradiation. Or l'ADN possède plusieurs systèmes de réparation à efficacité variable, et peut restituer les brins endommagés. En général, les irradiations de référence par photons X induisent beaucoup de dommages simple brin (qui sont facilement réparables) au sein de l'ADN (2000 cassures / cellule / unité de dose) et peu de dommages double brin (40 cassures / cellule / unité de dose) [33]. Dans le cadre d'irradiation par particules à haut TEL, les cellules sont exposées à des doses locales élevées (à l'échelle du nanomètre équivalent à la taille de l'ADN) et les dommages deviennent concentrés sur cette zone rendant la réparation des lésions de l'ADN difficile. C'est ainsi que l'on définit l'efficacité biologique relative (EBR) d'un type de traitement comme étant le rapport de la dose du rayonnement de référence (les photons du Cobalt 60) à celle du rayonnement utilisé pour obtenir le même effet ( $EBR = D_{ref} / D_{particule}$ ) [34, 35].

Lorsque les valeurs de l'EBR est supérieur à 1, la dose devient plus efficace que pour les irradiations en photons. Les valeurs élevées de l'EBR coïncident avec le maximum du pic de Bragg. En effet, plusieurs mesures sur des cellules différentes ont été effectuées avec des particules à TEL élevée ( $> 20 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ) et ont révélé des valeurs d'EBR plus grande que 1 (valeur qui correspond à des irradiations en photons). Cette valeur de  $20 \text{ keV}/\mu\text{m}$  peut être trouvée dans les derniers centimètres du parcours des ions carbone. La valeur reste inférieure à  $15 \text{ keV}/\mu\text{m}$  sur le plateau avant le pic de Bragg, et les dommages sont réparables. Les valeurs de TEL pour des protons et des ions carbonés sont montrées dans le tableau 1.4 [29]. Les énergies de ces deux particules correspondent à un parcours de 262 mm dans l'eau. Nous remarquons une différence de la valeur de TEL considérable pour les ions carbonés surtout à 5 mm du maximum du pic de Bragg (23 fois plus que les protons).

TAB. 1.4 – Variation de la valeur de TEL en profondeur pour les protons et les ions carbone. L'énergie dans la deuxième colonne correspond à un parcours de 26.2 cm dans l'eau [29].

| Type de<br>particule | Energie (MeV/u)<br>Parcours = 262 mm | TEL ( $\text{keV}/\mu\text{m}$ ) à différentes profondeurs dans l'eau (mm) |          |          |
|----------------------|--------------------------------------|--|----------|----------|
|                      |                                      | 2 (mm)   | 190 (mm) | 260 (mm) |
| $^1\text{H}^+$       | 200                                  | 0.5  | 0.8      | 4.8      |
| $^{12}\text{C}^{6+}$ | 390                                  | 11   | 17       | 112      |

La figure 1.5 montre les variations en profondeur du dépôt d'énergie physique (en vert) et biologique (EBR, en rouge) d'un faisceau modulé d'ions  $^{12}\text{C}$  de  $290 \text{ MeV/u}$ . La courbe en pointillés rouge montre l'effet biologique relatif avec l'imprécision sur la valeur d'EBR. La dose totale <sup>4</sup>, exprimée en Grays équivalents, est la contribution de l'EBR multipliée par la dose physique modulée de manière à obtenir une dose biologique homogène au niveau de la tumeur.

Pour conclure, l'EBR dépend de la position le long du parcours des ions. Donc, pour obtenir une dose constante ou un SOBP plat sur la tumeur cible, il faut avoir une dose physique (sans la prise en compte de l'EBR) non uniforme [29, 3]. L'EBR est donc la combinaison des effets physiques, déterminés par la densité d'ionisation de la particule d'irradiation, et des effets biologiques, déterminés par la capacité de réparation de l'ADN des cellules.

<sup>4</sup>Avec la dose totale qui est égale à :  $D_{total} (\text{GyE}) = EBR \times D_{physique} (\text{Gy})$ .

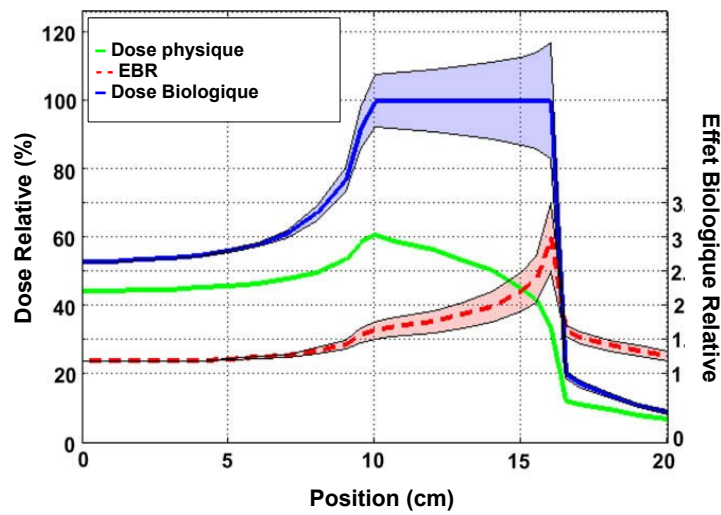


FIG. 1.5 – Profil de dépôt d'énergie d'un faisceau d'ion  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/u avec un SOBP de 6 cm et une valeur maximale d'EBR de 3.0. L'erreur estimée sur la valeur de EBR est illustrée par les bandes (entre 2.5 et 3.5) ainsi que l'effet sur la dose biologique (Figure extraite de Paganetti et al [3]).

## 1.5 Techniques de délivrance des faisceaux d'ions : diffusion passive et balayage actif

Les deux modalités de délivrance de faisceau en hadronthérapie disponibles à ce jour sont : la diffusion passive et le Pencil Beam Scanning (PBS).

### 1.5.1 Diffusion passive

Le diffusion passive consiste à délivrer un faisceau ponctuel, élargi par l'intermédiaire d'un dispositif diffuseur afin d'obtenir un champ large. Cette technique possède deux modes d'installation, simple diffuseur pour des petits champs d'irradiation (radiochirurgie) et double diffuseur pour de larges champs d'irradiation. Une roue d'aluminium module le parcours des ions en profondeur, appelée "Range Modulator Wheel" (voir figure 1.6), et un réducteur de parcours "Range Filter", représenté par plusieurs couches de plomb de différentes épaisseurs donne la position du pic de Bragg distal en profondeur. Ces deux éléments se trouvent dans le banc d'irradiation<sup>5</sup> et permettent de produire le faisceau étalé [36].



FIG. 1.6 – Figure d'une roue modulatrice qui permet d'étaler le faisceau (extrait du <http://www.oncolink.org>).

Entre la sortie du banc d'irradiation et le patient, un collimateur personnalisé à l'anatomie du patient est utilisé pour définir la forme latérale du champ. Le collimateur est généralement fabriqué en cuivre ou en laiton (voir figure 1.7). Un compensateur, en acrylique ou en cire (voir figure 1.8), détermine le plan distal du faisceau prenant en compte l'inhomogénéité de la surface du patient et des tissus traversés. Ceci adapte les parcours des particules selon la forme de la tumeur. Ces deux éléments sont spécifiques à la morphologie du patient et de la tumeur à traiter.

La figure 1.9 illustre les différents éléments du banc d'irradiation pour la technique passive. Le fait d'avoir tous ces dispositifs pour avoir une intensité de faisceau donnée requiert l'augmentation du courant du faisceau à l'entrée du banc d'irradiation. L'efficacité du système de diffusion passive est variable et dépend du matériaux et de la géométrie de l'installation. Elle est de l'ordre de 45% au MGH [37].

### 1.5.2 Balayage actif de faisceau étroit (PBS)

La technique PBS est une des modalités de traitement dite active. Elle utilise la charge du proton pour balayer la zone d'intérêt, selon un plan perpendiculaire à l'axe du faisceau à l'aide de bobines magnétiques horizontales et verticales. La figure 1.10 illustre la technique

<sup>5</sup>Le banc d'irradiation est une partie de la ligne de faisceau qui permet de changer les caractéristique du faisceau de départ. Il est situé après la fin de la partie accélératrice et contient plusieurs éléments comme le compensateur, les filtres ou modulateurs de parcours etc...

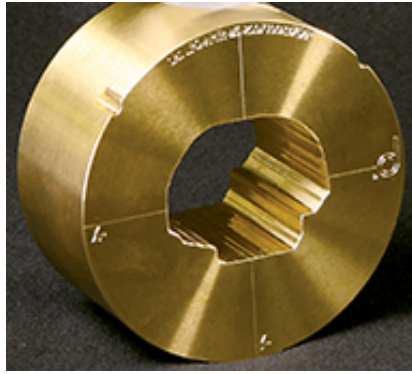


FIG. 1.7 – Figure d'un collimateur qui sert à déterminer le champ du faisceau (extrait du <http://www.oncolink.org>).

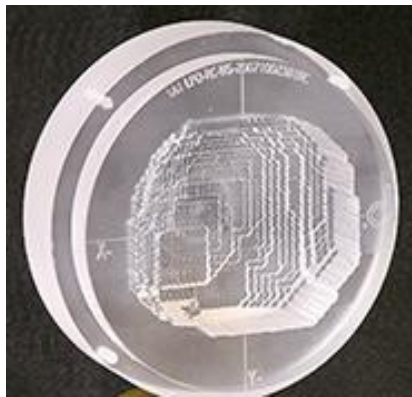


FIG. 1.8 – Figure d'un compensateur qui sert à déterminer les différents profondeurs selon la forme de la tumeur (extrait <http://www.oncolink.org>).

d'irradiation active. Le parcours des ions dans le patient est ajusté par une modulation en énergie. L'homogénéité et la conformation de la dose à la tumeur sont obtenues à l'aide d'une optimisation mathématique et d'une pondération de chaque faisceau point. L'avantage de cette technique est que nous avons peu d'éléments diffusants dans le banc d'irradiation et donc une perte moins importante qu'en technique passive.

La figure 1.11 montre la comparaison de deux techniques de délivrance du faisceau. La zone en rouge correspond à la dose maximale délivrée à la tumeur, la ligne jaune définit le contour de la tumeur cible à irradier. Nous remarquons que, pour un champ d'irradiation (voir figure 1.11 en haut), la dose est plus conforme à la tumeur et la dose à l'entrée est moindre avec la technique active qu'avec la technique passive. Quelle que soit la technique choisie, la conformation de la dose à la tumeur ne peut être améliorée qu'en délivrant plusieurs champs (au moins deux incidences) pour épargner au mieux les tissus voisins (voir figure 1.11 en bas). Rappelons que  $\sim 60.000$  patients ont été traités dans le monde avec une technique passive et  $\sim 1000$  seulement ont été traités par une technique active (chiffres communiqués par T. Lomax : ESTRO 2009). Les différentes maîtrises, à l'heure actuelle, des deux techniques sont présentées dans le tableau 1.5.

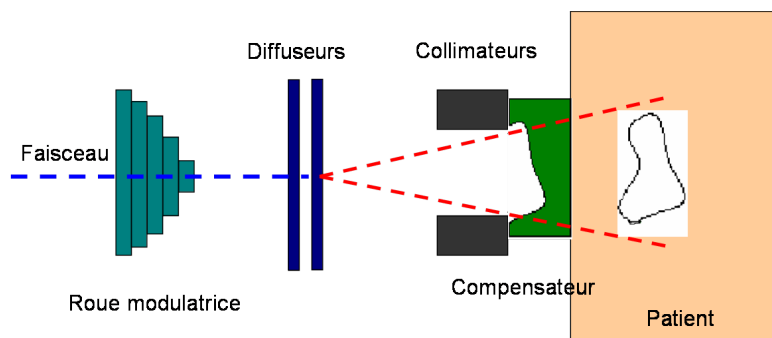


FIG. 1.9 – Image illustrant la technique de diffusion passive avec les éléments composants le banc d’irradiation.

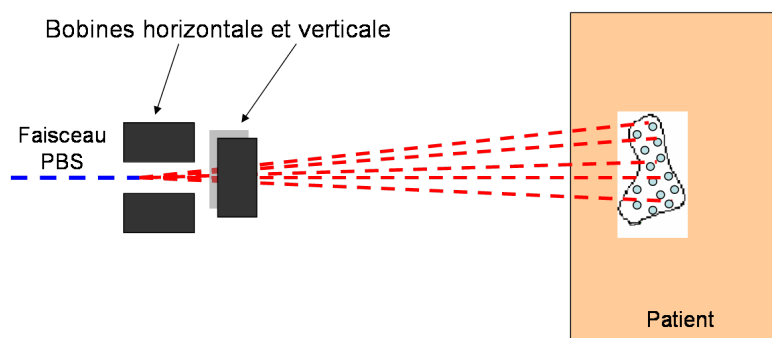


FIG. 1.10 – Image illustrant la technique active (PBS).

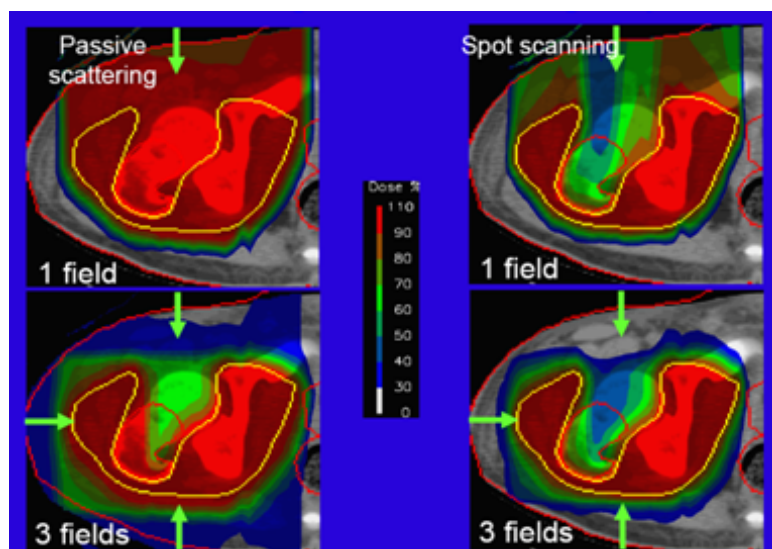


FIG. 1.11 – Comparaison des distributions de dose d’une simulation sur un sarcome pour les techniques de traitement active et passive (extrait de la conférence ESTRO-2009 (T. Lomax)).

TAB. 1.5 – Avantages et inconvénients des deux techniques de délivrance de faisceau de protons, active / passive.

|                            | <b>Diffusion passive</b> | <b>Balayage actif</b> |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Maturité de la Technologie | +                        | -                     |
| organes en mouvements      | +                        | -                     |
| compensateur et modulateur | -                        | +                     |
| Dose intégrale             | -                        | +                     |

## 1.6 Algorithmes de calcul de dose pour les ions

Le passage du traitement conventionnel à l'utilisation des particules lourdes chargées doit être accompagné par un contrôle très précis de la distribution de la dose dans le patient. Il est utile de rappeler le déroulement d'un traitement en radiothérapie. La figure 1.12 décrit les différentes étapes à suivre avant de commencer le traitement d'un patient. Après la prise en charge médico-administrative (dossier et prise de rendez-vous), le patient effectue un examen d'imagerie scanner 3D pour localiser la tumeur cible. Ensuite, le contourage de la tumeur cible ainsi que les organes à risque sont effectués par le radiothérapeute (éventuellement en collaboration avec d'autres spécialistes tels que les radiologues et chirurgiens). Ces images scanner sont transférées sur une console permettant l'élaboration et l'optimisation de la balistique ainsi que le calcul de la distribution spatiale de la dose dans le patient à l'aide d'un système de planification de traitement ou TPS pour "Treatment Planning System". Au final, les données sont transférées à la machine de traitement à l'aide d'un système d'enregistrement et de vérification des données avec un contrôle des accessoires (contentions, collimateurs etc...) et des faisceaux avant de lancer l'irradiation.

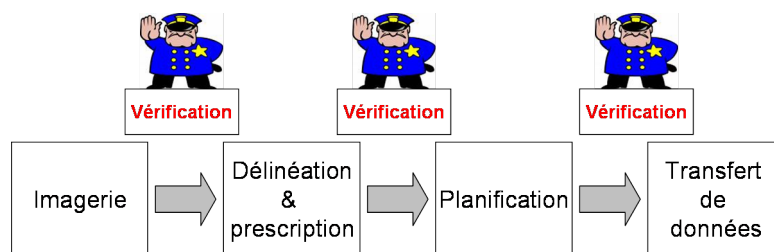


FIG. 1.12 – Résumé de la chaîne de passage du patient avant le traitement.

La plupart des systèmes de vérification de la dose délivrée aux patients et des TPS sont développés au sein de chacun des centres de traitement. Le tableau 1.6 cite différents TPS utilisés actuellement pour les traitements des patients.

La qualité d'un système de planification de traitement va dépendre du type d'algorithme utilisé. Les algorithmes les plus connus sont les algorithmes de calcul de dose qui génèrent la dose en un point donné dans le patient en prenant en compte le patient et les caractéristiques de la source. Il existe deux principaux types d'algorithmes utilisés en routine clinique pour le calcul de dose dans les TPS (cités dans le tableau 1.6) : "Ray Tracing" et "Pencil Beam". Ils sont basés sur des méthodes de calcul analytiques permettant de calculer une distribution de la dose qui s'approche de la réalité qui ne peut être obtenue que par la méthode Monte Carlo. Cette dernière commence à prendre place en routine clinique comme système de vérification de calcul des algorithmes existants.

### 1.6.1 Ray Tracing

L'algorithme "Ray Tracing", appelé aussi "Broad Beam", utilise des fonctions de distribution pour représenter les particules en question. Le calcul de la dose en un point P dans le patient est obtenu à partir des données mesurées ou calculées analytiquement. En effet, la distance du point P par rapport à la source est calculée à partir de l'épaisseur équivalente eau traversée jusqu'à ce point. L'épaisseur équivalente eau est déterminée à partir du scanner tomodensitométrique afin d'obtenir l'information sur les tissus traversés.

Plusieurs auteurs ont montré que l'utilisation de l'algorithme "Ray Tracing" donne des résultats précis si le milieu ne contient pas une géométrie complexe [38, 39]. En effet, cet algorithme ne modélise pas parfaitement les effets d'hétérogénéités [40]. Cette technique néglige également les diffusions multiples des ions et donc cela peut induire des sur-dosages ou des sous-dosages dans la tumeur. En revanche, cette méthode de calcul reste la plus simple, la plus rapide et est relativement efficace.

TAB. 1.6 – Systèmes de planification des traitements (TPS) utilisés dans les différents centres de traitements dans le monde.

| Année | Centres de traitement | Nom du TPS           |
|-------|-----------------------|----------------------|
| 1979  | LBL                   | LBL system           |
| 1980  | MGH                   | EYEPLAN              |
| 1990  | MGH                   | V-Treat (AXIOM)      |
| 1991  | PSI                   | PSI system           |
| 1980  | Nice/CAL              | EYEPLAN              |
| 1994  | Orsay/Curie           | ISIS                 |
| 1995  | DKFZ/Royal Marsden    | VoxelPlan/ProxelPlan |
| 1997  | LLUMC/PerMedics       | OptiRad 3D           |
| 1998  | Tsukuba               | Hitachi system       |
| 1998  | NCC/SHI               | PT plan              |
| 1998  | DKFZ                  | OCTOPUS              |
| 1998  | CMS/MGH               | FOCUS                |
| 1999  | GSI                   | TRiP98               |
| 2000  | Varian                | Polaris              |
| 2001  | ITEP                  | ProGam               |
| 2002  | MDS Nordion           | Helax-TMS            |
| 2002  | CMS/Mitsubishi        | FOCUS/M              |
| 200 ? | DosiSoft              | TPS Isogray          |

### 1.6.2 Pencil Beam

L'effet de la diffusion multiple des particules a été résolu en utilisant l'algorithme appelé "Pencil Beam". Plusieurs auteurs ont étudié cet algorithme et ont comparé les résultats avec la méthode Monte Carlo [39, 41]. Il permet de décomposer le faisceau initial en des faisceaux élémentaires de section infinitésimale. La dose en un point P dans le patient est calculée par la sommation des contributions des différents faisceaux différentiels qui entourent ce point. Ces faisceaux différentiels (Differential Pencil Beams) peuvent être obtenus par un calcul analytique ou utilisant une méthode Monte Carlo. La distribution de la dose utilise une composante centrale en fonction de la profondeur traversée et une composante radiale pour prendre en compte la diffusion multiple.

Les résultats de calcul de la distribution de la dose ont montré un très bon accord avec les simulations Monte Carlo [42]. La prédiction des effets de la diffusion multiple est bien prise en compte contrairement à l'algorithme de calcul conventionnel "Ray Tracing". Cette méthode de calcul "Pencil Beam" est actuellement la plus utilisée en routine clinique.

### 1.6.3 Monte Carlo : codes existants pour les applications médicales

Jusqu'à maintenant les systèmes de planification de traitement sont basés sur des algorithmes de calcul de dose analytique. Récemment, plusieurs études ont été effectuées pour améliorer la détermination de la distribution de la dose déposée dans le patient en utilisant la méthode de calcul Monte Carlo [37, 43]. Cette méthode de calcul a toujours été considérée comme la plus performante, mais le temps de calcul reste trop long pour des applications cliniques. Néanmoins, comme la puissance de calcul devient de plus en plus accessible, nous commençons à voir le développement des codes Monte Carlo pour les systèmes de planification de traitement.

Actuellement, les applications Monte Carlo dans le domaine médical incluent principalement les interactions électrons et photons et leur transport dans la matière. Les codes les plus utilisés en radiothérapie conventionnelle sont EGS (Electron Gamma Sho-



wer) [44, 45] développé au National Research Council of Canada (NRCC) et PENELOPE (PEneetration and Energy Loss Of Positrons and Electrons) [46] développé à l'université de Barcelone. Dans les années 2000 Kawrakow et al ont apporté quelques améliorations sur le code EGS qui est maintenant appelé EGSnrc [47]. Cependant, ces deux codes ne traitent pas les interactions hadroniques. En revanche, d'autres outils comme : FLUKA, MCNP, SHIELD-HIT, GEANT4 et PHITS, ont montré leur potentiel pour des applications en hadronthérapie.

**FLUKA** L'outil FLUKA (FLUktuierende KAskade), développé au CERN en langage Fortran, permet de simuler le transport des particules dans la matière [48, 49]. Il a été utilisé, dans les années 1962-1978, pour évaluer les performances des cristaux NaI comme calorimètres pour les hadrons [50]. A. Ferrari et A. Fassò ont ensuite transformé FLUKA d'un code dédié à la physique de hautes-énergies exploitée essentiellement pour la radioprotection en un code qui permet de simuler plusieurs types de particules et leurs interactions avec une large gamme d'énergies possibles. En effet, il peut traiter les interactions : hadron-hadron, hadron-noyau, neutrino et électromagnétiques jusqu'à une énergie de 1000 TeV. Il permet aussi de simuler des géométries voxelisées <sup>6</sup> issues d'images CT (Computed Tomography). Cet outil a été utilisé par plusieurs auteurs pour le calcul de la dose et la distribution des émetteurs de positons par les processus de fragmentation [30].

**MCNP** Le code Monte Carlo N-Particle "MCNP" est utilisé pour simuler des processus nucléaires [51]. Il contient des bibliothèques basées sur des données pour simuler les interactions basses énergies des neutrons, photons et électrons. Il est développé par le Laboratoire national de Los Alamos qui reste détenteur du code source. Ses domaines d'application sont très variés, que ce soit pour la radioprotection, la dosimétrie, l'imagerie médicale, l'instrumentation, les calculs de réacteurs ou toute autre installation nucléaire. En 1994 une nouvelle version appelé MCNPX est apparue, en rajoutant la possibilité d'utilisation de ce code pour d'autres particules et ions légers.

**PHITS** Un autre outil pour le transport des particules et les ions lourds est appelé PHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System) [52]. Il est capable de simuler les interactions : hadron-noyau jusqu'à 200 GeV, collision noyau-noyau de 10 MeV/u à 100 GeV/u, simulation des ions lourds et tous hadrons et neutrons à basse énergie jusqu'à 10 eV, de même pour les leptons. De nouvelles fonctions ont été ajoutées pour l'analyse de la distribution de la dose pour la thérapie par ions carbone. Plusieurs études ont été effectuées pour montrer l'utilité de ce code pour les simulations en hadronthérapie [53, 54]. Ce code, a permis notamment de simuler la ligne de faisceau dédiée à la thérapie par ions carbone HIMAC au Japon.

**SHIELD-HIT** L'outil Monte Carlo appelé SHIELD-HIT (Heavy Ion Transport) développé en Allemagne est dédié aux simulations du passage des protons et ions lourds dans la matière [55]. A l'origine, l'outil appelé SHIELD permet de simuler les interactions des hadrons et noyaux atomiques dans des cibles complexes dans le domaine d'énergie qui va de 1 MeV/u jusqu'à 1 TeV/u. Depuis la version SHIELD-HIT, ce dernier a été utilisé pour la thérapie par ions. L'amélioration majeure de ce code concerne essentiellement la prise en compte des fluctuations de la perte d'énergie et la diffusion Coulombienne multiple (Multiple Coulomb Scattering) des particules chargées. Le dépôt d'énergie le long du passage des particules et les processus de fragmentations nucléaires sont bien reproduits par rapport aux mesures effectuées au GSI (Allemagne) et HIMAC (Japon) [56, 57, 58].

**Geant4** Le dernier code Monte Carlo présenté est Geant4 (GEometry ANd Tracking). Il est développée par le CERN avec une collaboration internationale de physiciens et d'ingénieurs. Ce code est à l'origine dédié à la physique des hautes énergies. Il a été utilisé

---

<sup>6</sup>Le voxel est utilisé pour la représentation d'espaces 3D, en physique ou en imagerie médicale 3D (Scanner CT, IRM ... etc, extrait de <http://fr.wikipedia.org/>).

récemment pour des applications en radiothérapie [37, 59] et médecine nucléaire comme dans le logiciel GATE basé sur Geant4 [8].

En effet, depuis plusieurs années, la communauté OpenGATE développe un logiciel pour les simulations en médecine nucléaire appelé “GATE” [60, 61]. Ce logiciel était dédié au début aux les simulations des scanners TEP (Tomographie par Emissions de Positrons) et SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ou la tomographie par émission monophotonique. Cette collaboration s’est étendue aujourd’hui pour couvrir d’autres applications médicales comme la radiothérapie conventionnelle [59, 62], l’hadronthérapie [63, 37] et la curiethérapie [64].

#### 1.6.4 Organisation du manuscrit

Ce manuscrit est divisé en trois parties :

1. Dans le chapitre suivant, nous allons étudier l’influence des paramètres Geant4 sur la distribution de la dose spatiale afin d’avoir une simulation précise de la dose déposée dans le patient.
2. La deuxième partie concerne les différentes expériences effectuées et les protocoles d’irradiation choisis (configurations de fantômes, détecteurs).
3. Enfin, nous étudierons la réponse des détecteurs choisis (films radiochromique) dans la troisième partie pour les irradiations en ions carbone et protons. Nous décrirons notre modèle de prédiction de la réponse des détecteurs, appelé RADIS (RADiochromic film Dosimetry for Ions using Simulations).



# Simulations Monte Carlo avec Gate/Geant4 pour le dépôt de dose en hadronthérapie

## 2.1 Introduction

Nous avons utilisé dans cette thèse le logiciel Gate basé sur l'outil Geant4 [60, 61]. Depuis plusieurs années, la collaboration OpenGATE développe un logiciel pour les simulations en médecine nucléaire appelé "GATE". Ce logiciel est dédié pour les simulations de Tomographie par Emissions de Positons (TEP) et la Tomographie d'Emission Mono-Photonique (TEMP ou SPECT). Depuis, cette collaboration s'est étendue à d'autres applications médicales comme la radiothérapie conventionnelle [59, 65, 62] et l'hadronthérapie [63, 66, 67].

Cette plate-forme de simulation à usage médical présente un avantage majeur : sa facilité d'utilisation grâce à de simples macros, c'est à dire texte de remplacement d'un code sophistiqué. Par conséquent, l'apprentissage de ce logiciel est rapide pour les nouveaux utilisateurs. Dans l'exemple montré ci-dessous nous avons créé un "monde" constitué d'air de  $200 \times 200 \times 200 \text{ cm}^3$  en volume contenant une boîte d'eau de  $3 \times 3 \times 30 \text{ cm}^3$ . Ensuite nous avons défini la taille du faisceau, sa position par rapport au monde et le type de particule que nous souhaitons simuler.

```
/gate/world/setMaterial Air
/gate/world/geometry/setXLength 200.0 cm
/gate/world/geometry/setYLength 200.0 cm
/gate/world/geometry/setZLength 200.0 cm

/gate/world/daughters/name CuveEau
/gate/world/daughters/insert box
/gate/CuveEau/setMaterial Water
/gate/CuveEau/geometry/setXLength 3.0 cm
/gate/CuveEau/geometry/setYLength 3.0 cm
/gate/CuveEau/geometry/setZLength 30.0 cm

/gate/source/mySource/gps/particle proton
/gate/source/mySource/gps/ene/mono 96 MeV
/gate/source/mySource/gps/position 0. 20. 30. mm
/gate/source/mySource/gps/direction 0 0 -1
/gate/source/mySource/gps/pos/type Plane
/gate/source/mySource/gps/pos/shape Square
```

```

/gate/source/mySource/gps/pos/halfx 25. mm
/gate/source/mySource/gps/pos/halfy 25. mm
/gate/application/SetTotalNumberOfPrimaries 200000

```

Dans ce chapitre, nous allons évoquer les étapes suivantes :

- Les modèles physiques de Geant4,
- L'influence du potentiel d'ionisation sur le parcours des ions,
- Les paramètres essentiels de Geant4 et leur rôle dans la simulation,
- La méthode et les critères utilisés pour le choix des paramètres,
- Les nouvelles options introduites dans la nouvelle version de Geant4.

## 2.2 Modèles physiques de Geant4

Geant4 est un outil qui permet à l'utilisateur de choisir les processus, les modèles physiques ainsi que les sections efficaces. Cette liberté de choix peut être à la fois un avantage et un inconvénient à cause de sa diversité. Cependant, il existe des exemples prédéfinis pour faciliter la tâche des utilisateurs. Ici, nous allons parler brièvement de la physique de Geant4.

En effet, il existe deux grandes familles de processus physiques : les processus électromagnétique (EM) et hadronique (HAD). Les processus EM sont bien connus par rapport aux processus HAD. En effet, ces derniers manquent de données fondamentales et de mesures expérimentales essentiellement aux énergies qui nous intéressent pour l'hadronthérapie (Ions  $^{12}C$  entre 50 et 500 MeV/u).

### 2.2.1 La physique hadronique (HAD)

Les interactions hadroniques sont divisées en deux catégories principales : processus élastiques et inélastiques. Lorsque la particule conserve son énergie après la collision on parle de collision élastique. Pendant la collision, l'énergie cinétique est convertie en une énergie potentielle associée à une force répulsive entre les particules. Cette énergie potentielle est reconvertie en énergie cinétique. Dans le cas inverse, une collision inélastique en physique nucléaire est une collision où l'énergie de la particule n'est pas conservée. Ceci induit un état instable du noyau. Plusieurs modèles existent pour décrire ces interactions dépendant de la gamme d'énergie et la particule utilisée. Pour le domaine médical, nous allons nous limiter aux particules suivantes : photons, électrons, positrons, neutrons, protons et ions.

Pour des applications en physique médicale, deux listes de physique sont proposées : QGSP BERT HP et QGSP BIC HP [68]. QGSP représente le modèle Quark-Gluon String Precompound pour les énergies entre 12 GeV et 100 TeV. HP est l'abréviation de High Precision. Elle représente un ensemble de modèles spécifiques pour la simulation des neutrons d'énergie inférieure à 20 MeV, basée sur des données. BERT représente le modèle BERTINI qui tient compte des protons et des neutrons, alors que BIC représente le modèle Binary Cascade qui, en plus du modèle BERT, tient compte des ions.

### 2.2.2 La physique électromagnétique (EM)

Il existe trois modèles pour la physique EM : *low energy*, *standard* et *Penelope*. Le modèle *low energy* a été créé spécifiquement pour les interactions à basses énergies. Les processus *low energy* sont valides jusqu'à une énergie de 250 eV alors qu'ils sont limités à 1 keV pour les processus *standards*. La limite supérieure pour les deux modèles est de 100 GeV. Les deux modèles sont utilisés par [69] pour des faisceaux cliniques en protonthérapie. Le modèle *Penelope* est une implémentation Geant4 des modèles physiques développés pour le code PENELOPE (PENetration and Energy LOSS of Positrons and Electrons), version 2001 [46]. Ce modèle est dédié pour les processus physiques des photons, électrons et positons.

La diffusion des électrons et autres particules chargées est un processus très important pour les codes de simulations des interactions des particules dans la matière. Lorsque

l'énergie de la particule diminue, la section efficace élastique augmente et par conséquence la simulation de chaque diffusion, appelée simulation détaillée (diffusion simple), devient inadaptée (du point de vue temps de calcul) [68]. C'est pour cela que l'approche MSC (diffusion multiple) avait été introduite pour avoir un temps de simulation raisonnable. Cette approche est basée sur l'algorithme appelé "condensed algorithm". De ce fait, l'effet global des collisions est simulé à la fin d'un segment de la trace (ou step). Le step contient les informations sur le déplacement, la perte d'énergie et le changement de direction de la particule chargée. L'algorithme de diffusion multiple (MCS) utilisé dans Geant4 est commun à toutes particules chargées et basé sur une fonction choisie pour s'approcher au mieux des résultats de la théorie de Lewis. La théorie de Lewis permet de calculer le moment de la distribution angulaire de la particule après chaque step, ainsi que le moment de la distribution spatiale [70]. En conséquence, les résultats de la simulation dépendent de la longueur du step de la particule et l'utilisateur doit choisir la taille maximale de step avec précaution [71]. Les différents paramètres de Geant4 seront décrits dans la section suivante 2.4. La perte d'énergie continue dans Geant4 est calculée de la manière suivante (équation 2.1), en se basant sur la relation de Bethe-Bloch :

$$\frac{dE}{dx} = 2\pi r_e^2 m_e c^2 n_{el} \frac{z^2}{\beta^2} \left[ \ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{up}}{I^2}\right) - \beta^2 \left(1 + \frac{T_{up}}{T_{max}}\right) - \delta - \frac{2C_e}{Z} + F \right] \quad (2.1)$$

Avec :

- $r_e$ , est le rayon de l'électron,
- $m_e c^2$ , est l'énergie de l'électron,
- $n_{el}$ , est la densité électronique du milieu,
- $I$  est le potentiel d'ionisation moyen,
- $Z$  est le numéro atomique du matériau absorbant,
- $z$  est la charge de la particule,
- $T_{up}$  est le  $\min(T_{cut}, T_{max})$ , avec  $T_{cut}$  est le seuil en énergie pour la production des particules secondaires et  $T_{max}$  est l'énergie maximale transférée à un électron,
- $\gamma = E/mc^2$ ,
- $\delta$ ,  $C_e$  et  $F$  sont des facteurs de corrections.

Les quantités  $\delta$  et  $C_e$  sont des corrections importantes pour la formule de Bethe-Bloch à des énergies élevées et basses respectivement. La première corrections  $\delta$  correspond à l'effet de densité. Cet effet devient significatif à hautes énergies, du fait que le champ électrique de la particule polarise un nombre important d'atomes le long de son parcours. Le  $\delta$  dépend donc de la densité du matériau où la polarisation devient plus importante dans des matériaux denses. La deuxième correction, appelée "Shell correction", devient significative pour les faibles énergies lorsque la vitesse de la particule incidente devient comparable ou plus petite que la vitesse orbitale de l'électron. Il existe des tableaux déterminant les valeurs calculées de ces corrections pour différents matériaux. Ces valeurs sont basées sur des ajustements avec des données expérimentales [72, 73]. D'autres corrections sont présentées par le terme  $F$  qui regroupe plusieurs corrections concernant les collisions distantes et proches de second ordre. Ces dernières corrections sont négligeables ( $< 1\%$ ) et ne sont pas prises en compte par la formule Bethe-Bloch généralement utilisée.

La précision de l'équation Bethe-Bloch 2.1 utilisée dans Geant4 est de 2% pour les ions à une énergie supérieure à 10 MeV. Cette précision se dégrade en dessous de cette limite (10 MeV) et peut atteindre 20% pour des ions de 1 keV.

## 2.3 Potentiel d'ionisation et influence sur Bethe-Bloch

Le paramètre essentiel qui influence le calcul de la perte d'énergie d'une particule est le potentiel d'ionisation  $I$  présent dans le terme logarithmique de la formule de Bethe-Bloch :

$$\frac{dE}{dx} = \dots \left[ \ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{up}}{I^2}\right) - \dots \right] \quad (2.2)$$

La valeur du potentiel d'ionisation est définie comme la moyenne des potentiels d'ionisation et d'excitation d'un atome dans le milieu absorbant. Il dépend de l'état physique de la

cible. Une valeur efficace de  $I$  pour un composant donné est calculée par la loi d'additivité de Bragg utilisant des valeurs élémentaires de l'ICRU 49 [74, 75] :

$$\ln I = \frac{\sum_j w_j(Z_j/A_j) \ln I_j}{\sum_j w_j(Z_j/A_j)} \quad (2.3)$$

avec  $w_j$  la proportion en masse,  $Z_j$  le numéro atomique et  $A_j$  la masse atomique de l'élément  $j$ . Même si l'eau est le milieu utilisé comme référence dans les plans de traitement, la détermination de la valeur de  $I_{eau}$  reste un sujet d'actualité. Cette valeur joue un rôle important sur la description de la perte d'énergie, et par conséquent sur le parcours, des protons et des ions à travers l'équation de Bethe-Bloch (voir équation 2.1). D'un point de vue théorique, le calcul du parcours des particules d'une énergie  $E_0$  peut être obtenu par l'intégration de la formule de Bethe-Bloch :

$$R(E_0) = \int_0^{E_0} \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-1} \times dE \quad (2.4)$$

En pratique, la valeur de  $I$  peut être obtenue soit expérimentalement soit théoriquement. Plusieurs solutions peuvent déterminer cette valeur à partir des expériences. Nous citons ici deux solutions :

1. La mesure de la perte d'énergie de la particule dans un milieu absorbant peu épais. Elle est effectuée par une mesure de l'énergie de la particule avant et après l'absorbant.
2. La mesure de parcours de la particule à différentes énergies.  $I$  est déterminé ensuite par la forme de la courbe de rendement en profondeur ou par une intégration directe de la formule de pouvoir d'arrêt.

En ce qui concerne le calcul théorique du potentiel d'ionisation, plusieurs auteurs ont calculé des valeurs pour des  $I$  correspondants à un élément donné [76, 77]. Ils ont conclu que la valeur de  $I$  calculée est suffisamment précise pour avoir une erreur de  $\sim 1\%$  pour des particules chargées à des énergies comprises entre 10 et 1000 MeV/u. En revanche, ces auteurs n'ont étudié que certains éléments et n'ont pas étudié des molécules composées de plusieurs éléments comme l'eau, milieu de référence en radiothérapie.

Il existe des tables regroupant des valeurs extraites des mesures expérimentales de  $I$  [78]. Le tableau 2.1 décrit les différentes valeurs de potentiel d'ionisation  $I$  utilisées par certains auteurs. Dans cette partie, nous avons comparé la perte d'énergie des ions carbones dans l'eau pour différentes valeurs de  $I$  recommandées [79, 80, 81]. D'autre part, plusieurs auteurs ont étudié le pouvoir d'arrêt des ions carbone et protons dans l'eau utilisant les simulations Monte Carlo [82, 83, 57]. En effet, l'ICRU-37 et l'ICRU-49 recommandent des valeurs de  $I_{eau}$  de 75 eV, alors que l'ICRU-73 recommande la valeur de 67.2 eV [84]. En 1994, Hiraoka et al [85] ont déterminé une valeur de  $I_{eau}$  de  $80 \pm 2$  eV à partir des mesures du parcours des protons de 70 MeV. Une étude récente par Paul Helmut [81] a montré l'influence des valeurs de  $I_{eau}$  sur le parcours des ions  $^{12}\text{C}$  de 195 MeV/u et 270 MeV/u. Il a comparé les parcours calculés par Sihver et al [80] aux différentes valeurs recommandées par l'ICRU-73 et utilisé par les programmes SRIM 2006 [86] et BEST (BEthe STopping code). L'auteur a conclu que les parcours correspondant aux valeurs de  $I_{eau}$  de 75 eV sont en bon accord avec les mesures expérimentales de Sihver et al. En revanche, la valeur de l'ICRU-73 reste faible et la valeur de  $80 \pm 2$  eV proposée par Paul Helmut peut être acceptée avec les limites d'erreurs. La figure 2.3 montre la différence en terme de parcours des ions  $^{12}\text{C}$  calculée par Geant4/Gate de 270 MeV/u et 300 MeV/u d'énergie en fonction des différentes valeurs citées dans le tableau 2.1. La différence de parcours des ions carbone peut atteindre 2.5% pour les deux énergies (soit  $\sim 3.5$  mm pour 300 MeV/u et  $\sim 3$  mm pour 270 MeV/u). Nous avons utilisé des tailles de dosels <sup>1</sup> de 0.1 mm pour avoir une résolution fine.

<sup>1</sup>Les "Dosels" sont définis comme étant les volumes dans lesquels nous enregistrons l'énergie déposée (et la dose) [87].

TAB. 2.1 – Les différentes valeurs de potentiel d'ionisation pour l'eau utilisées par les différents auteurs

| Auteur                   | Source             | Potentiel d'ionisation $I_{eau}$ eV |
|--------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Matsufiji2003            | ICRU 73 et ICRU 49 | 67.2 eV                             |
| Gudowska2004 et Sihver98 | ICRU 49            | $75 \text{ eV} \pm 3 \text{ eV}$    |
| Paul2007                 | Paul <i>et al.</i> | $80.8 \text{ eV} \pm 2 \text{ eV}$  |

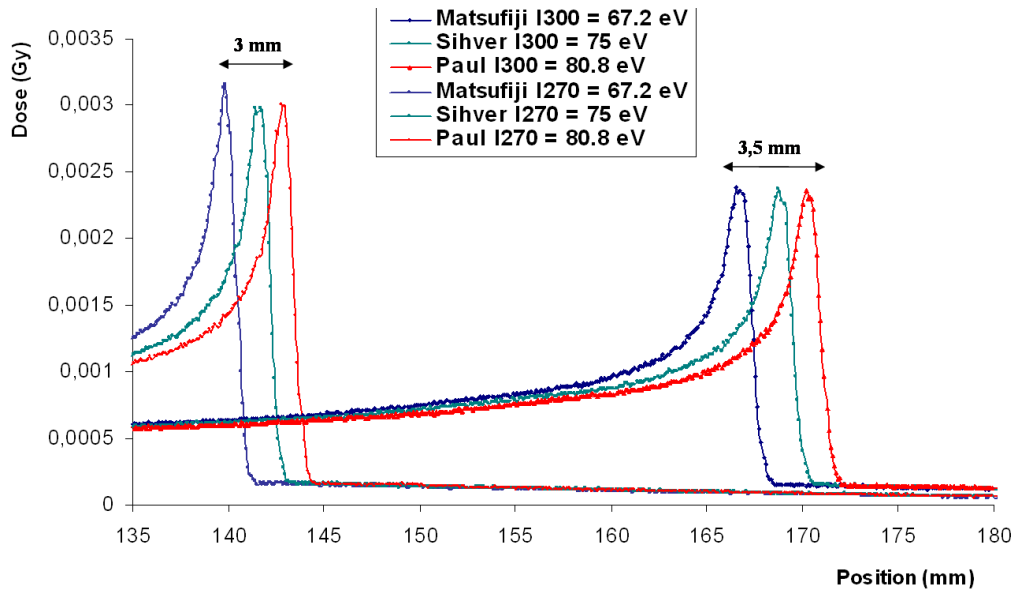


FIG. 2.1 – Différences des profils du pic de Bragg pour des valeurs de potentiel d'ionisation d'eau  $I_{eau}$  différentes et pour deux énergies de  $^{12}\text{C}$  (270 MeV/u et 300 MeV/u).

TAB. 2.2 – La différence de parcours des ions  $^{12}\text{C}$  de 270 MeV/u et 300 MeV/u pour les différentes valeurs de potentiel d'ionisation pour l'eau.

| Potentiel d'ionisation $I_{eau}$ eV | Parcours $R_{270}$ (mm) | Parcours $R_{300}$ (mm) |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 67.2 eV                             | 139.85                  | 166.5                   |
| 75 eV                               | 141.65                  | 168.75                  |
| 80.8 eV                             | 142.95                  | 170.15                  |



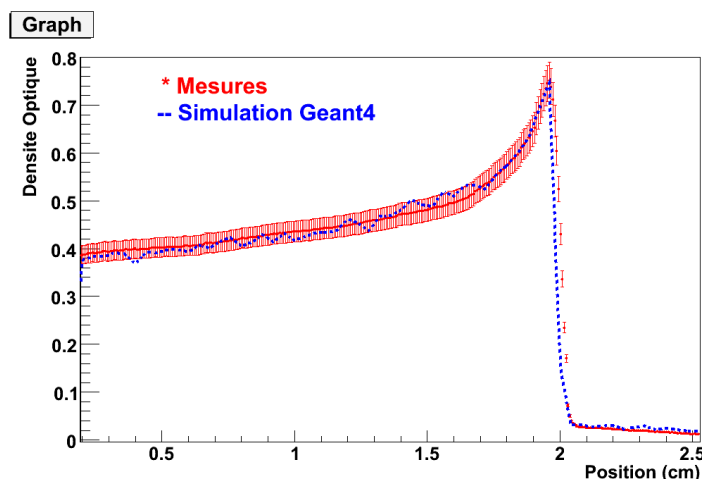


FIG. 2.2 – Densité optique en fonction de la profondeur d’un film irradié à 60 Gy par un faisceau d’ions  $^{12}\text{C}$  de 95 MeV/u au GANIL. Les mesures sont illustrées en points rouges avec les barres d’erreurs qui indiquent la précision de la mesure. Les tirets bleus présentent le résultat de la dose obtenue par simulation Geant4 et normalisée à l’entrée.

Plusieurs études de comparaison de données mesurées avec le calcul de la dose déposée avec Geant4 ont été effectuées pour la validation de ce dernier dans le domaine d’application en thérapie par ions carbone et protons [88, 37]. Nous avons aussi effectué des mesures expérimentales pour montrer que le profil de la dose déposée est en bon accord avec les simulations Geant4 [89, 90] et avec les valeurs recommandés par IAEA TRS-398 [91]. Les résultats montrent une différence inférieure à  $\sim 2\%$  entre les mesures et le profil de dose calculé.

Finalement, nous avons décidé de prendre comme référence la valeur donnée par l’ICRU-73 pour des ions carbone dans de l’eau du fait que les résultats de cette valeur correspondent le mieux à nos mesures. La valeur du potentiel d’ionisation étant de  $I=67.2$  eV. Les pouvoirs d’arrêts utilisés dans le rapport ICRU-73 ont été calculés par le code PASS [92]. Néanmoins, les données sur le pouvoir d’arrêt, notamment pour les valeurs des potentiel d’ionisation, la fragmentation des ions et d’autres mécanismes de perte d’énergie restent encore imprécises [82]. Notons que le choix de la valeur du potentiel d’ionisation ne changera pas la conclusion de notre étude par la suite.

## 2.4 Les différents paramètres de Geant4

Dans Geant4, chaque trace d’une particule est composée en plusieurs segments appelé “step”<sup>2</sup>. Chaque step contient toutes les informations sur les interactions de la particule avec la matière. La perte d’énergie par ionisation est calculée pour chacun des steps en utilisant la formule de Bethe-Bloch [60]. L’énergie perdue par la particule  $E$  est divisée en une perte d’énergie continue tout le long d’un step suivi de la production d’un électron secondaire. Le seuil de production est défini comme étant l’énergie minimale à partir de laquelle les particules secondaires peuvent être produites et simulées par Geant4. Si  $E < E_{cut}$ ,  $E$  est compté comme perte d’énergie continue et si  $E > E_{cut}$ , les électrons secondaires sont produits. Dans Geant4, ce seuil est exprimé en longueur (en mm) pour éviter toute dépendance avec le type de matériaux rencontrés et le type de particules incidentes. Pour les électrons et les positons, la conversion de la longueur en énergie est calculée selon la longueur *continuous slow down approximation* (c.s.d.a). La longueur c.s.d.a est obtenue lorsque la diffusion angulaire est très petite [84]. Ceci peut être effectué

<sup>2</sup>Nous choisissons de garder le terme anglais “step” habituellement utilisé dans la littérature.

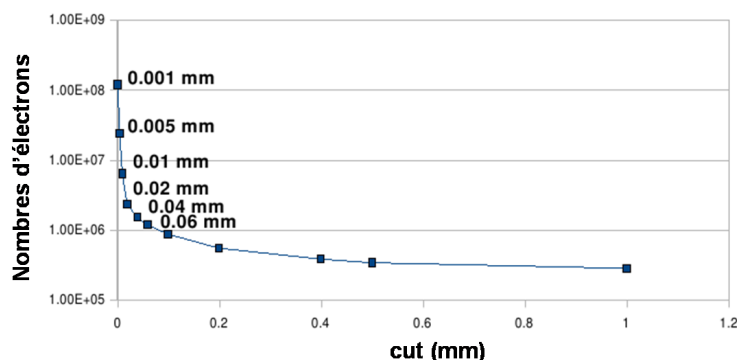


FIG. 2.3 – Nombre d'électrons secondaires produits en fonction de différents seuils de production.

en désactivant le processus de diffusion multiple et la génération des électrons  $\delta$ .

Dans Geant4, il est supposé que la taille de step est suffisamment petite pour considérer que la section efficace reste constante tout le long du step. Dans le processus d'ionisation, l'émission d'un électron a lieu à la fin de chaque step et donc, la taille de step dépend du seuil de production des électrons secondaires. En principe, pour respecter cette hypothèse, nous devons choisir une taille de step très petite et par conséquent des seuils de production très bas pour avoir une simulation précise. En revanche, le temps de calcul dans ces conditions là devient très élevé. La figure 2.4, représente le nombre d'électrons produits par un faisceau d'ions carbone à 300 MeV/u dans l'eau en fonction de différents seuils de production. Nous observons que le nombre d'électrons secondaires commence à devenir très important pour des seuils inférieur à  $10^{-2}$ mm.

D'autre part, un processus Geant4 peut être utilisé pour limiter la taille de step ("step limiter"). Ceci peut résoudre le problème concernant l'hypothèse de Geant4 sur la constance de la section efficace tout le long de ce step. Toutefois, nous ne pouvons pas sous estimer l'intérêt du nombre de secondaires produits pour le calcul de la distribution de la dose spatiale, même si le temps de calcul augmente.

Enfin, l'utilisateur doit choisir le meilleur compromis entre les deux paramètres (seuils de production et step limiter) pour obtenir une simulation précise en terme de la distribution de la dose spatiale, et le temps de calcul (raisonnable du point de vue clinique de l'ordre de dizaines de minutes).

Le but de ce chapitre est d'évaluer l'influence des paramètres Geant4 sur la distribution de la dose en traitement par ions carbone dans le contexte médical de traitement de cancer. Nous voulons atteindre une résolution spatiale sur la distribution de la dose proche de celle recommandée en radiothérapie conventionnelle (2mm, 2%). Dans cette étude, nous proposons une méthode pour aider les utilisateurs Geant4 à choisir leurs paramètres selon l'application demandée. Nous allons aussi détailler l'évolution des options de la dernière version de Geant4 9.2 et les modifications par rapport à la version Geant4 9.0 utilisée dans cette étude.

## 2.5 Méthodes et critères proposés

Les simulations ont été effectuées à l'aide du logiciel GATE basé sur l'outil Geant4 [8, 61, 60], mais qui présente l'avantage d'avoir une interface plus facile à utiliser. Les outils utilisés ici et développés par notre groupe ont été inclus dans la nouvelle version du logiciel GATE :V6. Nous avons simulé une boîte d'eau de  $30 \times 30 \times 300$  mm<sup>3</sup> utilisant la version 9.0 de Geant4. La dose déposée est enregistrée dans des dosels de  $30 \times 30 \times 0.5$  mm<sup>3</sup> attachés à la boîte d'eau. Nous avons utilisé un faisceau d'ions carbone <sup>12</sup>C monoénergétique de  $3 \times 3$  mm<sup>2</sup>. Nous avons utilisé la physique QGSP\_BIC\_HP avec le modèle *Low Energy*

*Model* [68] qui permet de suivre les électrons et les photons jusqu'à une énergie de 250 eV. De ce fait, l'utilisation de ce modèle est recommandée pour les utilisations médicales [88] et c'est important dans notre étude pour le cas d'utilisation des valeurs de bas seuils de production ( $10^{-3}$ mm). La combinaison de six valeurs de seuils de production et six valeurs de limitation de step a été étudiée dans ce chapitre (voir Tableau 2.3). Les valeurs de références choisies pour cette étude sont  $10^{-3}$ mm pour le seuil de production, combinées avec une limitation de step à  $10^{-2}$ mm. Ceci parce que ces valeurs donnent des résultats précis et des parcours d'ions dans l'eau qui correspondent à ceux donnés par le rapport ICRU 73 avec une erreur inférieure au millimètre (voir Tableau 2.4).

TAB. 2.3 – Différentes valeurs de seuil de production et de step utilisés dans cette étude. Les valeurs en **gras** sont les valeurs de référence.

| Seuil de production (mm) | Limite de step (mm) |
|--------------------------|---------------------|
| 1                        | Pas de limite       |
| 0.5                      | 2                   |
| 0.1                      | 1                   |
| 0.01                     | 0.1                 |
| 0.005                    | 0.05                |
| <b>0.001</b>             | <b>0.01</b>         |

TAB. 2.4 – Parcours des ions  $^{12}\text{C}$  de 270 MeV/u calculé et mesuré dans l'eau.

|                | longueur c.s.d.a (g/cm <sup>2</sup> ) |
|----------------|---------------------------------------|
| <b>ICRU 73</b> | 14.19                                 |
| <b>Geant4</b>  | 14.15                                 |

Nous avons voulu aussi montrer l'importance de l'utilisation des seuils de production très bas dans les applications concernant la micro dosimétrie [93] et le calcul de la dose en 3D avec des images scanner de patient de type CT "Computed Tomography" [71].

## 2.6 Résultats

Une des caractéristiques les plus importantes dans le cas des traitements des cancers en hadronthérapie est la dose déposée en profondeur par un faisceau d'ions lors de son passage dans la matière. La figure 2.4 illustre la différence sur le profil du pic de Bragg pour deux cas différents : le premier (croix noires) utilise un seuil de production de 1 mm sans fixer de limites sur le "step" et le deuxième (pointillés rouges) représente les paramètres de référence. Dans cet exemple, l'incertitude statistique moyenne est de 0.5%. Nous observons une différence dans la position du maximum du pic de 2 mm entre les deux pics. Ce qui induit une différence de 30% sur la dose déposée dans cette région. Nous allons par la suite étudier toutes les combinaisons possibles du tableau 2.3 afin de trouver le meilleur compromis en terme de distribution de dose et de temps de calculs. Nous avons choisi trois critères sur lesquels l'évaluation de cette étude va être basée. Ces critères sont : la dose déposée, le temps de calcul et le dépôt d'énergie linéique. Nous allons, par la suite, comparer les distributions de la dose 3D dans une image patient issue d'un scanner CT.

### 2.6.1 Énergie déposée

Comme nous avons vu sur la figure 2.4, qui montre une différence de 30% sur l'énergie déposée pour certains cas par rapport à la référence. Le but de ce critère étant d'obtenir une différence, par rapport à la référence, acceptable en terme de la dose déposée dans

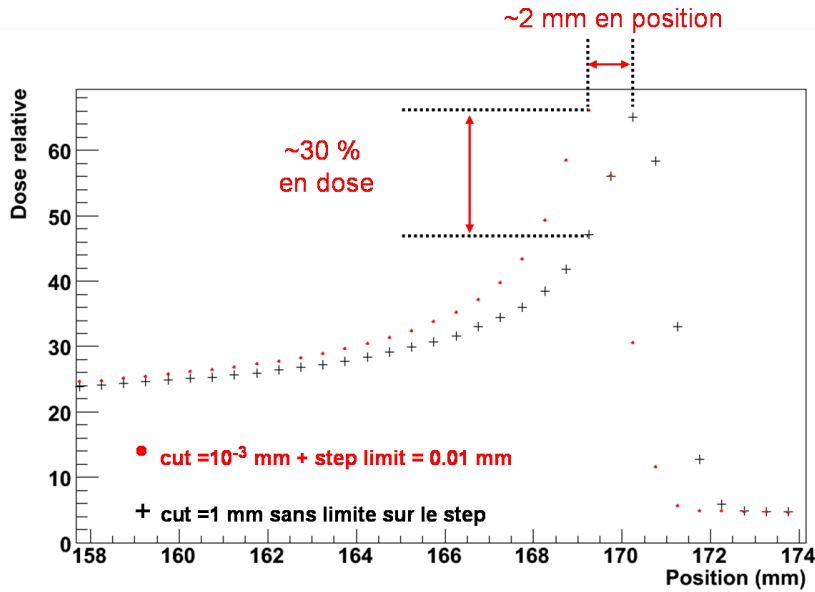


FIG. 2.4 – Comparaison des profils de pic de Bragg pour deux cas différents. Les pointillés rouges ont été obtenus en utilisant les paramètres de référence alors que les croix noires ont été obtenues pour un seuil de production de 1 mm sans mettre une limitation sur la taille de step.

chaque dosel (0.5 mm en profondeur) dans le cas d'un plan de traitement. L'écart toléré en radiothérapie conventionnelle sur la localisation de la dose de 2 mm et 2% nous a invité à utiliser une valeur de tolérance de 2% sur la dose déposée. Toutes les combinaisons qui contiennent des valeurs dépassant ce critère seront rejetées par la suite. Le tableau 2.5 montrent tout les cas où nous observons des dosels qui dépassent le critère de 2% par rapport à la référence. La figure 2.5 illustre les résultats de la différence de la dose déposée obtenus pour un seuil de production de 1 mm. Pour illustration, nous avons affiché le profil de pic de Bragg de référence (en croix bleu clair). Nous observons qu'à partir de 150 mm presque toutes les valeurs dépassent le critère de 2% (pointillés rouges). Le tableau 2.5 montre toutes les combinaisons qui n'ont pas respectées ce critère, ces dernières ne seront donc pas étudiées par la suite. Cette différence est due à la sous estimation de la perte d'énergie lors de l'utilisation des grandes tailles de step ( $\geq 0.1$  mm) et des seuils de production élevés ( $\geq 0.1$  mm). La simulation dans ces cas là ne respecte pas l'hypothèse de Geant4 d'une section efficace constante sur le "step".

TAB. 2.5 – Nombres de points dépassant le critère de 2% en terme d'énergie déposée pour chacun des tests.

| cut (mm)\Step (mm) | Pas de limite | 2  | 1  | 0.1 | 0.05 | 0.01 |
|--------------------|---------------|----|----|-----|------|------|
| 1                  | 132           | 69 | 37 | 0   | 0    | 0    |
| 0.5                | 63            | 54 | 32 | 0   | 0    | 0    |
| 0.1                | 8             | 8  | 8  | 0   | 0    | 0    |
| 0.01               | 0             | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 0.005              | 0             | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 0.001              | 0             | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |

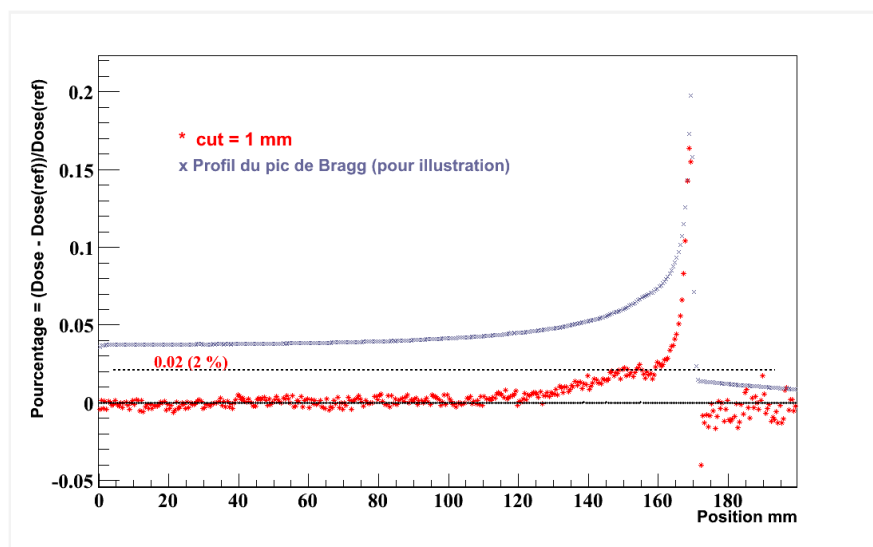


FIG. 2.5 – Pourcentage de la différence de la dose le long du pic de Bragg relativement à la référence pour un seuil de production de 1 mm. Les pointillés rouges illustrent le critère de 2%. Les pointillés noirs sont obtenus pour un seuil de production de 1 mm et les pointillés jaunes sont pour les paramètres de référence. Le profil de pic de Bragg en bleu clair est uniquement représenté pour aider le lecteur à situer les données.

### 2.6.2 Temps de calcul et incertitude statistique moyenne

Le calcul Monte Carlo est basé sur une méthode stochastique, nous devons donc faire attention à l'incertitude statistique qui va être le deuxième critère de sélection dans ce chapitre. Plusieurs travaux ont été effectués pour quantifier l'influence de l'incertitude statistique sur la distribution de la dose déposée [94, 95]. En général, l'incertitude est inversement proportionnelle au carré de la racine du nombre de particules simulées  $1/\sqrt{N}$ . En conséquence, le temps de calcul augmente avec le nombre de particules. L'incertitude statistique moyenne est obtenue par la moyenne de ces dernières sur tous les dosels.

$$I_{moyenne} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sigma_i \quad (2.5)$$

où  $n$  est le nombre de dosels et  $\sigma_i$  est l'incertitude statistique du dosels  $i$  [94].

Nous avons défini le temps de simulation comme étant le temps nécessaire pour obtenir une incertitude statistique moyenne de 1%. Ainsi, nous avons calculé et mémorisé les incertitudes mesurées pour un nombre de particules primaires croissant. Ensuite, à l'aide d'une courbe de tendance nous pouvons estimer le nombre de particules nécessaires pour obtenir 1% d'incertitude statistique moyenne (voir Figure 2.6.2). Le tableau 2.6 montre le temps nécessaire pour obtenir 1% d'incertitude relativement au temps nécessaire pour les paramètres de référence. Nous observons que le temps minimum correspond au seuil de production de 1 mm en utilisant une limite sur le step de 0,1 mm (valeur soulignée). Ceci est environ 250 fois plus rapide (0.4%) que pour le cas de référence (valeur en gras) tout en conservant une distribution de dose équivalente.

### 2.6.3 Dépôt d'énergie linéique

Pour montrer l'importance de l'utilisation des seuils de production bas pour des applications en dosimétrie, nous avons utilisé le dépôt d'énergie linéique (DEL), défini comme étant l'énergie déposée le long d'un segment de la trace divisée par la longueur de ce segment. Le DEL est similaire à la définition du transfert d'énergie linéique (TEL) à la

TAB. 2.6 – Nombre de points dépassant le critère de 2% en terme d'énergie déposée pour chacun des tests.

| cut (mm)\Step (mm) | Pas de limite | 2     | 1     | 0.1   | 0.05  | 0.01  |
|--------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1                  | –             | –     | –     | 0.38  | 0.66  | 2.80  |
| 0.5                | –             | –     | –     | 0.40  | 0.67  | 2.64  |
| 0.1                | –             | –     | –     | 0.90  | 1.14  | 2.83  |
| 0.01               | 6.51          | 6.24  | 6.30  | 6.36  | 6.48  | 7.43  |
| 0.005              | 21.26         | 21.68 | 22.02 | 22.92 | 22.89 | 22.69 |
| 0.001              | 96.82         | 98.41 | 97.16 | 99.53 | 99.04 | 100   |

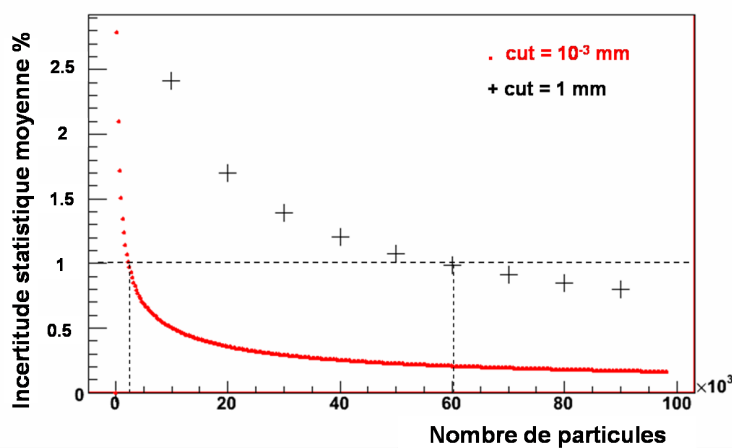


FIG. 2.6 – Incertitude statistique moyenne en fonction de nombre de particules pour deux cas différents : seuil de production bas =  $10^{-3}$  mm (pointillés rouges) et seuil de production haut = 1 mm (croix noires).

différence que le DEL enregistre l'énergie déposée et non pas l'énergie transférée. Ce critère a été utilisé par [93, 71]. Le transfert d'énergie linéique reflète d'une certaine façon, tout le long du parcours de la particule chargée, la variation locale de la dose absorbée au passage de la particule. Comme le transfert d'énergie linéique varie de manière continue tout le long du parcours, il contribue déjà à l'hétérogénéité de la dose absorbée, notamment au sein des tissus biologiques. Ce troisième critère a été choisi pour explorer l'énergie déposée localement en fonction de la profondeur. Nous avons utilisé une limite fixe de step pour cette partie, qui est de 0.1 mm et nous avons comparé deux valeurs de seuils de production différents, 1 mm et  $10^{-3}$  mm. Nous avons ensuite comparé les valeurs de DEL pour chacun de ces cas. Pour cela, la figure 2.7 montre un histogramme 2D du dépôt d'énergie local en fonction de la profondeur. L'échelle en couleur correspond à chaque entrée, c'est à dire au nombre de step à chaque position. Nous observons ainsi, une différence remarquable en terme de la distribution de la dose le long de profil du pic de Bragg. En effet dans Geant4, l'énergie déposée par des particules chargées dépend du seuil de production. Dans le cas du seuil de 1 mm (voir figure 2.7 en haut), le DEL compte l'énergie de toutes les particules en dessous du seuil de production (particules non produites) comme énergie continue le long de la trace de la particule primaire. D'autre part, dans le cas de l'utilisation d'un seuil de production de  $10^{-3}$  mm, beaucoup plus de particules secondaires sont générées et suivies. Par conséquent, l'estimation de la distribution de la dose est plus précise (voir figure 2.7 en bas). Ceci explique la différence montrée sur la figure 2.7.

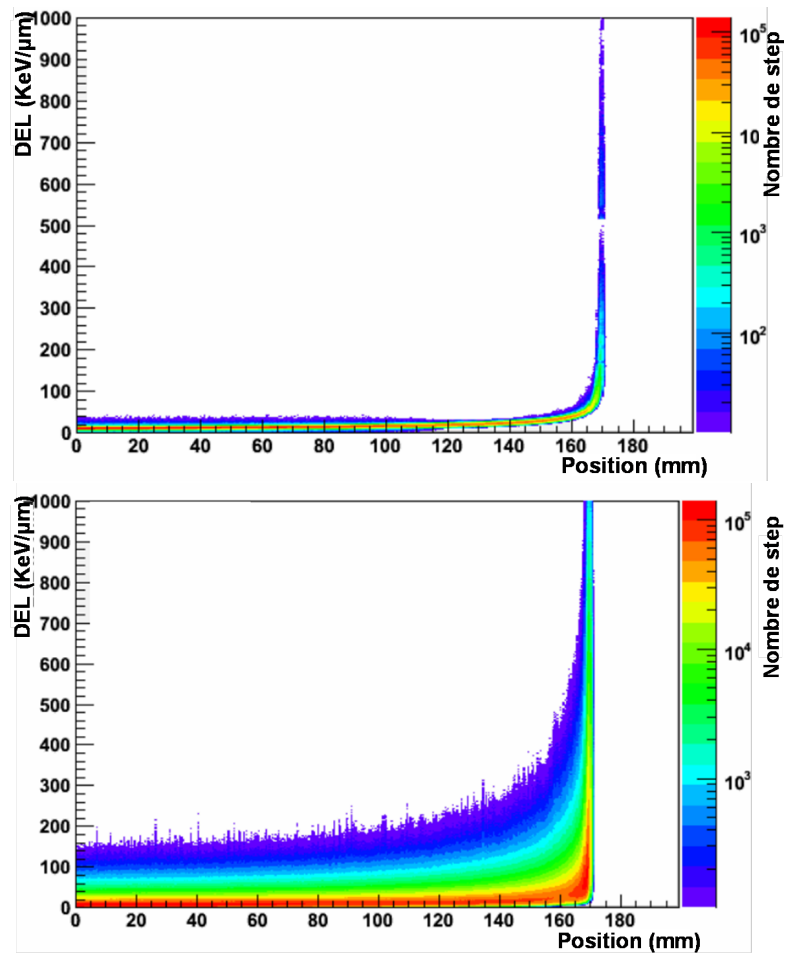


FIG. 2.7 – Distribution 2D du dépôt d'énergie linéique en fonction de la profondeur pour deux seuils de production différents :  $\text{cut} = 1$  (en haut) et  $10^{-3}$  mm (en bas). Chaque entrée correspond au nombre de step à la position correspondante.

### 2.6.4 Voxelisation d'un patient et simulation d'une distribution de dose

Pour illustrer ces conclusions dans un échelle plus réelle, nous avons comparé certains paramètres pour le calcul de la distribution de la dose dans un patient décrit par une image scanner CT. Cette étude pourra servir pour une comparaison de la distribution de la dose dans un patient entre un plan de traitement clinique réalisé avec un TPS et une simulation Monte Carlo Gate/Geant4. Dans ce cas là, la situation devient plus compliquée à cause de la présence des hétérogénéités dans le corps du patient qui vont modifier le calcul de la distribution de la dose [82]. L'imagerie scanner nous permet d'obtenir les différentes densités du corps humain. Ces densités sont exprimées en Unité Hounsfield (UH) qui est une transformation linéaire du coefficient d'atténuation des tissus. Une unité Hounsfield correspond à un voxel<sup>3</sup> de l'image. Pour un tissu  $x$  avec un coefficient d'atténuation  $\mu_x$ , la valeur de l'unité Hounsfield correspondante est donnée par la formule suivante :

$$UH = \frac{\mu_x - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O}} \times 1000 \quad (2.6)$$

avec  $\mu_{H_2O}$  le coefficient d'atténuation de l'eau. Une calibration stoechiométrique consiste à associer à chacune des UH, un matériau donné avec sa densité électronique. Nous avons utilisé les tableaux de conversion donnés par Schneider et al 1995 [96] pour effectuer cet étalonnage. Cette image va être ensuite utilisée pour effectuer notre simulation Monte Carlo.

Nous avons inséré une tumeur cubique dans une image de crâne d'un patient. Le faisceau utilisé dans la simulation est un balayage par spot appelé "spot scanning" avec l'isocentre placé au centre de la tumeur. Le but étant d'obtenir une dose homogène dans la tumeur. Nous avons besoin donc d'effectuer une optimisation pour tous les spots utilisés pour balayer le volume total de la tumeur. Avant cette optimisation, trois étapes sont nécessaires :

1. Chercher le plan distal (la fin de la zone tumorale) selon l'orientation du faisceau. Cette première étape permet de déterminer l'énergie maximale à délivrer pour atteindre les points les plus profonds de la tumeur (voir figure 2.8).
2. Echantillonnage du plan distal par des spots de largeur à mi-hauteur de 5 mm espacés de 2 mm.
3. Extraction des parcours 1D des ions pour les convertir en parcours équivalent eau (ou Water Equivalent Path Length). En effet, du fait de la présence des hétérogénéités dans le corps humain nous avons besoin de corriger les parcours des particules en fonction du milieu et sa composition chimique. Le concept WEPL permet d'effectuer cette correction en utilisant la formule suivante :

$$\Delta x_{WEPL} \approx \rho \frac{Z/A}{0.555} \Delta x \quad (2.7)$$

avec  $\Delta x_{WEPL}$  le parcours des ions dans l'eau et  $\Delta x$  le parcours des ions dans un milieu donné,  $\rho$  et  $Z/A$  sont la densité et le rapport du numéro atomique et le nombre de masse du milieu respectivement. La valeur 0.555 correspond au rapport  $Z/A$  de l'eau. Cette relation assez simple est obtenue à l'aide de la formule de Bethe-Bloch 2.1. Cette approximation de parcours a été étudiée par Bourhaleb et al 2008 [97]. Ils ont montré qu'une erreur inférieure à 1 mm sur le parcours était obtenue en utilisant l'approximation de l'équation 2.7.

La simulation d'un pic de Bragg étalé simple (1D), ou SOBP pour "Spread Out Bragg Peak" consiste à additionner la contribution de plusieurs pics de Bragg à des énergies de plus en plus petites. L'optimisation d'un SOBP nécessite tout d'abord l'utilisation d'un modèle de dose. Nous avons utilisé une méthode appelée "Monte-Carlo computed Bragg peak DataBase (MBD)" qui contient les rendements en profondeur obtenues à plusieurs

<sup>3</sup>Le voxel est un terme utilisé en imagerie pour la représentation 3D d'un volume dont on enregistre des informations (par exemple les unités Hounsfield).



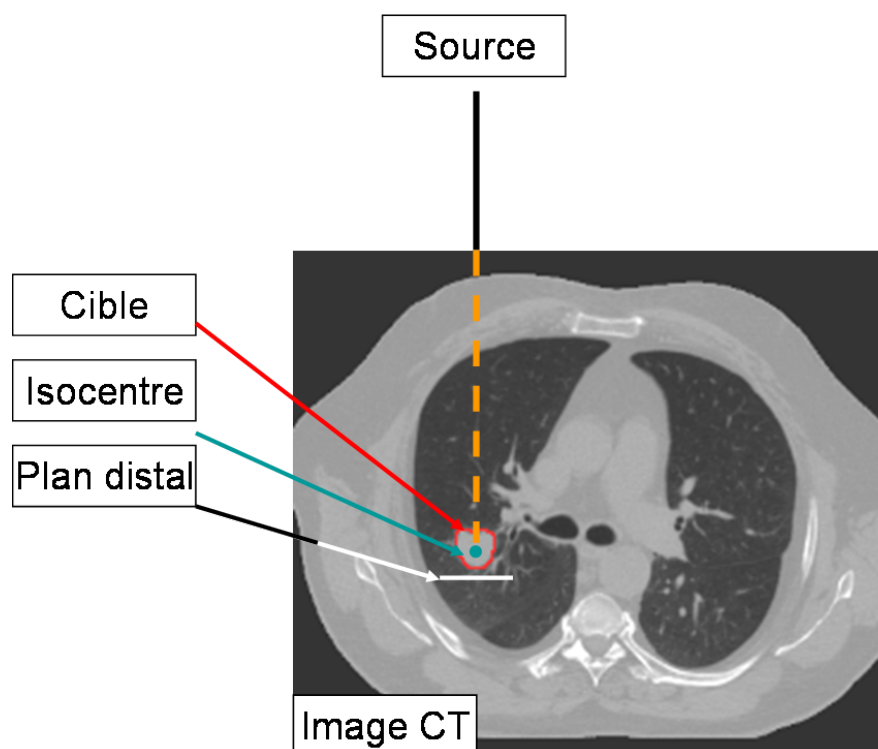


FIG. 2.8 – Image CT d’un patient atteint d’une tumeur bronchique lobe supérieur droit. Le plan distal ainsi que la source du faisceau et l’isocentre de la tumeur sont illustrés sur l’image.

énergies d’ions  $^{12}\text{C}$  (de 50 MeV/u à 500 MeV/u par pas de 10 MeV/u). D’autre part, pour obtenir une dose homogène dans la tumeur, ces pic de Bragg doivent être pondérés par l’intensité pour pouvoir donner une même dose dans la région d’intérêt. La méthode utilisée pour optimiser la dose physique est décrite par Krämer et al 2000 [98]. La figure 2.9 montre une optimisation des faisceaux d’ions  $^{12}\text{C}$  utilisant quinze valeurs d’énergies séparés de 2 mm pour balayer une surface de 30 mm.

Nous avons utilisé une limite fixe de step de 0.1 mm et nous avons comparé trois valeurs de seuils de production différents, 1, 0.1 et  $10^{-3}$ mm. La figure 2.10 montre la distribution de la dose dans la tumeur cible. Nous montrons deux coupes sagittale et coronale du crâne du patient. Nous avons comparé la dose physique déposée dans une coupe de la tumeur pour les différents paramètres. Nous observons que pour un seuil de production de 0.1 mm utilisant une limitation sur le step de 0.1 mm également, nous respectons la tolérance sur la dose déposée de 2%, comme expliqué précédemment dans la section 2.6.1, sauf en aval du SOBP (la queue du pic de Bragg) où la différence peut atteindre 8%, ceci est dû à la région de haut gradient où une petite différence en position peut être traduit par une forte différence en dose. En revanche, dans le cas d’utilisation d’un seuil de production haut de 1 mm nous dépassons la tolérance de 2% quasiment tout le long du pic de Bragg étalé (SOBP). La variation brusque aux alentours de 43 mm est dû au passage du faisceau de l’air au tissus de haute densité (“A” : os du crâne)

## 2.7 Nouvelle version de Geant4

Dans les paragraphes précédents nous avons évoqué les paramètres principaux de Geant4 qui sont le seuil de production et la taille d’un step. L’outil Geant4 est en continuel développement et apporte au fur et à mesure des améliorations concernant la physique et les paramètres. Nous allons discuter des changements apportés, nous concernant, dans

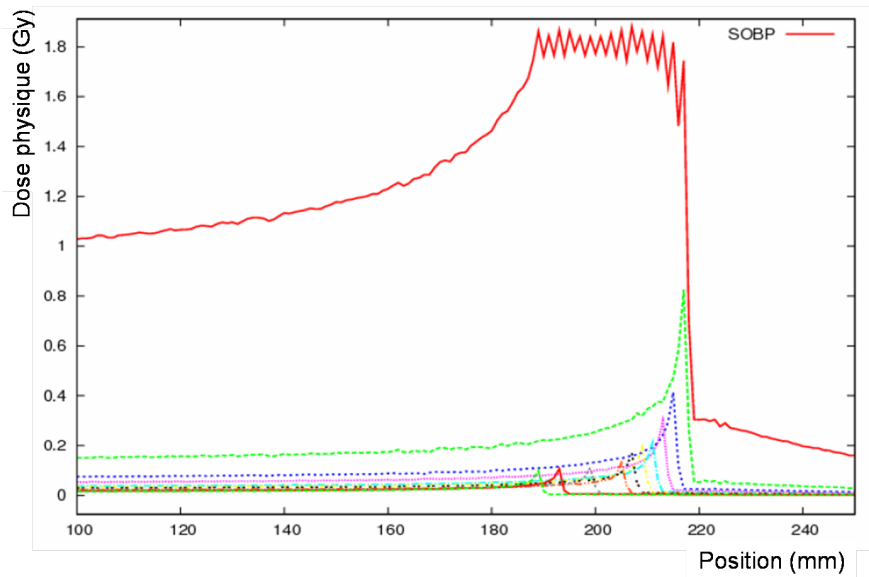


FIG. 2.9 – Optimisation d'un faisceau SOBPs 1D utilisant 15 couches d'énergies.

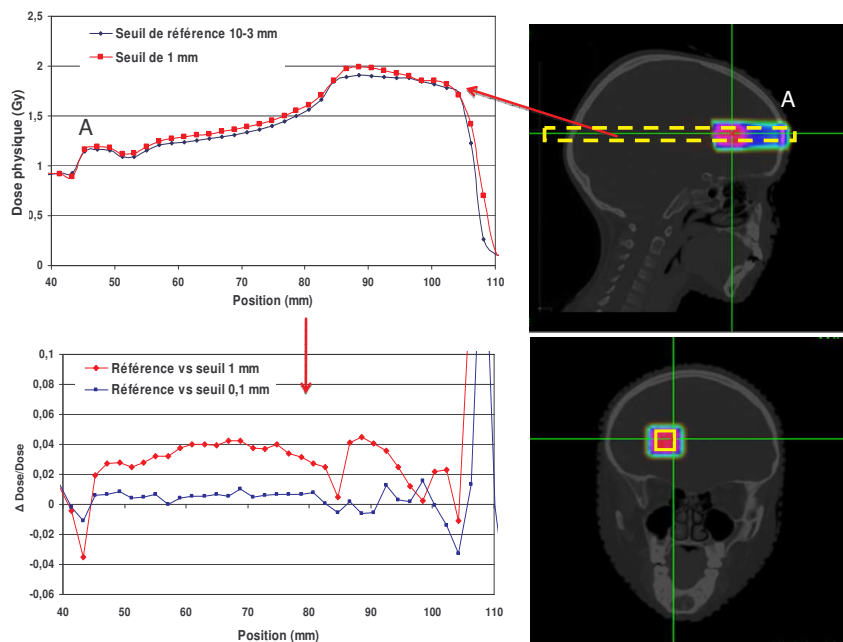


FIG. 2.10 – Distribution de la dose 3D dans une tumeur artificielle insérée dans une image CT de crâne d'un patient. La simulation utilise une limitation sur le step de 0.1 mm et un seuil de production de  $10^{-3}$  mm. En haut à droite nous avons une coupe sagittale et en bas à droite une coupe coronale. En haut à gauche nous avons tracé la dose physique déposée par voxel dans une coupe de la tumeur. La ligne noire représente la dose déposée en utilisant le seuil de production de référence et la ligne rouge représente la dose déposée pour un seuil de 1 mm. Finalement, en bas à gauche nous montrons la différence relative de la dose par rapport au seuil de référence.

TAB. 2.7 – Comparaison du parcours des ions  $^{12}\text{C}$  de 270 MeV/u entre version G4 9.0 et G4 9.2.

| version de Geant4       | G4 9.0 | G4 9.2 |
|-------------------------|--------|--------|
| Parcours $R_{270}$ (mm) | 140    | 140.5  |

la version Geant4 9.2 (18 December 2009). Au début d’une simulation Geant4, les tables qui décrivent les processus électromagnétiques sont initialisées. Ces tables sont :  $\lambda$ ,  $dE/dx$  et les parcours. Les tables  $\lambda$  correspondent aux tables de sections efficaces et calculent indirectement le libre parcours moyen  $\lambda$  d’une particule grâce à la formule suivante :

$$\lambda(Z, E) = \frac{1}{n_a \times \sigma(Z, E)} \quad (2.8)$$

avec  $n_a$  le nombre d’atome par unité de volume,  $\sigma$  est la section efficace. Le libre parcours moyen est défini comme la distance moyenne que parcourt une particule entre deux collisions. Dans la version Geant4 9.0, utilisée dans cette étude, ces tables utilisent des paramètres fixes pour la gamme de  $dE/dx$  et une valeur fixe pour échantillonner ces tables. Par défaut, les tables  $dE/dx$  sont échantillonnées logarithmiquement de 85 bins entre 100 eV et 100 TeV. Dans la nouvelle version Geant4 9.2 quelques modifications ont été apportées pour l’utilisation des tables physiques et sections efficaces. Des nouvelles options ont été introduites permettant de modifier l’étendue de tables de  $dE/dx$ , ainsi que l’échantillonnage voulu. Dans cette partie nous avons voulu effectuer quelques tests utilisant ces nouvelles options. Nous avons utilisés 500 bins logarithmiques entre 100 eV et 5 GeV. Nous supposons que l’utilisation d’une résolution assez fine avec une limite à 5 GeV pour le tableau de perte d’énergie permettra une meilleure interpolation sur le calcul des sections efficaces. Attention, ces nouvelles options peuvent aussi modifier la position du maximum du pic de Bragg. Nous avons effectué des tests similaires pour vérifier que la nouvelle version converge pour les mêmes conclusions. Nous avons observé qu’en utilisant une résolution fine sur le tableau de section efficace, nous avons une différence sur la position de 0.5 mm (taille des dosels utilisés dans cette étude) pour tous les tests. En revanche, les conclusions générales ont été les mêmes sur les paramètres étudiés dans Geant4. Le tableau 2.7 montre une comparaison de résultats de deux versions G4 9.0 et G4 9.2 en terme de parcours des ions  $^{12}\text{C}$  de 270 MeV/u utilisant les mêmes paramètres de seuil de production et taille de step. Les nouvelles options concernant l’échantillonnage fin des tables de  $dE/dx$  et  $\lambda$  ont été rajoutées dans la version G4 9.2. Nous avons utilisé des tailles de dosels de 0.5 mm.

Dans une version récente, Geant4 9.3-beta-01 (19 Février 2010), l’option concernant le tableau de section efficace pour les ions recommande l’utilisation de 220 bins entre 100 eV et 10 TeV. Cette option est appelée “Geant4 Opt3“. De même, concernant la valeur du potentiel d’ionisation des matériaux de l’ICRU, ce dernier est de  $I = 78$  eV dans la nouvelle version. Nous n’avons pas eu le temps d’étudier cette dernière version. Cela fera l’objet de travaux ultérieurs.

## 2.8 Discussion et Conclusion

Le but de ce chapitre était d’étudier l’influence des seuils de production et des tailles de step sur la distribution de la dose spatiale et le temps de calcul dans Geant4. Plusieurs paramètres ont été analysés pour comprendre le comportement de cet outil.

Nous avons comparé le parcours des ions en terme de *CSDA* avec les valeurs données par l’ICRU 73 qui recommande l’utilisation d’un potentiel d’ionisation pour l’eau de  $I = 67.2$  eV. Ce sujet de discussion est très sensible du fait que la valeur du  $I_{eau}$  n’est pas encore fixée. Plusieurs auteurs recommandent des valeurs de  $I_{eau}$  différentes. Cette valeur influence le calcul de la perte d’énergie de la particule et donc le parcours des ions dans la matière. Dans ce chapitre, nous avons analysé l’influence de  $I$  sur le parcours des ions

$^{12}\text{C}$  à deux énergies de 270 MeV/u et 300 MeV/u dans l'eau utilisant l'outil Geant4/Gate. Nous avons constaté qu'une variation en terme de parcours en profondeur des ions peut atteindre 3,5 mm dépendant aussi de l'énergie de la particule incidente. Nous n'avons pas étudié l'influence de ce paramètre sur d'autres milieux équivalent tissus. Malgré les efforts considérables sur l'étude de la conversion de nombre Hounsfield au pouvoir d'arrêt, la composition du corps humain bien hétérogène joue un rôle majeur sur les interactions des particules. Les compositions reportées sont souvent approximatives, ce qui signifie que le calcul de pouvoir d'arrêt ( $dE/dx$ ) et les valeurs de  $I$  correspondantes sont moyennées avec des incertitudes plus importantes que celle de l'eau, de l'ordre de 10 à 15% (ICRU-1984). La précision millimétrique tolérée en hadronthérapie doit être révisée (Andreo 2009). Les incertitudes du calcul du pouvoir d'arrêt des particules ainsi que les incertitudes sur les valeurs du potentiel d'ionisation devraient être inclus dans la précision clinique des plans de traitement.

Pour conclure sur l'étude des paramètres de Geant4, nous avons pu définir les points suivants :

1. Nous ne devons pas utiliser des limites sur la taille de step élevée ( $\geq 1$  mm) avec des valeurs de seuil de production élevées ( $\geq 0.1$  mm) même dans le cas d'une distribution de dose unidimensionnelle. Ces paramètres nous positionnent dans des conditions qui ne respectent pas les hypothèses du simulateur Geant4 sur la section efficace qui est supposée constante tout le long d'un step d'une particule. Ceci peut induire des erreurs  $\geq 2\%$  et une différence sur la dose déposée de l'ordre de 30%.
2. Nous pouvons utiliser des valeurs de seuils élevés ( $\geq 0.1$  mm) avec des limitations sur la taille de step de ( $\leq 0.1$  mm) pour le calcul de profil de dose en 1D. Ces paramètres donnent la bonne position du pic de Bragg par rapport à la référence.
3. Les limites sur la taille de step deviennent sans importance lors de l'utilisation des valeurs de seuil de production très basses ( $\leq 10^{-2}$  mm). Ces paramètres permettent d'avoir une simulation très précise en terme de la distribution spatiale de la dose mais le temps de calcul devient très important. En revanche, nous ne pouvons pas négliger l'importance de ces paramètres pour des applications en micro dosimétrie ou pour le calcul de la distribution de dose spatiale en 3D.
4. Les nouvelles versions de Geant4 (9.2 et 9.3) apportent une meilleure précision sur les tables des sections efficaces. De plus, des nouvelles options concernant la taille de step des particules ont été ajoutées permettant à l'utilisateur de choisir avec plus de flexibilité la stratégie de la simulation afin d'obtenir le meilleur compromis relatif à son étude.

Le meilleur compromis trouvé pour avoir une simulation précise en terme de la distribution de la dose spatiale avec un temps de calcul raisonnable est la combinaison d'un seuil de production de 1 mm avec une limitation sur la taille de step de 0.1 mm. La combinaison de ces paramètres doit être choisie avec précaution selon le domaine d'application. Pour la suite, nous allons discuter des expériences effectuées pour valider nos simulations Geant4 en terme de dépôt d'énergie dans le milieu.



# Chapitre 3

## Mesures expérimentales par films Radiochromiques de la dose physique

Ce chapitre sera divisé en cinq parties :

- Les **centres d'expériences** et les caractéristiques de chacun des centres,
- La **dosimétrie** et les principaux détecteurs utilisés dans le domaine médical pour la mesure de la dose,
- Les **films dosimétriques**
- Les **fantômes et les configurations** utilisées pour effectuer les expériences,
- Les **résultats des mesures expérimentales** obtenus pour les différentes configurations.

Le but essentiel de ce chapitre est de mesurer le dépôt d'énergie dans des milieux homogènes et hétérogènes pour différents types d'irradiation par ions carbones et protons.

### 3.1 Centres d'expériences

Pour mesurer le dépôt d'énergie dans un milieu donné nous avons besoin d'utiliser des détecteurs. Nous avons effectué des mesures de dosimétrie dans plusieurs centres d'expériences afin d'étudier la réponse de nos détecteurs en fonction du type de particules et de l'énergie. Ces centres sont : le GANIL (Grand Accélérateur National d'Ions Lourds - Caen), l'ICPO (Institut Curie - centre de Protonthérapie d'Orsay) et le CAL (Centre Antoine Lacassagne - Nice). Ces trois centres fonctionnent avec des cyclotrons pour accélérer des particules à haute énergie. Les ions produits dans un vide poussé sont accélérés par des champs électriques et guidés par des champs magnétiques afin de délivrer les faisceaux d'ions dans les salles d'expériences. Des tests ainsi que la calibration de nos détecteurs ont été réalisés au préalable avec un faisceau de photons délivré par un accélérateur linéaire d'électrons basé au Centre Léon Bérard (CLB, Lyon). Nous citerons brièvement par la suite les caractéristiques de chacun de ces centres.

#### 3.1.1 Le CLB

Le centre régional de lutte contre le cancer Léon Bérard est un établissement de soins spécialisé en cancérologie. Les expériences en photons ont été menées avec l'accélérateur linéaire Synergy d'Elekta présent au département de radiothérapie depuis 2005 (voir figure 3.1). Nous avons utilisé un faisceau de photons de 6 MV pour effectuer la calibration de nos détecteurs de choix (décrits dans la section 3.4.2). L'énergie moyenne des photons en sortie de la tête d'accélérateur est d'environ 1.35 MeV.

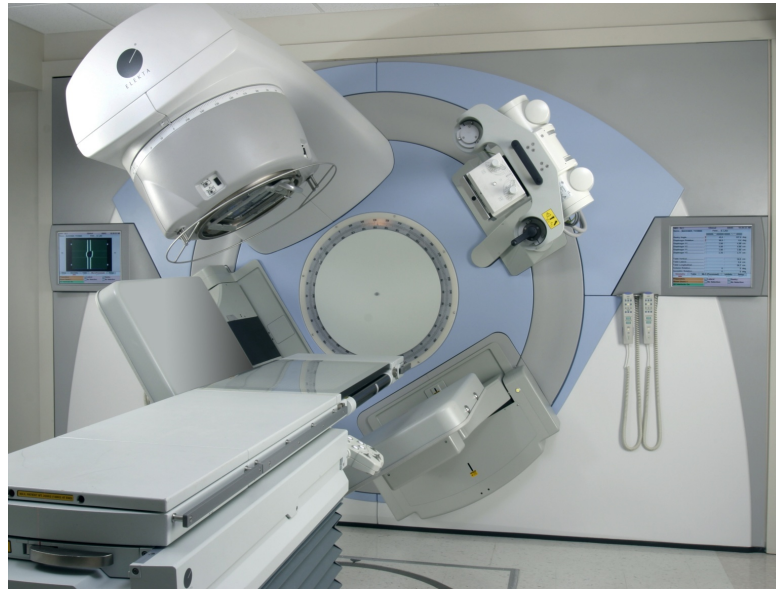


FIG. 3.1 – Accélérateur Linéaire “Linac” d’Elekta - Synergy.

### 3.1.2 Le GANIL

Le GANIL (Grand Accélérateur National d'Ions Lourds) a été créé par deux organismes de recherche associés pour sa construction et son fonctionnement : le CEA et le CNRS/IN2P3 [4]. C'est l'un des plus grands laboratoires au monde disposant de faisceaux d'ions pour la recherche. Il fournit des faisceaux d'ions lourds (du Carbone à l'Uranium) à des énergies allant jusqu'à 95 MeV/u avec une résolution en énergie de  $\Delta E/E = \pm 2 \times 10^{-3}$ .

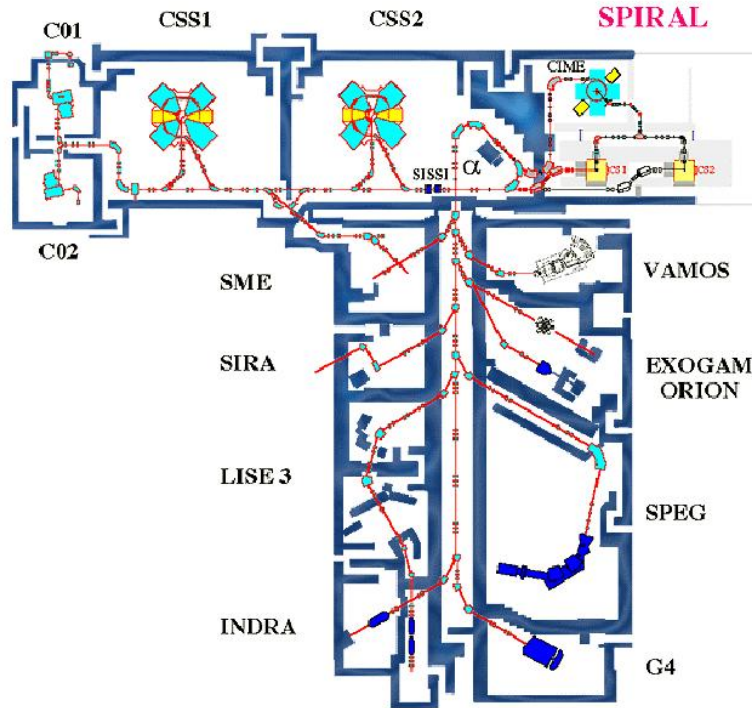


FIG. 3.2 – Schéma des salles d'expériences et des différents accélérateurs au GANIL (extrait de [4]).

#### 3.1.2.1 Salle D1 (SME)

Les faisceaux d'ions multichargés sont produits par une source ECR (Electron Cyclotron Resonance). Ces ions extraits de la source (quelques dizaines de keV) subissent une première accélération par les cyclotrons C01 et C02 appelés aussi injecteurs (voir figure 3.2). Ils sont ensuite injectés dans le premier Cyclotron à Secteurs Séparés ou CSS1 qui va accélérer les ions jusqu'à une énergie de 13.6 MeV/u. Ensuite, les ions sont triés en fonction de leur état de charge et de leur masse et peuvent être envoyés directement dans la salle d'expériences D1 pour constituer la sortie appelée Moyenne Energie (SME). La figure 3.3 montre la ligne IraSME (Irradiation en Sortie Moyenne Energie) destinée aux expériences de la matière condensée et la ligne dite de physique atomique. Les ions avec suffisamment de charges sont envoyés vers le deuxième cyclotron CSS2 qui va permettre de les accélérer à des énergies encore plus élevées pouvant atteindre plusieurs dizaines de MeV/u. Le spectromètre magnétique  $\alpha$  sélectionne l'énergie désirée et le faisceau est conduit vers les salles d'expériences (Figure 3.2). Il s'agit de la ligne IRABAT (Irradiation Basse Température (Figure 3.4)). La figure 3.4 illustre la composition des deux lignes (IRABAT et IraSME). Le dipôle de balayage assure une irradiation homogène. Il est suivi de conduits magnétiques appelés "steerers" pour guider le faisceau. La taille de ce dernier est définie par des fentes et l'intensité est contrôlée par des sondes. Le nombre d'ions par seconde est contrôlé en continu grâce à un détecteur de rayons X (émis par l'impact



du faisceau sur une feuille de zirconium de  $26\mu\text{m}$  à  $45^\circ$ ) et un détecteur d'électrons secondaires constitué d'une feuille de titane de  $1\mu\text{m}$  d'épaisseur entourée de deux feuilles d'aluminium de  $0.6\mu\text{m}$ . La coupelle de Faraday permet ensuite de mesurer l'intensité du faisceau. Le dernier élément de la ligne est le dégradeur en énergie du faisceau permettant de sélectionner l'énergie des ions souhaitée pour l'expérience.

### 3.1.2.2 Caractéristiques de l'irradiation

Nous avons réalisé plusieurs expériences au GANIL avec l'aide du laboratoire CIRIL (Centre Interdisciplinaire de Recherche Ions Lasers).

Nos expériences ont été menées en salle D1 sur la ligne IRABAT décrite dans le paragraphe 3.1.2.1 précédent. Nous avons utilisé des faisceaux d'ions carbone  $^{12}\text{C}$  et  $^{13}\text{C}$  à des énergies de  $95\text{ MeV/u}$  et  $75\text{ MeV/u}$  respectivement (Tableau 3.1), avec un balayage contrôlé de  $5\times 5\text{ cm}^2$  et un débit de fluence de l'ordre de  $5\times 10^6\text{ pps.cm}^{-2}$ . Ce laboratoire a permis à notre équipe de disposer d'un support technique pour le contrôle des faisceaux ainsi que du matériel nécessaire pour toutes les manipulations. Nous avons utilisé un porte-cible avec un moteur pas à pas permettant de placer plusieurs échantillons et de contrôler l'intensité du faisceau sur chacun d'eux. Des mesures de fluence ont été effectuées à deux reprises par le laboratoire CIRIL afin d'estimer l'équivalence fluence/Gray. Une des mesures a été faite à l'aide d'un dosimètre passif appelé CR39. Le CR39, ou détecteur solide de traces nucléaires, permet l'observation de traces créées le long des trajectoires des particules dans le détecteur. Le comptage du nombre de particules détectées est effectué grâce à un microscope optique. Ce comptage est lié à une dose appelée "Df" pour dose flux. L'autre mesure a été effectuée avec une chambre d'ionisation crayon placée devant la fenêtre de sortie de la ligne du faisceau. Cette chambre et la feuille de zirconium sont placées en permanence durant les irradiations pour contrôler le flux. Cette mesure nous a permis d'obtenir une dose appelée "Dc" pour dose à la chambre. Nous avons déduit un rapport moyen, Df/Dc, égal à 0.9. Ce rapport de correspondance entre la valeur du flux et la dose en Gray nous a aidé notamment à communiquer des valeurs de flux compréhensibles pour les techniciens responsables de la ligne de faisceau.

Par ailleurs, une chambre d'ionisation plate PTW 23344 a servi aux mesures de dose absolue pendant les expériences.

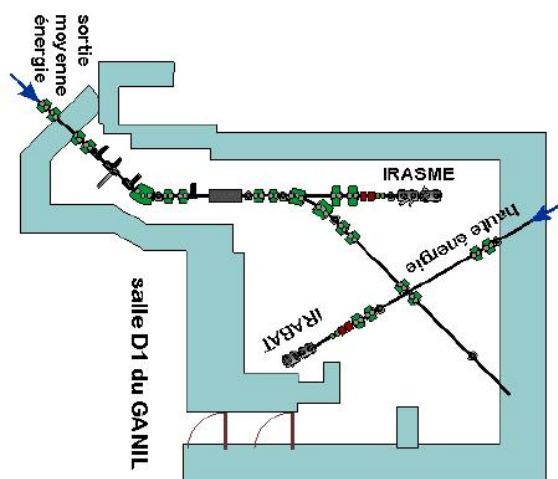


FIG. 3.3 – Schéma de la salle D1 du GANIL (tiré de [4]).

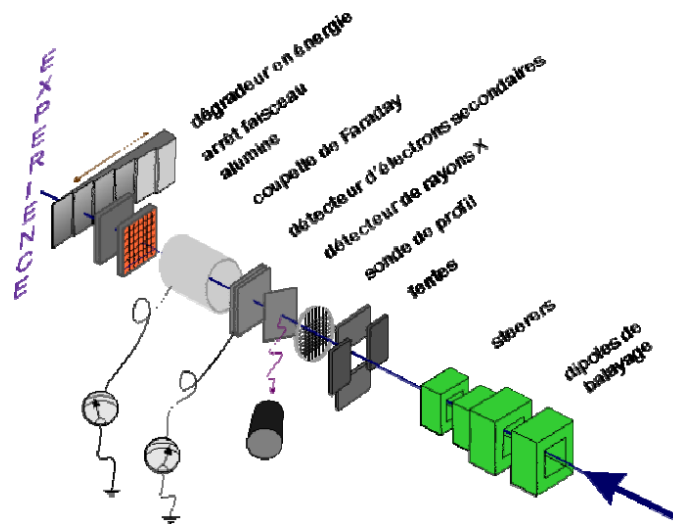


FIG. 3.4 – Schéma du dispositif IRABAT haute énergie au GANIL (tiré de [4]).

### 3.1.3 Le CAL (Medicyc)

Le Centre Antoine Lacassagne (CAL) à Nice est le centre régional de lutte contre le cancer de Nice. Il dispose de plusieurs technologies de traitement : la radiothérapie externe à l'aide des accélérateurs linéaires d'électrons, la curiethérapie, la radiothérapie stéréotaxique (CyberKnife) et la protonthérapie à l'aide du cyclotron médical (Medicyc). Le Centre Antoine Lacassagne a été le premier établissement français autorisé à utiliser un cyclotron à des fins thérapeutiques [99]. Le cyclotron Medicyc est capable de produire des protons mais aussi des neutrons de haute énergie (activité non exploitée actuellement, Figure 3.5). De plus, il permet la production du fluor 18 nécessaire à la synthèse du 18-FDG (FluoroDéoxyGlucose), traceur de la Tomographie par Emission de Positons (TEP). Ce cyclotron à usage médical a été développé en collaboration avec l'IN2P3 (Institut National de Physique Nucléaire et de Physique de Particules) et le CERN (Organisation Européenne pour la Recherche Nucléaire). Medicyc permet d'accélérer des protons jusqu'à une énergie

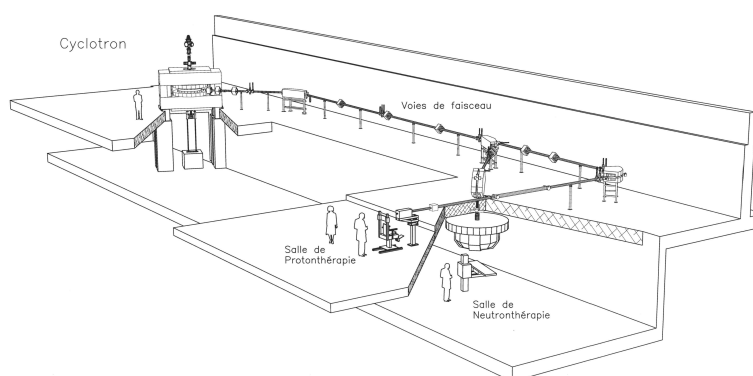


FIG. 3.5 – Schéma de l'installation du cyclotron biomédical à Nice "Medicyc".

de 65 MeV. La salle de traitement possède un faisceau horizontal fixe. Le faisceau de protons à la sortie de ligne a une distribution gaussienne en énergie de  $62 \pm 0.3$  MeV. Du fait de la faible énergie, l'activité clinique est limitée au traitement des lésions oculaires (environ 250 patients par an).

### 3.1.4 L'ICPO

L'Institut Curie centre de Protonthérapie d'Orsay regroupe une dizaine d'équipes de recherche associées au CNRS, à l'INSERM et à l'université Pierre et Marie Curie. Ce centre installé dans la région parisienne possède un cyclotron permettant de produire des protons de haute énergie ( $E = 201$  MeV). Il dispose de 2 salles de traitement équipées chacune d'un faisceau horizontal fixe limitant les indications cliniques. Comme le Centre Antoine Lacassagne, le centre de Proton d'Orsay traite les cancers de l'oeil (mélanomes de la choroïde : environ 250 patients/an) mais aussi les cancers de la base du crâne (environ 100 patients/an). L'énergie du faisceau est distribuée selon un profil gaussien avec une énergie moyenne de 201 MeV et une résolution en énergie de  $\Delta E/E = 5 \times 10^{-3}$  (FWHM = 1.005 MeV) [5]. Nous avons effectué nos mesures dans la salle appelée Y1 (schématisée par la figure 3.6). La diffusion passive des protons est assurée par trois éléments principaux installés dans salle de l'accélérateur séparée de celle du traitement. Une roue d'aluminium en rotation (RMW) étale le spectre d'énergie du faisceau principal pour couvrir la totalité de la tumeur en profondeur. Un filtre binaire (BF) représenté par un ensemble de couches de plomb et de polycarbonate de différentes épaisseurs permet de changer le parcours des ions afin d'ajuster la position du pic de Bragg en profondeur. Le faisceau va ensuite pénétrer dans un set d'éléments diffuseurs (0.4 mm de feuille de plomb diffuseur (S)) pour étaler le faisceau en latéral. Enfin, après le passage par un certain nombre de collimateurs et des chambres moniteurs (MC) installés dans la salle de traitement, le faisceau est

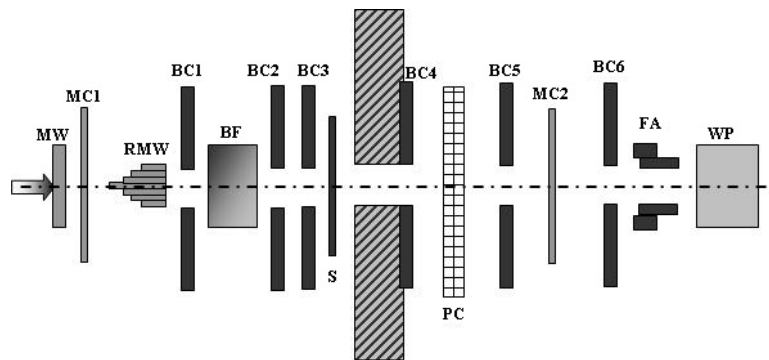


FIG. 3.6 – Schéma de la sortie du faisceau du cyclotron à l'ICPO Orsay présenté par [5]. De gauche à droite, le faisceau passe à travers une première chambre moniteur (MC1) avant d'arriver à la roue d'aluminium en rotation (RMW). Le parcours des ions est modifié à l'aide des filtres binaires (BF). Un autre élément diffuseur (S) est installé devant le faisceau avant d'atteindre le contrôle des deux chambre moniteurs (PC et MC2). Finalement, l'ouverture finale (FA) avant d'arriver à la cible (WP), schéma tiré de [5].

collimaté avant d'atteindre la cible (patient ou cuve à eau). Le diamètre de l'ouverture finale (FA) peut varier entre 40 et 120 mm.

Le centre s'est engagé récemment dans une rénovation qui consiste à changer le cyclotron et à l'installation d'un bras isocentrique (gantry). Cette rénovation va permettre d'élargir les indications de traitement (de 250 patients/an à 800 patients/an) à l'horizon 2010.

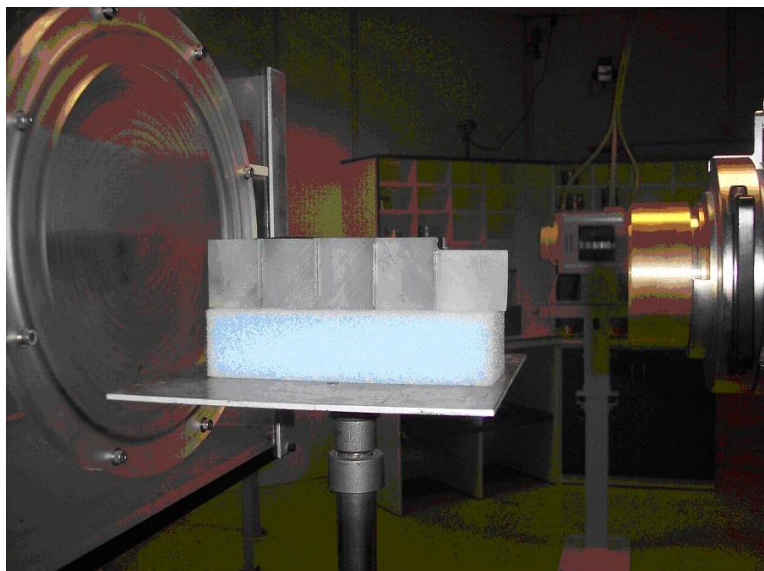


FIG. 3.7 – Figure de la ligne de sortie du faisceau CPO.

### 3.1.5 Synthèse

Le tableau 3.1 résume les différents centres nous ayant permis d'effectuer notre étude, avec les énergies et particules correspondantes. La figure 3.8 montre les profils de rendement en profondeur des différentes énergies et particules utilisées dans cette étude. L'axe des ordonnées est normalisé par rapport à la valeur maximale. Une présentation géogra-

TAB. 3.1 – Récapitulatif des centres et faisceaux utilisés

| Centre     | GANIL                             | ICPO    | CAL     | CLB     |
|------------|-----------------------------------|---------|---------|---------|
| Particules | $^{13}\text{C}$ - $^{12}\text{C}$ | protons | protons | photons |
| Energies   | 75 MeV/u - 95 MeV/u               | 201 MeV | 65 MeV  | 6 MV    |

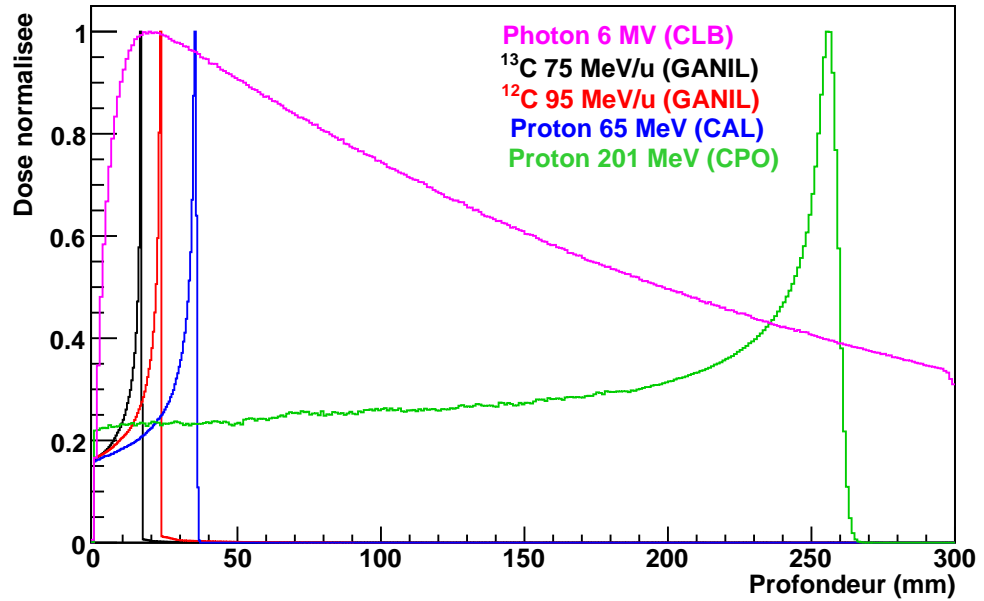


FIG. 3.8 – Profils des rendements en profondeur des énergies utilisées pour nos expériences.

phique des différents centres en France est montré sur la figure 3.9.

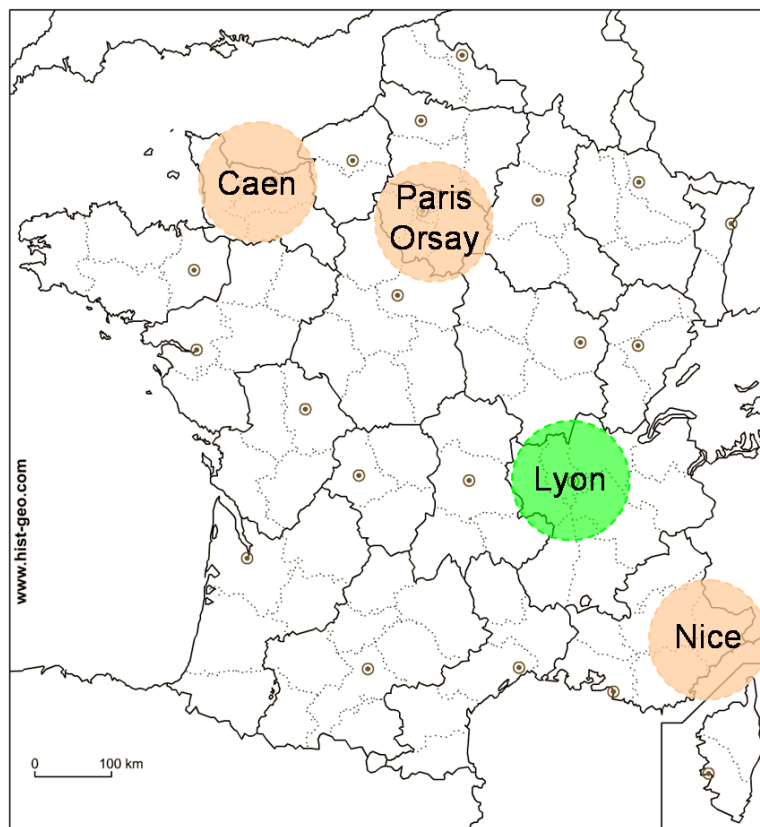


FIG. 3.9 – Représentation géographique des centres en France. En cercle rose les lieux des centres d'expériences protons (Orsay et Nice) et carbonés (Caen) et en cercle vert le lieu du centre de lutte contre le cancer Léon Bérard (Lyon). Dans cette dernière région sera basé le futur centre national d'hadronthérapie "ETOILE" (Lyon) (extrait de [6]).

## 3.2 Dosimétrie

### 3.2.1 Définition de la dose absorbée

Lorsqu'une particule ionisante traverse un milieu de volume  $V$  et de masse  $m$ , une certaine quantité d'énergie va être déposée dans ce milieu. La dose absorbée est définie comme l'énergie déposée (Joules) par unité de masse (Kilogrammes). L'unité utilisée est le "Gray" ( $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ ) [91]. La dose provenant du grec "Dosis", action de donner, s'exprime ainsi de la manière suivante :

$$D[\text{Gy}] = 1.6 \times 10^{-9} \times \frac{dE}{dx} [\text{keV}/\mu\text{m}] \times F[\text{cm}^{-2}] \times \frac{1}{\rho} [\text{cm}^3/\text{g}] \quad (3.1)$$

où  $F$  est la fluence, c'est à dire, le nombre des particules primaires traversant une unité de surface donnée,  $dE/dx$  est la perte d'énergie par unité de longueur et  $\rho$  est la densité du milieu absorbant. Le calcul de la dose en radiothérapie par photons et par ions lourds est différent. En effet, pour ces derniers nous devons prendre en considération la production des fragments dont les charges sont différentes, ce qui complique le calcul de l'énergie déposée dans le patient. Nous allons essayer par la suite de quantifier la dose totale (particules primaires, secondaires et fragments) pour les ions lourds (protons et carbones).

### 3.2.2 Détecteurs

Les techniques d'irradiation utilisant les photons, électrons, protons et ions lourds nécessitent une bonne connaissance de la distribution spatiale de la dose dans le patient. Les chambres d'ionisation sont les dosimètres de référence dans le domaine médical [91]. Tout service doit posséder au moins une chambre de "référence" étalonnée (dans l'air ou dans l'eau) avec un faisceau  $^{60}\text{Co}$  ou de photons de haute énergie (6 MV ou 25 MV) [100] au LNHB (Laboratoire National Henri Becquerel) qui est le Laboratoire National de Métrologie (LNM) français.

Lors du passage d'une particule ionisante dans la zone sensible du détecteur, constituée de gaz, cette particule va ioniser ou exciter les atomes du gaz. Une différence de potentiel entre deux électrodes va permettre aux électrons ionisés de migrer vers la cathode. La réponse du détecteur est donc proportionnelle à la quantité d'électrons d'ionisation produite dans la zone sensible par cette particule. La collection des charges permet de calculer la quantité d'énergie déposée dans le détecteur ; cette énergie est ensuite corrélée à la dose absorbée. Dans notre étude, les chambres d'ionisation sont considérées aussi comme dosimètres de référence [101]. En revanche ces détecteurs ont l'inconvénient de perturber le faisceau primaire à cause de leur géométrie. Pour cette raison nous avons utilisé d'autres détecteurs pour mesurer la dose relative.

Pour la vérification de la dose administrée dans un milieu, plusieurs détecteurs peuvent être utilisés. Ces détecteurs, tels que les détecteurs thermo-luminescents et les films dosimétriques, doivent satisfaire les critères suivants pour pouvoir être utilisés dans le domaine médical [102, 103] :

- l'exactitude, définie comme étant la capacité d'un dosimètre à mesurer correctement la dose. C'est le critère le plus important pour un détecteur. Ce critère peut être limité par les erreurs stochastiques et les erreurs systématiques. Les erreurs stochastiques peuvent être minimisées par la multiplication de nombre de mesures, tandis que les erreurs systématiques peuvent être dues à une erreur de positionnement du détecteur par exemple,
- la précision de mesure, définie comme la reproductibilité des mesures effectuées sous les mêmes conditions,
- la réponse du détecteur en fonction de la dose, définie par la courbe de sensibilité (ou courbe d'étalonnage),
- la gamme de mesure définissant la limite de détection maximale et minimale du détecteur,
- la dépendance en énergie et en qualité de rayonnement. En général, un détecteur idéal ne doit pas être dépendant de la qualité du faisceau d'irradiation. Cette dé-

pendance peut être due à l'irradiation des matériaux de densité massique et composition chimique différentes, qui modifient la qualité du faisceau le long du parcours des particules.

- la résolution spatiale d'un détecteur, qualité majeure et rare pour les détecteurs utilisés actuellement en radiothérapie. La résolution spatiale influence la mesure de dose dans des zones de fort gradient (comme la pénombre pour un faisceau de photon ou la zone du maximum du pic de Bragg).

Nous allons regarder par la suite les caractéristiques de trois détecteurs : films dosimétriques, radiographiques et radiochromiques et les gels dosimétriques. Les films sont très utilisés dans le domaine médical, autant pour la dosimétrie relative que pour le contrôle de qualité. L'effet de l'irradiation pour les films dosimétriques est mesuré en terme de densité optique (DO) à l'aide d'un densitomètre (ou scanner). La densité optique est définie par :

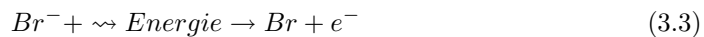
$$DO = \log_{10} \frac{I_0}{I} \quad (3.2)$$

Avec  $I_0$  l'intensité de lumière émise par la source du scanner et  $I$  l'intensité lumineuse transmise à travers le film scanner. L'avantage des films pour la dosimétrie clinique est principalement la résolution spatiale élevée permettant notamment de contrôler la dose dans des zones à fort gradient (Ex : contrôle de qualité en radiothérapie par intensité modulé "IMRT").

### 3.3 Films et gels dosimétriques

#### 3.3.1 Films radiographiques

Les films radiographiques sont constitués des grains microscopiques (0.5 à 3 microns de diamètre) de bromure d'argent (AgBr) répandus sur une couche de gélatine [104]. Ces films doivent être utilisés et traités avec beaucoup de soin (chambre noire), un procédé chimique appelé développement est nécessaire afin de révéler la réponse de ces films. Le développement nécessite l'utilisation de plusieurs produits chimiques (révélateur, fixateur, lavage) [105]. En effet, suite à une irradiation, la particule incidente transfère de l'énergie aux grains AgBr qui va se traduire par la libération d'un électron :



Ces électrons libérés vont se rassembler sur une région sensible du cristal AgBr et vont compléter les couches électroniques des ions  $Ag^+$  chargés positivement pour former au final l'atome Ag. Ces atomes Ag vont former l'image latente.



Cette image latente va devenir visible suite au processus de développement constitué de 4 phases.

1. Immersion de l'émulsion irradiée dans un bain révélateur qui permet de réduire le nombre des ions  $Ag^+$  en atomes d'Ag qui vont participer à l'image latente,
2. Arrêt de l'action du révélateur,
3. Fixation nécessaire pour éliminer le bromure d'argent non transformé,
4. Bain de lavage composé d'eau, permet d'éliminer les atomes d'Ag restant dans le gélatine.

Ces détecteurs présentent quelques inconvénients. Tout d'abord, leur gamme de mesure de la dose (du 0.1 cGy à 200 cGy) est limitée pour certains types de films radiographiques. L'inconvénient majeur des films radiographiques est dû à la présence d'atomes métalliques non équivalent tissus. Un autre inconvénient est la procédure de développement expliquée ci-dessus. D'autre part, la relation de la dose en fonction de la densité optique n'est linéaire que dans une zone très étroite qui dépend du type d'émulsion utilisée. La réponse de ces films dépend fortement de l'énergie des photons [106]. De plus, la



réponse des films est surestimée avec la profondeur et la taille de champ d'irradiation [107], en raison de l'augmentation des diffusions Compton à basses énergies.

Ce type de film est très utilisé en radiothérapie pour réaliser le contrôle de la géométrie et de la qualité du faisceau d'irradiation des appareils de traitement en 2-D (correspondance entre faisceau lumineux et le faisceau réel, contrôle de l'homogénéité des champs d'irradiation...). Ils sont aussi très pratiques pour la dosimétrie en particulier dans les régions où le gradient de dose est important (dose à l'entrée, à l'interface de deux milieux, IMRT...) [108].

Il existe plusieurs types de films radiographiques, en particulier les X-Omat V (XV) et les EDR2 de Kodak. Les films EDR2 (Extended Dose Range 2), présentent quelques avantages par rapport aux XV notamment en terme de la gamme de mesure qui peut aller jusqu'à 700 cGy. Ils sont également moins sensibles aux photons de basses énergies par rapport aux XV. Cette amélioration de la réponse des films est due à la réduction du nombre de grains d'argent dans le film et, par conséquence, à la réduction de l'absorption photoélectrique des photons de basses énergies. Certaines études ont montré des différences <4% de la réponse des films pour la mesure de dose à différentes profondeurs et avec différentes tailles de champ [109, 110].

Dans notre cas, les caractéristiques de ces films pour des irradiations avec des ions lourds n'est pas très satisfaisante, d'une part à cause de la saturation rapide à faible dose (2 Gy) et d'autre part à cause du développement des films après irradiation et de leur manipulation délicate. Malgré ces inconvénients, certains auteurs ont essayé de trouver une solution pour leur utilisation en hadronthérapie [111, 112]. Ils ont développé un modèle de calcul de la réponse des films radiographiques en tenant compte de la densité massique élevée des grains de bromure d'argent. Les irradiations sont en revanche toujours limitées à de faibles doses dans la limite de tolérance des films.

### 3.3.2 Films radiochromiques

Les films radiochromiques sont des films translucides qui révèlent une couleur bleue après une irradiation. Suite à l'irradiation, les cristaux de diacétylène (monomères) constituant le film se polymérisent en chaîne ce qui donne la couleur bleue du film irradié [113]. En effet, il a été montré [114] que suite à une irradiation, les cristaux de diacétylène monomère (a) identique à ceux qui constituent les films radiochromiques, se polymérisent en une structure de polymère butatriène (b). Cette chaîne de polymères continue à se propager en passant en un état intermédiaire de réarrangement de structure (c), avant de finir par une structure acétylène (d) avec un carbène (atome carbone avec deux électrons non-liés) attaché à la fin de chacune des chaînes polymères (voir figure 3.10). Il a été

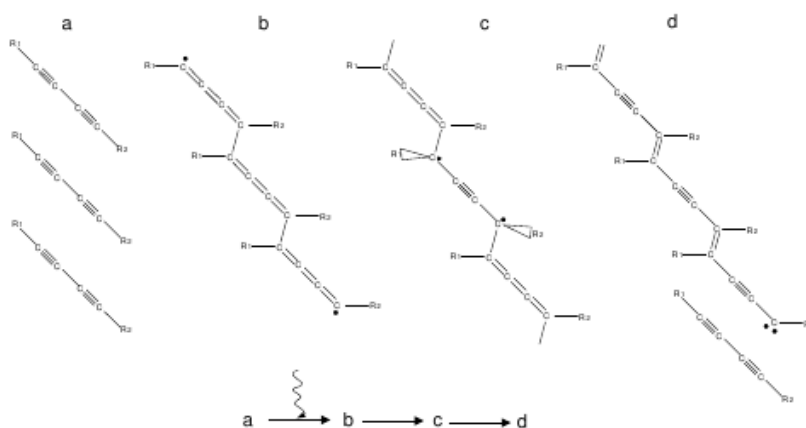


FIG. 3.10 – Structure d'un diacétylène monomère (a), après irradiation, se polymérise en butatriène (b) ; état intermédiaire de réarrangement (c) et enfin structure de polymère acétylène (d), (extrait de [7]).

montré aussi que la phase de transition butatriène-acétylène prend  $\sim 4$  heures à 100 K. Ce qui explique qu'à 23°C (soit 296 K) la phase de transition est beaucoup plus lente. Ils présentent néanmoins plusieurs avantages notamment en terme de résolution spatiale qui est  $> 1$  pixel/ $\mu\text{m}$ . La gamme de mesure de la dose de ces films peut aller de quelques Grays à quelques kilo-Grays. Ils sont peu sensibles à la lumière du jour ce qui permet une facilité de manipulation et de préparation. Ils peuvent être coupés, immergés dans la cuve à eau pour le contrôle de qualité en radiothérapie par exemple et n'ont pas besoin de développement. La courbe de sensibilité représente une fonction linéaire jusqu'à une dose de  $\sim 100$  Gy et une fonction logarithmique pour les doses plus élevées. Cette sensibilité est dépendante du scanner utilisé pour la lecture des films. La courbe de réponse des films sera étudiée plus loin (4. Modèle de prédiction de la densité optique).

### 3.3.3 Gels dosimétriques

Bien que dans cette étude nous nous focalisons principalement sur les films dosimétriques, il est important de mentionner que d'autres instruments peuvent être utilisées pour la dosimétrie en clinique. Les gels dosimétriques sont des dosimètres 3D. Ils présentent une bonne résolution spatiale (2 mm), mais la réponse des gels de polymères dépend de l'exposition à la lumière et de la température du gel pendant la lecture. De plus, ils nécessitent une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pour la lecture, ce qui rend leur utilisation délicate [115].

### 3.3.4 Résumé des avantages et inconvénients des différents détecteurs

Les principaux avantages et inconvénients des détecteurs décrits dans ce paragraphe sont répertoriés dans le tableau 3.2 suivant.

TAB. 3.2 – Principales caractéristiques des détecteurs cités.

| Détecteurs            | Résolution spatiale | Equivalence tissus | Linéarité de la réponse | Lecture immédiate |
|-----------------------|---------------------|--------------------|-------------------------|-------------------|
| Films radiographiques | ✓                   | ×                  | ×                       | ×                 |
| Films radiochromiques | ✓                   | ✓                  | ✓                       | ×                 |
| Gels dosimétriques    | ✓                   | ✓                  | ✓                       | ×                 |

Cette liste complète sans être exhaustive, montre qu'aucun des dosimètres existants n'est parfait et que chacun présente un certain nombre d'inconvénients. Nous avons choisi de travailler avec les films radiochromiques pour :

- leur facilité d'utilisation,
- leur gamme de dose
- et leur équivalence tissus qui est l'avantage majeur par rapport aux films radiographiques utilisés en clinique.

Plusieurs types de films radiochromiques existent sur le marché. Dans le tableau 3.3, nous allons citer les caractéristiques de certains types des films utilisés à l'heure actuelle. Notons, que ces films sont récents relativement aux films radiographiques et que des améliorations sont encore en cours. Dans le tableau 3.3, nous allons regarder trois caractéristiques de différents types de films radiochromiques : la structure des films, l'épaisseur de leur couche sensible et la gamme de mesure.

TAB. 3.3 – Principales caractéristiques des différents types de films radiochromiques.

| Nom du film     | Structure  | Epaisseur couche active | Gamme de mesure |
|-----------------|------------|-------------------------|-----------------|
| <b>HD-810</b>   | monocouche | $6.5\mu\text{m}$        | 10 Gy - 400 Gy  |
| <b>HS</b>       | monocouche | $40\mu\text{m}$         | 0.5 Gy - 40 Gy  |
| <b>MD-55-v2</b> | bicouche   | $2\times 16\mu\text{m}$ | 2 Gy - 100 Gy   |
| <b>EBT</b>      | bicouche   | $30\mu\text{m}$         | 1 cGy - 800 cGy |

## 3.4 Caractéristiques et études sur les différents modèles des films radiochromiques

### 3.4.1 Etat de l'art

Les films radiochromiques ont été étudiés par plusieurs auteurs dans le cadre de l'utilisation médicale. Ici nous allons présenter quelques travaux effectués sur ce type de films. Cette partie va être divisée en deux selon le type d'irradiation : la première va concerner les études effectuées en radiothérapie conventionnelle (photons et électrons) et la seconde celles en hadronthérapie (essentiellement protons et carbonés).

#### 3.4.1.1 Radiothérapie conventionnelle

Depuis quelques dizaines d'années, les films radiochromiques sont devenus un sujet d'intérêt pour plusieurs scientifiques surtout dans le domaine médical. Des sujets divers ont fait l'objet d'études effectuées sur des types de films différents. Nous pouvons dégager deux problématiques. La première est de connaître le comportement de ces détecteurs sous faisceaux de photons en terme d'uniformité, linéarité et reproductibilité. La deuxième est d'étudier la méthode d'analyse de ces comportements en terme de densité optique et de source de lumière recommandée.

La première problématique a été étudiée par Zhu et al [116] en 1997 pour les films de type MD-55. Les auteurs ont montré que malgré la mauvaise uniformité des films MD-55 qui peut atteindre 15% de variation en densité optique, ces derniers peuvent atteindre une précision de  $\pm 2\%$  à des doses de 20 Gy avec une résolution spatiale de 0.25 mm. Zhu et al ont conclu que ces films présentent un potentiel dans la dosimétrie 2D en curiethérapie, chirurgie et d'autres applications à doses élevées en radiothérapie. D'autres études ont été effectuées par Buston, Cheung et al [117, 118, 119, 102] utilisant les films type EBT essentiellement mais aussi les MD-55. Une des études sur les films EBT concernait la mesure de la pénombre d'un faisceau de photon de haute énergie [117]. Dans cette même étude, Cheung et al ont comparé les films radiochromiques et les films radiographiques. Ils ont montré que les films radiographiques offrent une mesure avec une résolution spatiale assez importante, mais peuvent être influencés par le fait qu'ils sont dépendants en énergie, et cela peut induire une surestimation de la dose surtout dans les zones de pénombre. Les films kodak EDR2 ont amélioré légèrement la dépendance en énergie. Les auteurs ont conclu que les films EBT "Gafchromiques" offrent les deux avantages, haute résolution et indépendance en énergie (moins de 10% entre 50 kV et 6 MV), ce qui lui permet d'être un détecteur efficace pour la mesure de pénombre.

Un autre travail a été effectué par Martisikova et al [120] sur une étude quantitative et systématique des effets qui peuvent influencer la mesure de la densité optique nette de films Gafchromic EBT. Les auteurs ont d'abord étudié l'influence de la taille de la zone d'intérêt sélectionnée sur l'incertitude de la mesure. La conclusion était que l'influence est presque négligeable sur l'incertitude totale de la mesure ( $\sim 1,9\%$  au lieu de 1,6%). Ils ont montré aussi que la réponse des films est indépendante de la taille du film. En revanche, Fuss et al [121] et Martisikova et al ont déduit que la réponse des films continue à évoluer même 15 jours après l'irradiation.

Le deuxième problématique concernant les méthodes de calcul de la densité optique des films et le scanner utilisé a été discutée par Reinstein et al [122, 123, 124]. Les auteurs ont décrit une méthode de calcul de la courbe de réponse des films MD-55-2 pour différentes sources de lumière (He-Ne Laser, un scanner lumière blanche et deux LED à lumière rouge filtrée) en se basant sur la connaissance (mesure) du spectre d'absorption des films Gafchromiques. Ces films présentent une version améliorée des films MD-55 [125]. Ils ont montrés que la linéarité de la réponse et de la sensibilité dépendent fortement du spectre de lumière utilisé par le scanner. Ils ont aussi montré, que l'utilisation des sources de lumière rouge LED avec un filtre sur une longueur d'onde de 671 nm (proche du pic majeur d'absorption) peut induire une sensibilité maximale quatre fois plus importante qu'un laser He-Ne (632.8 nm). D'autres études sur le type de scanner à utiliser ont été effectuées par Devic et al [126, 127, 128]. En 2004, ils ont effectué une étude de comparaison des

courbes de sensibilité et l'incertitude sur l'estimation de la dose en utilisant sept scanners différents et deux types de films HS et XR-T. Les auteurs ont montré que pour obtenir une densité optique nette de 0.5, il faut irradier un film de type HS avec un faisceau de photons de 6 MV à 6 Gy si la lecture est faite avec le scanner Victoreen qui est dédié pour les films radiochromiques alors qu'il faut autour de 30 Gy si la lecture est effectuée avec un scanner clinique Vidar VXR-16. Dans une autre étude, en 2005 [127], Devic et al ont étudié plus précisément la mesure avec un scanner plat "flat-bed" et ont introduit un protocole de mesure pour les films types HS et EBT irradiés avec un faisceau de photons 6 MV. Il en résulte une incertitude de l'ordre de 2% sur la dose utilisant un scanner AGFA Arcus II pour une dose délivrée  $\geq 0.4$  Gy pour les films EBT et  $\geq 5$  Gy pour les HS. Dans la dernière étude publiée en 2009 [128], Devic et al ont modifié le protocole de dosimétrie pour les films EBT utilisant un scanner Epson Expression 1680 flat-bed. Les auteurs ont exploité les trois domaines de spectre de lumière RVB dans le but d'étendre la gamme de dose. En optimisant cette gamme de dose pour chacune des couleurs RVB nous obtenons un système plus précis  $< 1.5\%$  : en utilisant la lumière rouge dans une gamme de dose entre 0 et 4 Gy, dans la zone du vert entre 4 et 50 Gy et dans le bleu pour des doses  $> 50$  Gy.

### 3.4.1.2 Hadronthérapie

Ces films sont aussi le sujet de quelques études en hadronthérapie pour des applications dosimétriques et de contrôle de qualité. La plupart des études a essentiellement porté sur des irradiations en protons et peu en carbone. Du fait que les ions carbonés et protons présentent des interactions différentes de celles des photons, l'étude de ces films va dépendre de plusieurs facteurs. Un des facteurs majeurs est le transfert d'énergie linéique des particules (TEL).

#### Protons

**Nichiporov et al 1995** ont évalué les propriétés dosimétriques des détecteurs à base d'alanine et des films radiochromiques pour des irradiations en protons [129]. Le but de cette étude était l'intercomparaison des résultats de l'Institute of Theoretical and Experimental Physics (ITEP) et le National Institute of Standards and Technology (NIST) en terme de mesure de la dose par films radiochromiques. Ils ont utilisé les films de type DM-1260 dans le cadre de mesure de dose dans les zones de fort gradient. Les auteurs ont montré que les films sont moins sensibles lorsqu'on les place parallèlement au faisceau et conseillent l'utilisation des films en position perpendiculaire au faisceau d'irradiation. Une calibration des films a été effectuée dans le laboratoire NIST avec un faisceau de  $^{60}\text{Co}$ . Pour étudier la dépendance en TEL, les films ont été placés dans un fantôme en plastique à une angle de  $10^\circ$  et irradiés avec un faisceau de proton de 175 MeV à l'ITEP. Les densités optiques sont ensuite converties en dose absolue utilisant la calibration effectuée au laboratoire NIST. Des différences de 2.5% en dose ont été observées.

**Stanislav Vatnitsky 1996** a mesuré les profils de dose en profondeur et latéraux pour des faisceaux de protons à des énergies de 100-250 MeV à l'aide de films radiochromiques MD-55 [130]. Ces films ont été analysés à l'aide du système RIT 113. Les résultats ont été comparés aux mesures effectuées avec une chambre d'ionisation plate. Ces films sont moins sensibles dans la zone située derrière le pic de Bragg qu'il soit modulé ou non. Néanmoins, la variation en profondeur à 80-50% derrière le maximum du pic de Bragg entre la mesure de film et la chambre d'ionisation n'est que de 0.1-0.2 mm pour les faisceaux utilisés. Les profils latéraux ont été comparés avec les films radiographiques Kodak XV-2 et présentent un très bon accord. Pour obtenir une uniformité de  $\pm 2\%$ , les films doivent être scannés avec une résolution de  $85 \mu\text{m}$ . Lors d'une comparaison d'un profil de pic de Bragg pour un faisceau de proton mono-énergétique de 100 MeV, il a trouvé que le rapport pic/plateau est inférieur pour les mesures par films que celles obtenues avec une chambre d'ionisation. En revanche, cette différence de  $\pm 3\%$  reste tolérable, une tolérance

qui a été rapporté par d'autres études [125]. Il a conclu que ces films MD-55, avec quelques limitations, sont de bons détecteurs dosimétriques pour un faisceau simple de protons et pour la vérification de la dose en multi-champs.

**Piermattei et al 2000** ont effectué une étude de dosimétrie pour un faisceau de proton basse énergie au moyen de nouveau film radiochromique MD-55-v2 [131]. La densité optique des films a été obtenue à l'aide du microdensitomètre 100 PeC (Photoelectron corporation) avec une longueur d'onde de 665 nm. Les films ont été irradiés avec un faisceau de proton de 26.7 MeV à Catane en Italie (INFN-LNS). Les auteurs ont trouvé que ces films sous-estiment de 40% la dose absolue déposée vers le maximum du pic de Bragg. D'après Piermattei et al, ceci est probablement dû à la variation de la sensibilité des films avec le transfert d'énergie linéique. En revanche, la position du pic de Bragg est en bon accord avec la mesure de la chambre d'ionisation.

### Ions Carbone

**Buenfil et al 2002** ont étudié la possibilité d'utiliser les films radiochromiques comme dosimètres pour les particules chargées à basses énergies [132]. Ils ont étudié deux types de films HD-810 et MD-55-1. Ils ont réalisé leur étude utilisant des faisceaux de protons avec des énergies inférieures à 4.5 MeV, des faisceaux  $^4\text{He}$  à des énergies inférieures à 7.5 MeV et des ions carbone de 10 et 14 MeV. Les doses d'irradiation variaient de 3 à  $20 \times 10^3 \text{Gy}$ . Les irradiations ont eu lieu au Mexique (l'accélérateur du laboratoire IF-UNAM). Deux méthodes pour scanner les films ont été utilisées : soit le spectrophotomètre où le changement de la densité optique en fonction de la dose est obtenu directement, soit avec le scanner Microtek ScanMaker E3 flatbed (lumière blanche) pour lequel la réponse des films est obtenue avec la formule suivante :

$$R = \log(NG_0/NG) \quad (3.5)$$

où R étant la réponse du film, NG représente le niveau de gris du film irradié et  $NG_0$  le niveau de gris d'un film non-irradié. Le comportement des films est identique pour les deux méthodes à la différence que les niveaux de gris du scanner saturent plus vite que celles du spectrophotomètre malgré une meilleure résolution spatiale. Buenfil et al ont observé que la sensibilité des films dépend fortement de la particule incidente et de l'énergie. Cette dépendance est plus grande à des basses énergies. Cette dépendance a été également observée par plusieurs auteurs (Vatnisky et al, Parasad et Bloch et Piermattei et al) qui ont utilisé des faisceaux de protons.

**Martisikova et al 2008** ont étudié les propriétés des films radiochromiques type EBT pour l'utilisation en routine clinique sous faisceau d'ions carbone [133]. Ils ont d'abord étudié les incertitudes de ces films utilisant un faisceau de photons 6 MV. Ensuite, les auteurs ont regardé le comportement de ces films après irradiation par ions  $^{12}\text{C}$  à une énergie de 250 MeV/u au GSI. Les films ont été analysés à l'aide d'un scanner plat EPSON Expression 10000XL. Avec les irradiations en photons, Martisikova et al ont étudié plusieurs paramètres : la diffusion de la lumière du scanner, l'évolution de la densité optique en fonction du temps, la dépendance en température etc... Avec les irradiations par ions carbone ils ont pu comparer les premières mesures entre des films EBT et une chambre d'ionisation. Ils ont observé un effet de saturation dans la région du pic de Bragg. D'après les auteurs, cette saturation s'accorde avec les théories sur la structure de la trace qui prédit une ionisation importante autour de la trace d'ions carbone [134, 135, 136].

TAB. 3.4 – Récapitulatif des publications étudiant les différents films radiochromiques en radiothérapie par photons

| Auteurs                       | Type de films    | Sujet d'étude   |
|-------------------------------|------------------|---|
| Zhu et al 1996                | MD-55            | uniformité et précision en dose   |
| McLaughlin et al 1996         | MD-55 et DM-1260 | dépendance de la réponse en fonction de la température et l'humidité                      |
| Reinstien et al 1997          | MD-55-2          | calcul de la réponse pour différentes sources de lumière de scanner                       |
| Devic et al 2004-2005 et 2009 | HS, XR-T et EBT  | incertitude sur la réponse en fonction de sept différents scanners et protocole de mesure |
| Fiandra et al 2006            | EBT              | diffusion de la lumière due à un scanner flatbed  |
| Cheung, Buston et al 2006     | MD-55 et EBT     | mesure de la pénombre   |
| Martiskova et al 2008         | EBT              | influence de la taille du ROI sur l'incertitude de la mesure                              |

TAB. 3.5 – Récapitulatif des publications étudiant les différents films radiochromiques en radiothérapie par ions carbonés (c) et protons (p)

| Auteurs                            | Types de films  | Sujet d'étude  |
|------------------------------------|-----------------|--|
| Nichiprov et al 1995-1997-1998 (p) | DM-1260         | calibration et intercomparaison de la mesure de la dose entre deux laboratoires NIST et ITEP |
| Stanislav Vatnitsky 1996 (p)       | MD-55           | mesure des profils et utilité des films pour les irradiations multichamps en protons         |
| Piermattei et al 2000 (p)          | MD-55-2         | étude de dosimétrie pour un faisceau de proton basse énergie                                 |
| Buenfil et al 2002 (p+c)           | HD-810 et MD-55 | dosimétrie et dépendance de la sensibilité en fonction du type de particule d'irradiation    |
| Martiskova et al 2008 (c)          | EBT             | propriétés des films pour l'hadrons : densité optique, dépendance en température etc...      |
| Frisson et al 2009 (c)             | MD-55-v2        | calcul de la densité optique des films pour le contrôle qualité en hadronthérapie            |

### 3.4.2 Films MD 55-v2

Pour effectuer nos mesures dosimétriques, nous avons utilisé les films radiochromiques MD-55-v2 (International Specialty products (ISP), Wayne, NJ, batch # P0234MDV2). En effet, la résolution des films est de  $\sim 1$  pixel par  $\mu\text{m}$ . Les films MD-55-v2 utilisés dans ce travail ont une épaisseur de  $310 \mu\text{m}$ , avec deux couches sensibles de  $16 \mu\text{m}$  chacune, constituées des microcristaux diacétylène monomérique sur un support de polyester (Figure 3.11). Les films irradiés présentent deux pics d'absorption centrés à  $614 \text{ nm}$  et  $674 \text{ nm}$  [118]. La figure 3.13 montre la densité optique en fonction de la longueur d'onde pour un film irradié à plusieurs doses. Cette courbe a été obtenue par des mesures d'absorbance à l'aide d'un scanner Ultra-Violet dont dispose le LIM (Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux) à Paris. La figure 3.13 montrent la variation de l'absorbance pour des films irradiés à une dose de  $10 \text{ Gy}$  à l'entrée. Les trois spectres correspondent aux trois films qui ont été placés à des profondeurs différentes dans le fantôme : à l'entrée, à  $10 \text{ mm}$  et à  $15 \text{ mm}$ . Ces pics sont situés dans la région du spectre lumineux qui correspond au rouge. C'est pourquoi les films irradiés ont une couleur bleue (Figure 3.12). L'absorption augmente avec la dose et par conséquent le film apparaît d'un bleu de plus en plus intense (Figure 3.13). La figure 3.12 montre le changement de couleur des films en fonction de la dose.

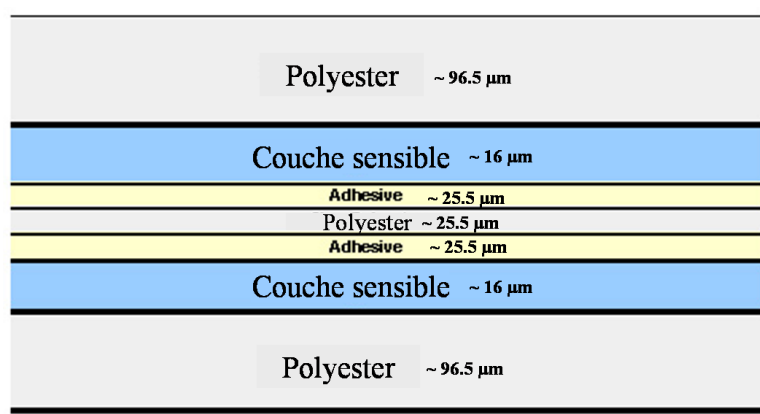


FIG. 3.11 – Compositions d'un film radiochromiques MD-55-v2.

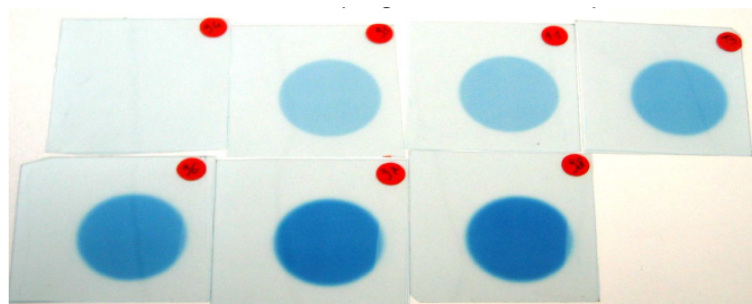


FIG. 3.12 – Irradiation des films radiochromiques MD-55 sous un faisceau de proton  $65 \text{ MeV}$  au Centre de proton thérapie Antoine Lacassagne. Nous avons augmenté la dose d'irradiation de manière croissante d'un film à un autre pour observer le changement de densité optique.



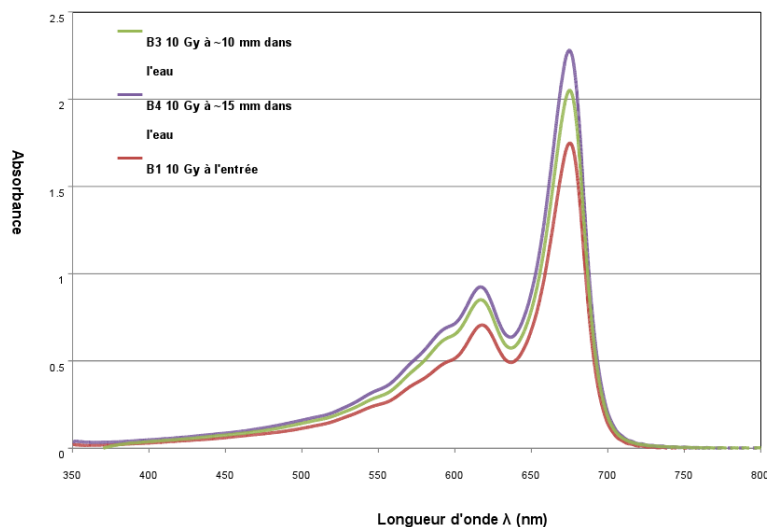


FIG. 3.13 – Courbe de sensibilité des films radiochromiques MD-55-v2 irradiés à une dose de 10 Gy à l’entrée avec un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 95 MeV/u au GANIL.

### 3.4.3 Le Vidar VXR-16

Avant toute analyse, nous avons établi la courbe de calibration des films, déterminant la relation entre le noircissement du film (ou densité optique) et la dose reçue. La lecture de ces films est effectuée 4 jours après les irradiations avec un Vidar VXR-16 DosimetryPRO Film Digitizer (Vidar Corporation, Hendron, Virginia) au centre régional Léon Bérard (Lyon - France). Ce scanner (voir figure 3.14) à lumière blanche a un spectre d’émission entre 250 nm et 750 nm délivré par une lampe fluorescente [137, 106]. La résolution utilisée est de 285 dpi (dot per inch ou point par pouce) ce qui correspond à  $89\ \mu\text{m}$  par pixel. Le Vidar VXR-16 utilise une profondeur des couleurs de 16 bpp (bits par pixel). Cette unité est utilisé pour décrire le nombre de bits utilisés pour représenter la couleur d’un pixel dans une image. Pour effectuer la calibration du scanner, nous disposons d’une échelle de densité appelé “step wedge” constitué de 32 échelons de densité différentes et présenter comme un film. Ce film est ensuite numérisé à l’aide du logiciel Omnipro IMRT (Scanditronix Wellhofer - IBA) pour obtenir une gamme de densité optique de 0.06 à 3.75. Ces valeurs sont obtenues à l’aide du convertisseur analogique-numérique (A/N) et qui correspondent aux valeurs 1568 et 63972 respectivement. Finalement, nous obtenons une courbe de densité optique en fonction des valeurs A/N qui sera la courbe de calibration du scanner.

Une fois le scanner étalonné, nous pouvons maintenant effectuer la courbe de calibration des films. Nous avons tout d’abord effectué des mesures de la dose absolue à l’aide de la chambre d’ionisation dans les conditions de référence (à 100 cm de la source de photons de l’accélérateur dont une épaisseur de d’équivalent eau pour assurer l’équilibre électronique). Les films sont ensuite irradiés dans les même conditions. Ces films ont été posés sur un support transparent et scannés en utilisant le logiciel Omnipro IMRT. Nous avons sélectionné une zone d’intérêt au centre du film. Le logiciel calcule une densité optique moyenne dans cette zone et la valeur de la dose lui est associée. Nous obtenons ainsi une courbe représentant la relation entre la densité optique et la dose reçue. La densité optique a été mesurée avec une précision de 5% [103] qui représente une estimation de l’ensemble des erreurs dues à l’irradiation et l’analyse avec le scanner. Les figures 3.16 et 3.15 nous montrent deux schémas du logiciel Omnipro qui servent à l’analyse des films.

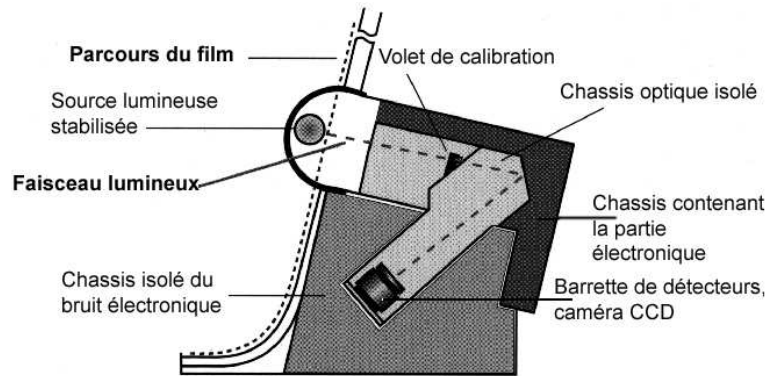


FIG. 3.14 – Schéma de principe du scanner VIDAR VXR-16.

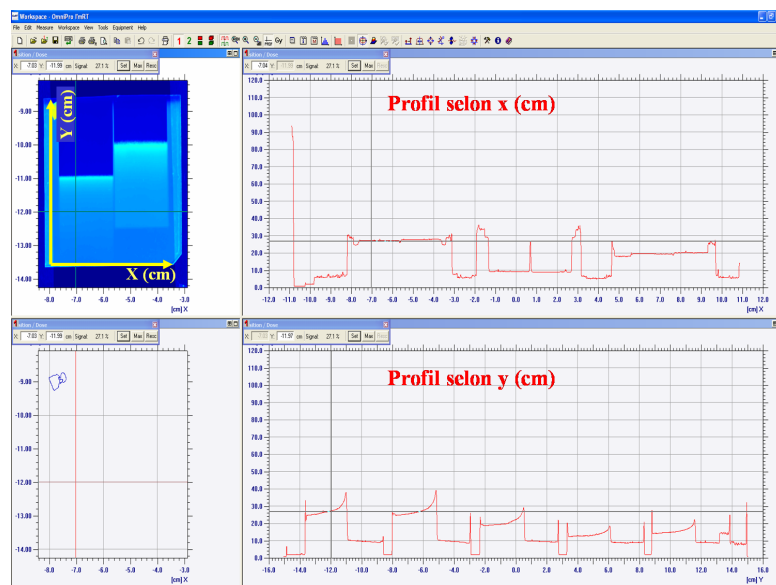


FIG. 3.15 – Résultats d'une analyse avec le logiciel Omnipro IMRT. Nous montrons l'exemple d'un film (en haut à gauche) qui contient le profil de pic de Bragg sur l'axe y (en bas à droite). Le profil selon l'axe x est montré en haut à droite.

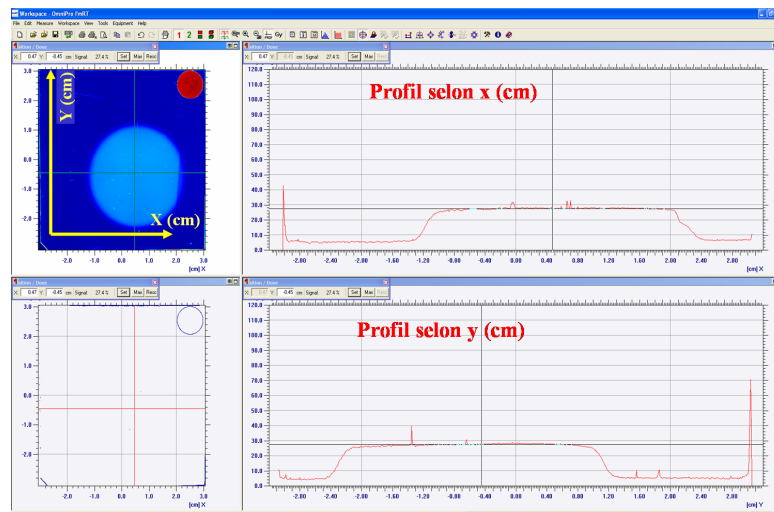


FIG. 3.16 – Analyse de la forme du faisceau du Centre Antoine Lacassagne à Nice (en haut à gauche) avec le logiciel Omnipro IMRT.

## 3.5 Matériaux et configurations des expériences

### 3.5.1 Matériaux absorbants

Pour pouvoir mesurer la différence de dépôt d'énergie en profondeur, nous avons besoin d'absorber ou de dégrader l'énergie du faisceau d'irradiation pour reproduire ce qui se passe dans le corps humain lors d'un traitement. Le choix des types de matériaux absorbants est une tâche qui nécessite beaucoup d'attention. Il est très important de connaître précisément la composition chimique et la densité massique de ces matériaux. Le but des premières expériences était d'utiliser des matériaux qui s'approchent de la densité massique des tissus. Nous avons utilisé trois matériaux différents :

- Le polypropylène ou PP (proche tissus mous) de densité massique,  $d = 0.92 \text{ g/cm}^3$  et de composition chimique  $\text{C}_3\text{H}_6$
- Le polystyrène expansé (matériau proche poumon en inspiration) de densité massique,  $d = 0.05 \text{ g/cm}^3$  et de composition chimique  $\text{C}_8\text{H}_8$
- Le polytetrafluoroéthylène ou PTFE appelé aussi Teflon (matériau proche os) de densité massique,  $d = 2.07 \text{ g/cm}^3$  et de composition chimique  $\text{CF}_2$

Les matériaux décrits ci-dessus présentent quelques difficultés de manipulation. En effet, les plaques de PTFE de 1 mm d'épaisseur n'étaient pas parfaitement planes et présentaient une légère courbure. De ce fait, nous avons été amenés à compresser les fantômes de manière à ne pas avoir une couche d'air entre les différentes plaques et les films. Par conséquent, lors de la compression, les épaisseurs des couches sensibles et celles des plaques de polystyrène expansé sont modifiées, et nous pouvons donc difficilement reproduire exactement leurs épaisseurs avec les simulations.

Nous avons ensuite utilisé d'autres matériaux plus stables en terme de géométrie mieux définie et de densités massiques et de composition chimique équivalent tissu. Ceci est très important pour un calcul plus correct de la dose, et par conséquent des simulations plus fiables. Les dernières irradiations des films ont été réalisées en présence des absorbants suivants :

- PMMA (équivalent tissus mous) de densité massique,  $d = 1.18 \text{ g/cm}^3$ , et de composition chimique  $(\text{C}_5\text{O}_2\text{H}_8)_n$
- Matériau équivalent poumon (Lung - ISP) de densité massique,  $d = 0.225 \text{ g/cm}^3$ , et de composition chimique donnée par [96]
- Matériau équivalent os (Cortical Bone - ISP) de densité massique,  $d = 2.2 \text{ g/cm}^3$ , et de composition chimique donnée par [96]

De plus, nous avons effectué une vérification de la densité massique de tous les matériaux utilisés. Leur masse a été mesurée à l'aide d'une microbalance piézoélectrique possédant une précision de  $\pm 0.001 \text{ g}$ . Un pied à coulisse nous a permis de mesurer les tailles des matériaux avec une précision de  $\pm 0.02 \text{ mm}$ .

Ces matériaux ont été choisis pour leurs propriétés radiologique et physique (densité massique) différentes. Les films ont été placés entre les blocs de matériaux absorbants afin de reconstituer un rendement en profondeur, c'est à dire une distribution de la dose en fonction de l'épaisseur. L'assemblage de plusieurs matériaux avec l'insertion des films va être appelé *fantôme* par la suite.

Nous avons testé deux configurations (voir section 3.5.2) pour réaliser ces expériences.

### 3.5.2 Configurations

Deux configurations ont été mises en place pour étudier le dépôt de dose en profondeur. Ces deux configurations vont être décrites dans les paragraphes suivants en présentant les avantages et les inconvénients de chacune (voir tableau 3.6).

**Configuration en tranches :** plusieurs études de mesure de dose ont été effectuées par la manière classique que nous avons appelée configuration en tranche [138, 136]. Celle-ci consiste en l'utilisation des blocs cubiques de matériaux (ou fantômes). Ces fantômes peuvent être soit homogènes, c'est à dire en utilisant un seul type de matériau pour obtenir le profil de rendement en profondeur, soit hétérogène avec plusieurs types de matériaux

différents (équivalent os et/ou équivalent poumon). La configuration en tranches consiste à glisser les films derrière des matériaux absorbants afin d'enregistrer la dose déposée après chaque bloc de matériau (voir figure 3.17). Les films ont été coupés en plusieurs morceaux

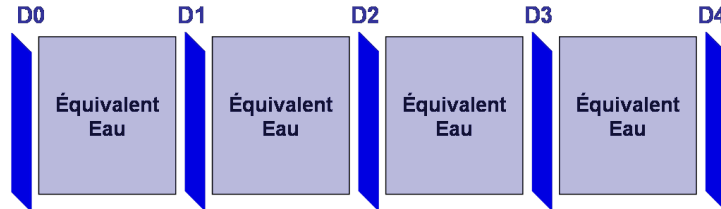


FIG. 3.17 – Illustration de la configuration en tranche avec l'insertion des films entre les fantômes cubiques.

de  $50 \times 50 \times 50 \text{ mm}^3$ . Les matériaux utilisés dans cette configuration ont des dimensions assez fines de  $40 \times 40 \times 1 \text{ mm}^3$ . Cette méthode nous permet d'avoir plusieurs points de mesure à des positions connues (résolution de 1 mm en profondeur) le long du profil de pic de Bragg. Cette méthode utilisée auparavant par Parodi et al [138] présente l'avantage de mesurer la dose à un endroit précis et surtout de faire l'étalonnage avec la chambre d'ionisation plate PTW 23344 utilisée au GANIL. La chambre d'ionisation nous permettra dans ce cas là de vérifier la position du maximum du pic de Bragg. De plus, nous pouvons utiliser cette configuration pour vérifier l'homogénéité du champ d'irradiation dans le film. En revanche, en utilisant cette méthode il est difficile d'obtenir le maximum de pic de Bragg à cause de la très faible résolution par rapport à la longueur du pic de Bragg. La figure 3.19 présente une comparaison, entre la simulation et la mesure, de la densité optique en fonction de la profondeur d'une irradiation d'un fantôme homogène de PMMA avec insertion des films à des profondeurs différentes. Ces fantômes ont été irradiés avec un faisceau d'ions carbone  $^{13}\text{C}$  à 75 MeV/u à deux doses de 5 et 20 Gy. La configuration en tranches a été exploitée lors de nos premiers tests au GANIL pour des irradiations en carbone et au CAL pour les irradiations en protons basse énergie (voir chapitre 2). Lors de la première expérience au GANIL avec un faisceau d'ions carbone  $^{13}\text{C}$  à 75 MeV/u, qui a eu lieu en mai 2007, soixante trois films ont été irradiés dont 38 pour les fantômes homogènes et 24 pour les fantômes hétérogènes.

**Configuration en triangle :** pour nous affranchir du problème de résolution en profondeur, nous avons décidé de tester une configuration différente. Cette configuration consiste à placer un bloc de PMMA en forme de triangle devant un film radiochromique de  $60 \times 60 \times 60 \text{ mm}^3$  (figure 3.18). Ainsi l'angle de triangle permet de retrécir ( $\alpha > 45^\circ$ ) ou étendre ( $\alpha < 45^\circ$ ) la courbe de Bragg, alors qu'un angle de  $45^\circ$  conserve la taille de pic de Bragg, l'ensemble du rendement en profondeur est alors visible sur un seul film. Les irradiations en protons au ICPO ont été faites avec un triangle de  $45^\circ$  ( $50 \text{ mm} \times 50 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}$ ) et les irradiations en carbone au GANIL avec un triangle de  $35^\circ$  ( $20 \text{ mm} \times 40 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}$ ). Pour les irradiations carbone nous avons appliqué un facteur de correction pour la position du pic de Bragg. Ce facteur correctif est de  $\tan \alpha = 0.7$ . Cette méthode nous permet d'avoir un pic de Bragg total. Les deux avantages majeurs de cette configuration sont :

- la résolution de 1 pixel/ $\mu\text{m}$  en profondeur,
- l'utilisation d'un seul film pour obtenir un pic de Bragg entier, donc l'économie en nombre de films utilisés et la mesure du maximum du pic de Bragg.

La figure 3.21 montre les résultats d'un film irradié avec la configuration triangle, à une dose de 60 Gy délivrée par un faisceau d'ions carbone  $^{12}\text{C}$  à 95 MeV/u. De même, nous avons pu utiliser cette configuration pour irradier des fantômes hétérogènes. Pour faire ceci, les films ont été intercalés derrière le bloc triangulaire en PMMA et entre les blocs équivalent poumon et équivalent os, de  $50 \times 50 \times 5 \text{ mm}^3$  et  $50 \times 50 \times 10 \text{ mm}^3$  respectivement. De cette manière, nous avons pu obtenir trois pics de Bragg complets sur trois films différents.

TAB. 3.6 – Avantages et inconvénients des configurations utilisées.

| Configurations | Avantages                                | Inconvénients                      |
|----------------|--|------------------------------------|
| Tranches       | Calibration avec la chambre d'ionisation | Résolution faible, plusieurs films |
| Triangles      | Résolution élevée, Un seul film          | pas de calibration possible        |

Les fantômes hétérogènes vont nous permettre d'étudier les effets des hétérogénéités sur le dépôt de dose le long de parcours des ions.

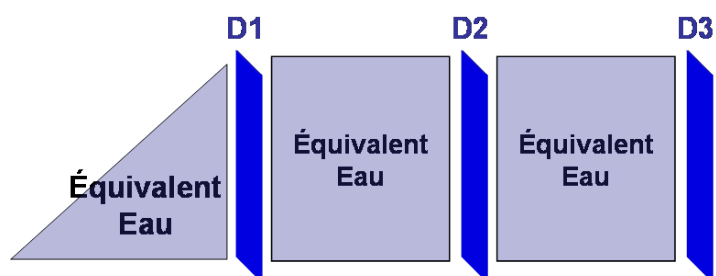


FIG. 3.18 – Illustration de la configuration en triangle avec l'insertion des films entre chacun des fantômes.

Nous avons adopté cette configuration pour les irradiations en carbone (GANIL) ou en proton (ICPO).

## 3.6 Résultats

Dans cette partie, nous présentons quelques exemples des données obtenues suite aux différentes irradiations. Pour chacune des configurations, en tranches et en triangle, nous allons montrer les résultats bruts pour des fantômes homogènes et hétérogènes.

### 3.6.1 Configuration en tranches

Nous avons effectué nos premiers tests de dépôt de dose en profondeur au GANIL à Caen et au CAL à Nice. Les premiers résultats ont été obtenus en utilisant la première configuration en tranche au GANIL avec un faisceau de  $^{13}\text{C}$  à 75 MeV/u et ensuite la même expérience a été réalisée à Nice avec un faisceau de proton de 65 MeV. La figure 3.19 montre les profils de pic de Bragg pour deux irradiations effectuées au GANIL par un faisceau  $^{13}\text{C}$  d'énergie 75 MeV/u. Ce profil est exprimé en densité optique en fonction de la profondeur. La dose d'irradiation est de 10 Gy délivrée à un fantôme homogène en tranche (PP : en bleu) et un fantôme hétérogène qui contient des plaques de PP et des plaques de PTFE (courbe en rouge). La figure 3.20 montre les mesures effectuées à CAL à Nice avec un faisceau de protons de 65 MeV. La dose d'irradiation est de 30 Gy délivrée dans un fantôme homogène constitué de plusieurs plaques de PP.

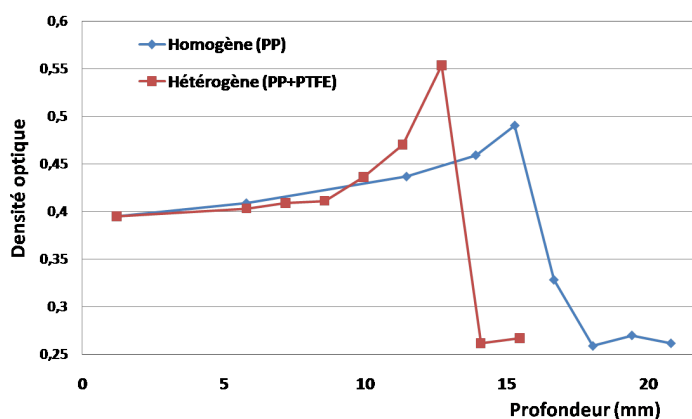


FIG. 3.19 – Rendement en profondeur issu de l'irradiation par un faisceau de  $^{13}\text{C}$  de 75 MeV/u, d'un fantôme homogène en tranche (PP : en bleu) et d'un fantôme hétérogène (PP (6 tranches  $\times$  1 mm) + PTFE (4 tranches  $\times$  1 mm) + PP (6 tranches  $\times$  1 mm) : en rouge) . La dose d'irradiation est de 10 Gy.

### 3.6.2 Configuration en triangle

Nous avons remarqué la difficulté d'obtenir le maximum du pic de Bragg avec la configuration en tranche. C'est ainsi que nous avons décidé de tester la configuration en triangle. Nous avons effectué des tests utilisant la configuration en triangle au GANIL avec un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 95 MeV/u et au ICPO avec plusieurs énergies de protons, 56.1 MeV, 96.8 MeV et 153.4 MeV. La figure 3.21 montre la densité optique en fonction de la profondeur d'un film radiochromique irradié à 60 Gy au GANIL. Les barres d'erreurs indiquent la précision de mesures. La figure 3.22 montre la densité optique en fonction de la profondeur pour un film irradié derrière un bloc triangle de 45° de PMMA au ICPO à Orsay avec une énergie de 56 MeV.

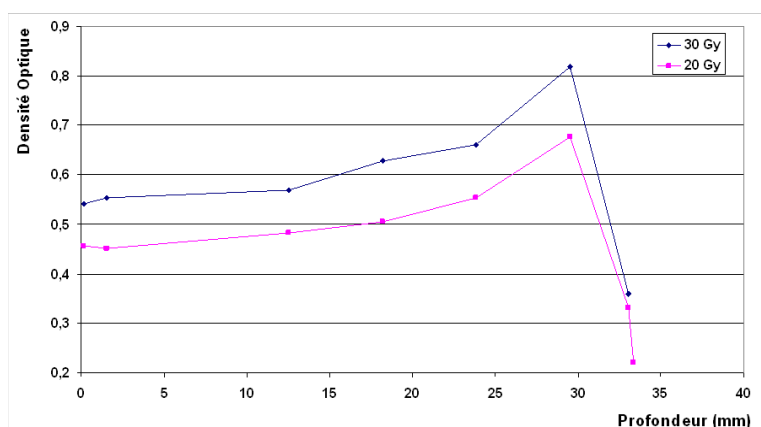


FIG. 3.20 – Rendement en profondeur issu des irradiations par un faisceau de protons de 65 MeV, d'un fantôme homogène en tranches (PP). Les doses des irradiations sont 20 et 30 Gy.

TAB. 3.7 – Résumé des irradiations effectuées en proton et carbone.

| Date           | configuration         | Faisceau                          | Nombre de films |
|----------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Mai 2007       | tranches              | $^{13}\text{C}$ - 75 MeV/u        | 63              |
| Septembre 2007 | tranches et triangles | $^{13}\text{C}$ - 75 MeV/u        | 160             |
| Mars 2008      | tranches et triangles | $^{12}\text{C}$ - 95 MeV/u        | 120             |
| Juillet 2008   | tranches              | protons - 62 MeV                  | 34              |
| Septembre 2008 | triangles             | $^{12}\text{C}$ - 95 MeV/u        | 120             |
| Avril 2009     | triangles             | protons - 56.1, 96.8 et 153.4 MeV | 28              |

### 3.7 Discussion et conclusions

Ce chapitre nous a permis d'établir plusieurs conclusions importantes pour la suite de notre étude. Tout d'abord, nous avons testé à plusieurs reprises la configuration en tranche et nous avons rencontré des difficultés pour obtenir le maximum du pic de Bragg. Nous avons donc décidé d'utiliser cette configuration dans le cas où un étalonnage des films avec la chambre d'ionisation est nécessaire. Ainsi, nous avons adopté la configuration en triangle pour la mesure du dépôt de dose en profondeur. Cette configuration présente plusieurs avantages, d'une part l'économie sur le nombre de films utilisés et d'autre part la possibilité d'obtenir un profil de pic de Bragg entier en utilisant un seul film et donc avec une résolution très fine (1 pixel/ $\mu\text{m}$ ). Le tableau 3.7 résume les expériences effectuées avec les configurations utilisées et le nombre de films que nous avons utilisé durant chacune des irradiations.

Nous avons constaté que les films radiochromiques présentent un potentiel non négligeable pour l'utilisation en hadronthérapie. Plusieurs auteurs ont publié des travaux concernant le comportement des films en radiothérapie conventionnelle et très récemment leur utilité en thérapie par ions carbone et proton. Certaines études ont montré leur importance pour le contrôle qualité des faisceaux d'irradiation et d'autres pour la dosimétrie in vivo. En général, ces films présentent une forte dépendance de la longueur d'onde de la lumière avec le scanner utilisé. Certains auteurs ont étudié cette dépendance et ont conclu qu'un scanner dont la longueur d'onde est proche du pic maximal du spectre d'absorption de ces films donne la meilleure sensibilité pour la réponse de films [122].

Enfin, peu d'études ont été réalisées sur ces films dans le cas de la dosimétrie en hadronthérapie. Les études citées dans 3.4.1.2 ont montré que ces films présentent une



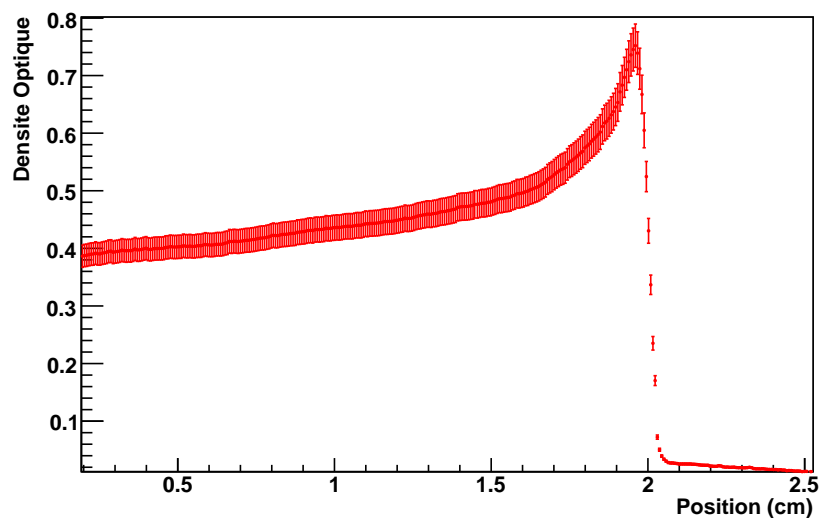


FIG. 3.21 – Densité optique mesurée en fonction de la profondeur d’un film radiochromique irradié à 60 Gy par faisceau  $^{12}\text{C}$  de 95 MeV/u et placé derrière un triangle en PMMA. Les barres d’erreurs indiquent la précision des mesures.

dépendance au TEL des particules d’irradiation [133, 131]. Dans le chapitre qui suit, nous allons comparer les mesures présentées dans ce chapitre avec les résultats des simulations Gate/Geant4 pour les différentes irradiations expérimentales que nous avons réalisées. Ceci va nous permettre de vérifier et quantifier ce que les auteurs ont montré sur la saturation des films en carbone et en proton et de proposer le premier modèle qui prend en compte cette dépendance.

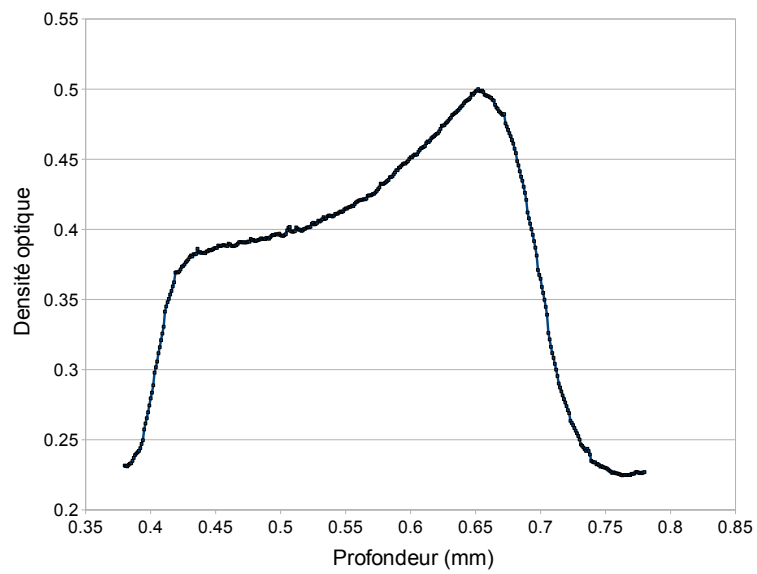


FIG. 3.22 – Densité optique mesurée en fonction de la profondeur d'un film radiochromique irradié à 10 Gy par faisceau de protons de 56 MeV au CPO d'Orsay et placé derrière un triangle en PMMA.



# Calcul de la réponse des films radiochromiques par simulation Monte Carlo

## 4.1 Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié les simulations Monte Carlo et les films radiochromiques et nous avons présenté quelques données expérimentales. Nous allons maintenant comparer les résultats obtenus par les expériences avec les simulations. Cette comparaison est nécessaire pour la validation du dépôt d'énergie en radiothérapie.

Deux difficultés s'opposent à cette comparaison. La première concerne la mesure de la dose et donc le détecteur approprié pour la mesure. En effet, en raison de la densité d'ionisation élevée autour de la trace d'un ion, les films, comme bien d'autres détecteurs, saturent et la mesure du signal de sortie est biaisée. La deuxième difficulté concerne les modèles contenus dans la simulation. En réalité, à cause de la fragmentation du faisceau d'ions en hadronthérapie, la mesure du dépôt d'énergie doit prendre en compte les différents fragments nucléaires produits par la particule incidente [27]. A présent, les simulations présentent un manque de données concernant les processus de fragmentation. Ceci induit des difficultés pour obtenir une réponse correcte par les détecteurs comme les films. De plus, la réponse des films en photons n'est pas une fonction linéaire avec la dose. En hadronthérapie, plusieurs auteurs ont observé une sous-estimation de la réponse des films surtout dans la région proche du maximum de pic de Bragg [131, 139]. De ce fait, l'utilisation des films devient non justifiable pour la dosimétrie et le contrôle qualité, si nous nous prenons pas en compte les effets et le propre fonctionnement des films. Nous allons donc étudier le fonctionnement des films radiochromiques en photons. Nous proposons ensuite un modèle de prédiction de la réponse pour les ions carbone et proton en prenant en compte l'effet de saturation des films dû probablement à la densité d'ionisation élevée autour de la trace des ions.

Dans cette étude, nous avons utilisé les simulations Monte Carlo afin de reproduire le dépôt d'énergie des ions dans les films. Ces simulations ont été effectuées à l'aide du logiciel GATE basé sur Geant4 version 4.9.1 patch 02 [8].

Les conditions expérimentales de chacune des irradiations ont été prises en compte par nos simulations. L'insertion des films radiochromiques dans les simulations a été effectuée de deux manières. La première a consisté à simuler exactement la géométrie couche par couche du film avec la composition chimique et la densité correspondante à chacune des couches, sachant que le film est composé de 7 couches. La deuxième était de simuler une densité moyenne de  $d = 1.295 \text{ g.cm}^{-3}$  [103]. Dans les deux cas nous avons observé peu de différences en terme d'énergie déposée. Pour faciliter la simulation nous avons donc utilisé la deuxième méthode pour la suite de l'étude, c'est à dire la densité massique et la

composition chimique moyenne du film.

En revanche, en ce qui concerne l'insertion des fantômes dans les simulations, cette dernière est fastidieuse si nous créons la géométrie tranche par tranche dans notre code et est sujet à beaucoup d'erreurs en terme de positionnement ( $x,y,z$ ). Pour y remédier, nous avons créé un script permettant de construire automatiquement tout fantôme contenant les films et les tranches avec les bonnes positions correspondantes. Ce script n'est pas utile dans le cas d'une configuration en triangle grâce à la géométrie simple et le nombre de films insérés.

En ce qui concerne les paramètres utilisés pour nos simulations, la valeur du seuil de production (cut) doit être équivalente ou plus petite que la résolution spatiale des films radiochromiques ( $1\mu\text{m}$ ). Cette valeur correspond à une énergie de 320 eV dans du PMMA. Pour le reste des paramètres, nous avons utilisé les valeurs recommandées de la dernière version de Geant4 (voir chapitre 2).

Maintenant que nous avons fixé les paramètres de nos simulations et créé la géométrie correspondant à chacune des expériences, nous allons comparer la densité optique mesurée avec la densité optique calculée par la simulation. Ce chapitre sera divisé en quatre parties :

- L'état de l'art sur les modèles de calcul de la densité optique des films dosimétriques,
- La comparaison entre les simulations Geant4 et les données obtenues dans le chapitre précédent,
- Le calcul de la densité optique selon notre modèle pour des particules à faible et haut TEL,
- Les résultats de l'application du modèle sur :
  - Les irradiations des films avec un faisceau de photons (CLB) et la comparaison des résultats avec les modèles existants,
  - Les irradiations des films avec un faisceau de carbones (GANIL),
  - Les irradiations des films avec un faisceau de protons (CAL et ICPO).

## 4.2 Etat de l'art

A l'heure actuelle, la réponse des détecteurs est bien connue pour les irradiations en photon. Cette réponse est considérée comme une fonction simple de la dose. En revanche, pour les faisceaux d'ions, la réponse des films devient un sujet complexe à traiter. Cette réponse va dépendre fortement de la structure de la trace d'ions, de l'énergie et du type de particules en question. A l'échelle microscopique, pour une même dose délivrée au film, la quantité d'énergie déposée par unité de volume est bien plus faible pour les photons que pour les ions. En effet, l'ionisation locale et la distribution de la dose sont plus concentrées autour de la trace de la particule lors d'une irradiation par des ions lourds, alors qu'elles sont réparties d'une manière plus uniforme pour une irradiation en photons (voir illustration figure 4.1).

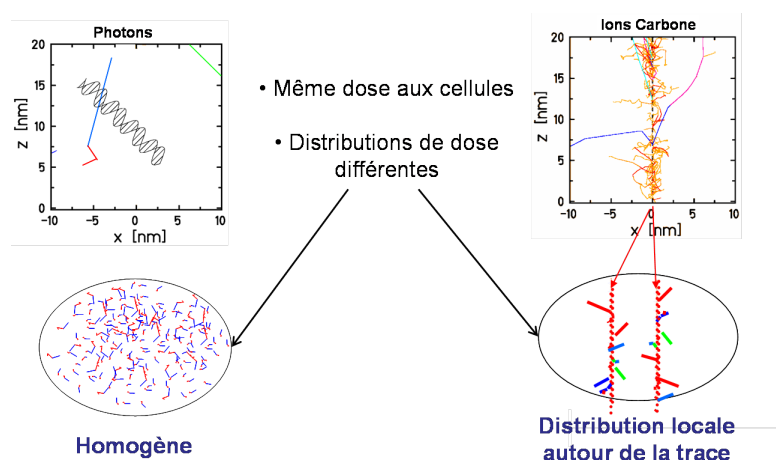


FIG. 4.1 – Illustration de la différence d'ionisation pour une irradiation d'une cellule à la même dose pour deux faisceaux différents. L'illustration à gauche présente l'irradiation en photons et celle de droite présente l'irradiation en ions carbone (tiré de Scholz PTCOG2009).

Le calcul de la réponse des différents types de films radiochromiques suite à un dépôt d'énergie en photons, protons ou carbones a été étudié par certains auteurs comme dans [128]. D'autres ont étudié la réponse des films radiographiques irradiés sous faisceaux d'ions carbone [140]. Nous allons brièvement parler de l'application du Local Effect Model (LEM) aux films radiographiques et la méthode de calcul de la réponse des films radiochromiques utilisé par Devic et al. Nous avons choisi ces deux comparaisons car le LEM est le seul modèle à présent qui étudie la réponse des films dosimétriques pour des applications en hadronthérapie. De même, à l'heure actuelle, le modèle de Devic et al est le seul modèle qui permet de calculer la réponse des films radiochromiques pour des irradiations en photons.

### 4.2.1 Spielberger et al

En 2001 [140], cette équipe basée à GSI a étudié la réponse des films radiographique Kodak X-Omat V pour les irradiations en ions. Suite à cette première étude, ils ont conclu que la composition du champ d'irradiation complexe en hadronthérapie et la dépendance de la réponse de ces films en fonction du type de particule et de l'énergie ne permettent pas directement d'avoir une mesure de dose absolue. En revanche la dosimétrie par films est une tâche primordiale en radiothérapie. Elle présente une difficulté en hadronthérapie pour des raisons de saturation des films à haute dose. Ceci peut être dû au nombre fini de grains de bromures d'argent présents dans l'émulsion. Pour s'affranchir de ce problème, les auteurs ont développé un modèle de calcul de la réponse des films pour des irradiations en ions en fonction du nombre atomique  $Z$  de la particule et de son énergie [111]. Ce modèle

décrit par Spielberg et al est inspiré du LEM (calcul analytique) utilisé pour calculer la réponse biologique des cellules en hadronthérapie [141]. Il est basé sur trois principales connaissances :

- la réponse de la cible en photon (faisceau de Cobalt  $^{60}\text{Co}$ ),
- la distribution de la dose radiale,
- et la taille de la cible radiosensible.

Le but du modèle présenté par Spielberg est de calculer la réponse pour une cible donnée, ici le grain de bromure d'argent, quand cette dernière est irradiée par un faisceau de particules. La réponse des grains est liée à la probabilité qu'une particule active ces grains, en d'autres termes ceci dépend de l'énergie déposée dans ce grain cible. L'énergie déposée localement dans un sous-volume d'un grain est obtenue par la distribution de la dose radiale qui suit la loi  $1/r^2$ , avec  $r$  le rayon du grain [142, 143]. Ce profil de dose radial prend en compte la distribution de l'émission des électrons delta qui vont contribuer à l'énergie déposée quel que soit le type de particules. Ce modèle suppose que la distribution de la dose en photons est homogène et par conséquent la courbe de réponse en photon sera la courbe de calibration pour le calcul de la réponse en ions. Du fait que l'émulsion contient des bromures d'argent qui ont une densité six fois plus élevée que celle de l'eau ( $d=6.47 \text{ g.cm}^{-3}$ ), le profil de dose radial va être modifié entre la couche de gélatine et le bromure d'argent. Donc, cette distribution de dose radiale ne peut être utilisée dans ce cas là. Une modification du modèle LEM a été effectuée dans cette étude introduisant une procédure de calcul de l'énergie déposée dans les grains de bromure d'argent.

Un exemple sur le rendement ou l'efficacité des différentes particules sur les grains de bromure d'argent montre que le nombre moyen d'interactions pour un proton et un ion carbone de 50 MeV/u est de 1 pour 27. Pour les deux particules citées (proton et carbone) il suffit d'avoir une interaction pour rendre le grain développable. Par conséquence, l'efficacité est réduite. Ceci est une des caractéristiques des particules à perte d'énergie élevée ou TEL élevée. L'énergie déposée dans le grain est beaucoup plus importante de ce que nous avons besoin pour former une image latente dans le film.

Le calcul de la densité optique est effectué par les auteurs de la manière suivante :

$$DO = 1 - e^{-q_{eff}} \quad (4.1)$$

où  $DO$  est la densité optique et  $q_{eff}$  est le nombre effectif d'interactions qui est dû à la somme des particules de différents nombres atomiques et différentes énergies (comme dans le cas d'un pic de Bragg étalé). Enfin, Spielberg et al ont comparé leur modèle à des données expérimentales et ils ont trouvé que le rapport pic-plateau du pic de Bragg diminue par rapport au signal mesuré par le détecteur. Ceci est dû à l'effet de saturation pour les basses énergies qui dominent en fin de parcours des ions (fin de pic de Bragg). En conclusion, leur modèle prend en compte l'effet de saturation et donc reproduit bien la densité optique des films après irradiations en proton et carbone.

#### 4.2.2 Devic et al

Les auteurs ont effectué plusieurs études sur les films radiochromiques [126, 127, 128]. Nous allons nous intéresser à la méthode utilisée par ces auteurs pour calculer la dose reçue par les films radiochromiques. Les auteurs ont introduit un protocole de mesure pour les films radiochromiques types HS et EBT. Leur méthode est basé sur trois principes :

- la fonction d'ajustement doit suivre une progression monotone
- l'ajustement doit passer par zéro
- choisir la fonction pour avoir un minimum d'incertitude relative sur les paramètres de l'ajustement.

Sur la base de ces trois critères, les auteurs ont choisi l'équation :

$$D_{fit} = a + b \times DO_{nette} + c \times (DO_{nette})^n \quad (4.2)$$

Avec  $D_{fit}$  est la dose calculée et  $DO_{nette}$  est la densité optique nette mesurée. Le troisième terme de l'équation 4.2  $((DO_{nette})^n)$  a été introduit pour prendre en compte la non-linéarité de la réponse en fonction de la dose pour un film donné. La puissance  $n$

TAB. 4.1 – Récapitulatif des modèles étudiant la réponse des films dosimétriques

| Auteurs                | Particules d'irradiation   | Types de films dosimétriques |
|------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Spielberger et al 2001 | $^{12}\text{C}$ et protons | film radiographique          |
| Devic et al 2007       | photons                    | film radiochromique          |

est considérée comme un paramètre qui change en fonction du type de film et scanner utilisés. La valeur de  $n$  qui donne une incertitude totale minimale a été retenue pour faire l'ajustement. Les trois paramètres libres de cette fonction sont  $a$ ,  $b$  et  $c$ . La relation entre la dose délivrée et la densité optique nette donnée par l'équation 4.2 a été obtenue par optimisation à l'aide du logiciel Origin (<http://www.originlab.com>).

### 4.2.3 Conclusion

Contrairement aux films radiographiques qui contiennent des grains de bromures d'argent de densité six fois plus élevée que l'eau, les modèles des films radiochromiques devraient être plus simples du fait qu'ils contiennent des monomères en carbone ayant une densité équivalente à celle de l'eau. D'autre part, la distribution de ces monomères sur la couche sensible des films est uniforme et homogène sur toute la surface ( $< 0.4$  nm entre chaque diacétylène monomère [144]), ce qui augmente la probabilité d'interactions avec la particule incidente par rapport à la distribution des bromures d'argent. Les sections efficaces calculées dans le modèle de Spielberger et al ne vont donc pas être les mêmes pour les films radiochromiques. La méthode de calcul présentée par Devic et al [126] pour les films radiochromiques irradiés par un faisceau de photons présente l'inconvénient d'avoir plusieurs paramètres libres qui ne sont pas fondés sur des hypothèses physiques. Dans ce chapitre, nous proposons une méthode de calcul de la réponse des films radiochromiques différente de celle de Devic et al. Nous proposons ensuite un modèle de prédiction de la densité optique des films radiochromiques en se basant sur le comportement local de ces films irradiés avec des faisceaux d'ions [93]. La réponse des films en photons est utilisée comme référence pour calculer la réponse en ions. Nous appellerons ce modèle : RADIS pour "RADiochromic film Dosimetry for Ions using Simulations" et nous allons le tester sur les données expérimentales.



### 4.3 Simulations Geant4 des expériences

Avant de décrire le modèle de prédiction de la réponse des films radiochromiques (voir section 4.4), nous présentons les résultats des densités optiques mesurées et les simulations Monte Carlo pour chacune des irradiations et configurations évoquées dans le chapitre précédent. Nous rappelons dans le tableau suivant 4.2 les expériences effectuées dans cette étude.

TAB. 4.2 – Les faisceaux disponibles dans les différents centres d'études.

| Centre | Types de particules               | Energie       |
|--------|-----------------------------------|---------------|
| GANIL  | $^{12}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$ | 95 - 75 MeV/u |
| CAL    | protons                           | 65 MeV        |
| ICPO   | protons                           | 201 MeV       |

#### 4.3.1 Configuration en tranches

Les résultats de comparaison des premières irradiations au GANIL utilisant la configuration en tranche (voir figure 4.2 pour illustration) d'un fantôme homogène constitué de plaques de polypropylène (PP) sont montrés sur la figure 4.3. Nous avons utilisé un faisceau de  $^{13}\text{C}$  à 75 MeV/u d'énergie et deux doses d'irradiation 5 et 30 Gy. En bleu, nous présentons la dose calculée et en rouge les densités optiques mesurées pour les deux doses. Les courbes en dose sont normalisées à la valeur de la densité optique obtenue à l'entrée du milieu. Les variations le long du profil du pic de Bragg correspondent à l'interface films-PP.

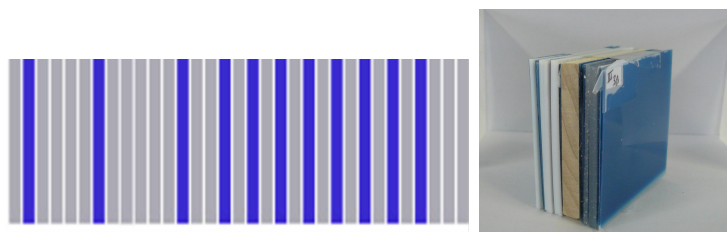


FIG. 4.2 – Illustration d'un fantôme en tranches homogène (à gauche) composé de plusieurs plaques de polypropylène (en gris clair - 1 mm) et les films insérés (en bleu - 0.3 mm). À droite, une image d'un fantôme en tranche hétérogène avec trois matériaux différents et les films insérés entre les blocs.

D'autres résultats de comparaison pour un fantôme hétérogène constitué de plaques de PP et de polytetrafluoroéthylène (PTFE) sont montrés sur la figure 4.4. La dose d'irradiation est de 15 Gy. En bleu nous avons les doses calculées et en rouge les densités optiques mesurées.

#### 4.3.2 Configuration en triangle

Nous avons ensuite testé la configuration en triangle et comparé les résultats des densités optiques mesurées avec les simulations pour le même faisceau d'irradiation. La figure 4.5 montre les résultats d'une irradiation au GANIL avec un faisceau de  $^{13}\text{C}$  de 75 MeV/u et une dose délivrée de 20 Gy utilisant le fantôme de 35 ° d'inclinaison. En rouge nous avons la dose calculée par la simulation et en bleu nous avons les densités optiques mesurées. Les profils sont normalisés à l'entrée.

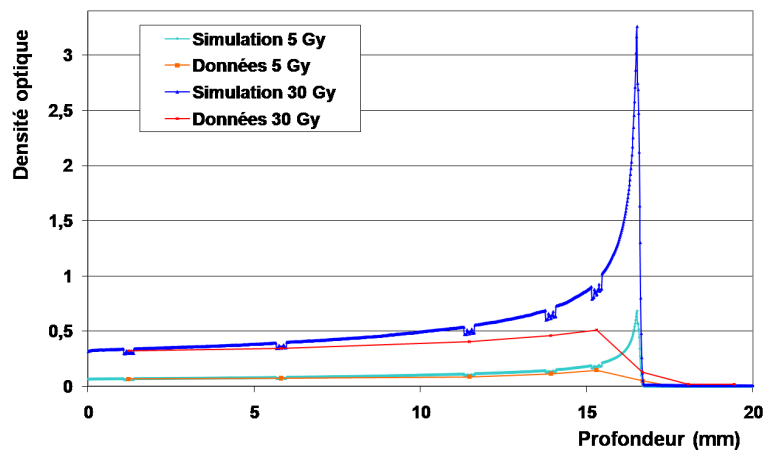


FIG. 4.3 – Rendement en profondeur issu de l'irradiation par un faisceau de  $^{13}\text{C}$  de 75 MeV/u, d'un fantôme homogène en tranche (PP). Les lignes bleues présentent les doses calculées et normalisée à l'entrée et les lignes rouges les densités optiques mesurées pour deux doses de 5 et 30 Gy.

### 4.3.3 Discussion et conclusion

Suite à cette étude de comparaison de la densité optique mesurée et la dose calculée, nous constatons que l'effet de saturation ne vient pas du type de configuration utilisée, c'est à dire de la résolution le long du parcours des ions. En effet, il s'agit d'une saturation des films radiochromiques à des énergies déposées élevées autour de la trace des ions, surtout en fin de parcours des ions. Cette différence est de  $\sim 60\%$  pour le dernier film avant la fin de parcours des ions. Certaines études ont montré que ces films présentent une dépendance en terme du TEL (cf. chapitre 2) des particules d'irradiation [133, 131]. Ceci a été montré à nouveau par nos mesures et est probablement dû à la forte densité d'ionisations autour du pic de Bragg. En revanche, aucune étude jusqu'à présent n'a permis de développer un modèle qui prenne en compte cette saturation. Nous avons décidé de poursuivre l'étude de la réponse des films MD-55-v2. Ceci va être discuté plus en détail dans la suite de ce chapitre où nous allons calculer la dose déposée dans les films en prenant en compte l'effet de saturation local [93].

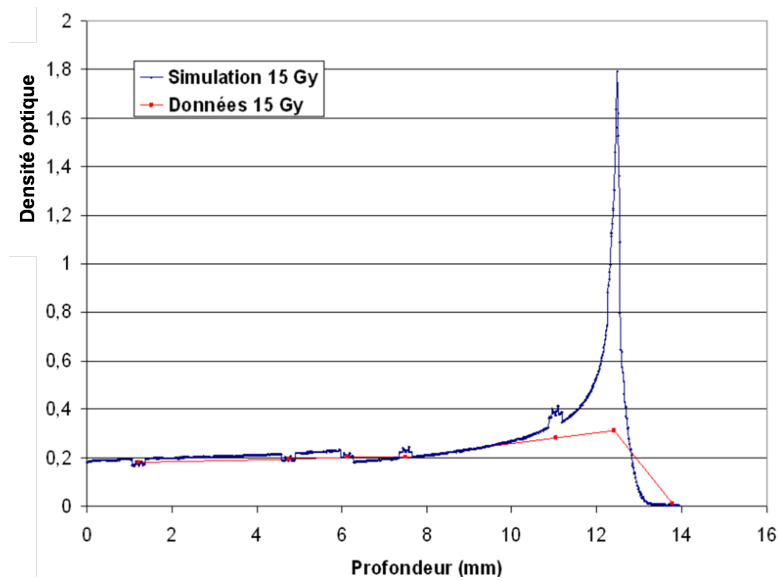


FIG. 4.4 – Rendement en profondeur issu de l’irradiation par un faisceau de  $^{13}\text{C}$  de 75 MeV/u, d’un fantôme hétérogène en tranche (PP+PTFE (voir figure 3.19) pour la configuration du fantôme). La ligne bleue présente les doses calculées et normalisée à l’entrée et la ligne rouge les densités optiques mesurées pour une dose de 15 Gy.

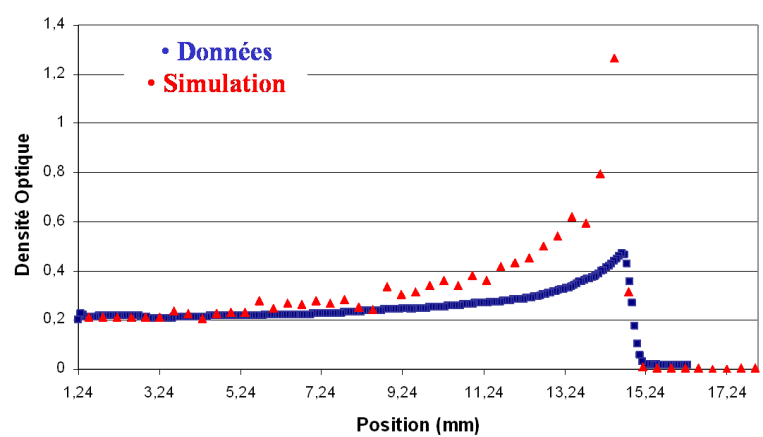


FIG. 4.5 – Densité optique nette mesurée en fonction de la profondeur dans un film radiochromique irradié à 20 Gy par un faisceau de  $^{13}\text{C}$  de 75 MeV/u (en bleu) et placé derrière un bloc en triangle de PMMA. La courbe en rouge présente la dose calculée et normalisée à l’entrée.

## 4.4 Calcul de la densité optique

La mesure du noircissement d'un film est obtenue à l'aide d'un densitomètre optique (ou scanner). La figure 4.6 schématise le fonctionnement d'un scanner avec l'interposition d'un film (en bleu clair) entre la source (cylindre bleu foncé) et le détecteur (carré bleu foncé). Le scanner est un appareil qui, après sa calibration, permet de mesurer la densité optique du film qui est définie comme le logarithme de l'opacité. L'opacité est le rapport de la quantité de lumière  $I_0$  arrivant au film sur la quantité de lumière transmise  $I(D)$  à travers le film. La transmittance ( $T$ ) est l'inverse de l'opacité (comme écrit sur la figure 4.6). Le principe de fonctionnement du numériseur (ou scanner) est décrit dans le chapitre précédent.

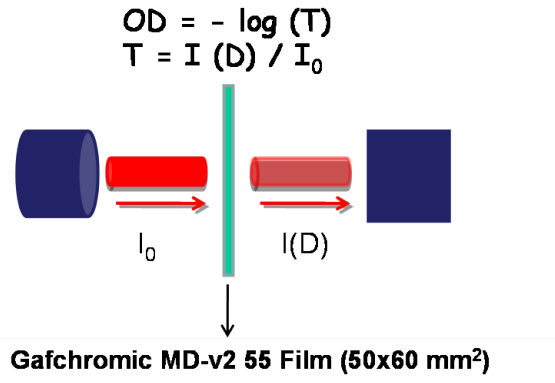


FIG. 4.6 – Illustration du fonctionnement d'un scanner permettant de mesurer la densité optique d'un film (en bleu clair) placé entre la source (cylindre bleu foncé) et le détecteur (carré bleu foncé). La quantité de lumière arrivant au film est noté  $I_0$  et celle arrivant au détecteur est notée  $I(D)$ .

Le but étant d'établir la variation de la densité optique du film en fonction de la dose et des caractéristiques de la particule incidente. En particulier, nous avons étudié l'énergie déposée autour de la trace. La perte d'énergie par unité de longueur est définie par le transfert d'énergie linéique de la particule (TEL). Dans cette étude nous allons regarder le dépôt d'énergie linéique (DEL). Nous avons défini le DEL comme étant le dépôt d'énergie sur un segment de la trace divisé par la longueur de ce segment. Cette quantité est calculée pour un seuil de production de  $10^{-3}$  mm. Les particules qui ont une perte d'énergie inférieure à  $20 \text{ keV}/\mu\text{m}$  sont dites des particules à faibles TEL (comme les photons), et celles qui ont une perte d'énergie supérieure sont appelées : particules à TEL élevée (comme les ions carbone) [27].

### 4.4.1 Particules à faible DEL

Pour les particules de faible TEL, la quantité de lumière transmise, ou transmittance, à travers une surface infinitésimale  $dS$  d'un film irradié à une dose  $D_{dS}$  est exprimée comme suit :

$$T_{dS}(\lambda, D_{dS}) = \frac{I(\lambda, D_{dS})}{I_0(\lambda)} \quad (4.3)$$

où  $I_0(\lambda)$  est l'intensité de la lumière à la longueur d'onde  $\lambda$  envoyée par la source passant à travers le film et  $I(\lambda, D_{dS})$ , l'intensité de la lumière à la sortie du film. Ces deux intensités dépendent du scanner utilisé pour la lecture de la réponse des films. Comme définie ci-dessus, la densité optique s'écrit de la manière suivante :

$$OD_{dS}(D_{dS}) = -\log \left( \frac{\int_0^\infty I(\lambda, D_{dS}) d\lambda}{\int_0^\infty I_0(\lambda) d\lambda} \right) \quad (4.4)$$

Nous supposons que la densité optique peut être exprimée en utilisant les paramètres  $a$  et  $b$  :

$$OD_{dS}(D_{dS}) = -\log\left(\frac{1}{I_0^{tot} \cdot (a \cdot D_{dS} + b)}\right) = \log(I_0^{tot} \cdot (a \cdot D_{dS} + b)) \quad (4.5)$$

où  $T(0) = 1/(I_0^{tot} \cdot b)$  est la valeur de la transmittance pour un film vierge (non irradié) et  $I_0^{tot} = \int_0^\infty I_0(\lambda)d\lambda$  est l'intensité totale de la lumière. La densité optique nette est définie comme :

$$OD_{dS}^{net}(D_{dS}) = OD_{dS}(D_{dS}) - OD_{dS}(0) \quad (4.6)$$

$$OD_{dS}^{net}(D_{dS}) = \log(I_0^{tot} \cdot (a \cdot D_{dS} + b)) - \log(T(0)) \quad (4.7)$$

$$OD_{dS}^{net}(D_{dS}) = \log(a' \cdot D_{dS} + 1) \quad (4.8)$$

Nous considérons que le spectre de lumière est stable dans la zone d'intérêt (scanner). Pour une surface  $S$  d'un film irradié à une dose  $D$ , la transmittance devient :

$$T(D) = \frac{1}{S} \cdot \int_S T_{dS}(D_{dS})dS = \frac{1}{S} \cdot \int_S \frac{1}{(I_0^{tot}(a \cdot D_{dS} + b))}dS \quad (4.9)$$

Par conséquent, la densité optique devient :

$$OD(D) = -\log(T(D)) = -\log\left(\frac{1}{S} \cdot \int_S \frac{1}{(I_0^{tot}(a \cdot D_{dS} + b))}dS\right) \quad (4.10)$$

$$OD^{net}(D) = -\log\left(\frac{1}{S} \cdot \int_S \frac{1}{(a' \cdot D_{dS} + 1)}dS\right) \quad (4.11)$$

Et pour une dose homogène  $D$  délivrée sur toute la surface  $S$  du film, la densité optique s'écrit comme suit :

$$OD^{net}(D) = OD_{dS}^{net}(D) = \log(a' \cdot D + 1) \quad (4.12)$$

Cette équation 4.12 va être appliquée pour nos irradiations sous faisceau de photon. Elle a l'avantage d'avoir un seul paramètre libre  $a'$  contrairement au modèle de Devic et al pour le photon qui possèdent trois paramètres libres.

#### 4.4.2 Particules à DEL élevé

La structure de la trace des particules chargées est caractérisée par un dépôt d'énergie élevé le long de trajectoire. L'énergie déposée localement peut dépasser la capacité des films. Ceci peut expliquer par la saturation locale du film, c'est à dire, l'énergie déposée ne contribue plus au noircissement du film. Et donc, pour une même dose délivrée à deux films différents, la densité optique des films autour de la trace pour des particules à haut TEL est inférieure à celle d'un film irradié par des particules à faibles TEL. La densité optique du film irradié à une dose  $D$ , avec des particules de TEL élevé correspond à la densité optique d'un film irradié avec des particules faible TEL à une dose appelée dose effective ou  $D_{eff}$ . Pour modéliser ce comportement, nous avons établi une fonction qui exprime le Dépôt d'Energie Linéique effective  $DEL_{eff}$  en fonction du DEL de la particule. Pour les zones de faible DEL,  $DEL_{eff} = DEL$ , et dans la région de haut DEL la fonction montre une saturation sans asymptote horizontale. Dans le cas d'une irradiation homogène, le dépôt d'énergie linéique locale effectif  $DEL_{eff}$  est exprimé en fonction du DEL de la particule comme suivant :

$$DEL_{eff} = \tau \cdot \ln\left(\frac{DEL}{\tau} + 1\right) \quad (4.13)$$

où  $\tau$  est la limite de la region linéaire du DEL effectif du film. La dose effective déposée par la particule le long d'un segment de la trace (step)  $L$  est :

$$D_{eff} = \frac{DEL_{eff} \cdot L}{M} \quad (4.14)$$

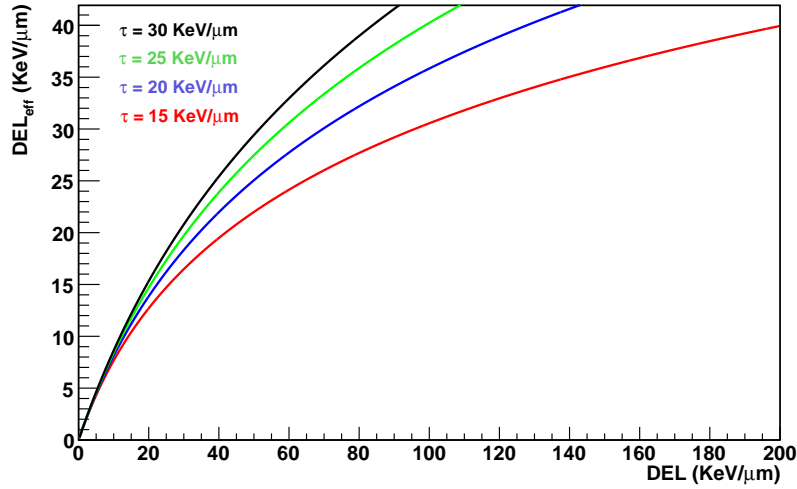


FIG. 4.7 – Illustration de la variation du dépôt d'énergie linéique effectif en fonction du dépôt d'énergie linéique pour différentes valeurs de  $\tau$ .

où  $M$  est la masse de volume considéré du film. Et la densité optique devient :

$$OD^{net}(D_{eff}) = \log(a' \cdot D_{eff} + 1) \quad (4.15)$$

où  $a'$  est la réponse de film déterminée dans la section précédente par les irradiations en photon. Quand  $\frac{DEL}{\tau}$  tend vers zéro :

$$DEL_{eff} = \tau \cdot \ln\left(\frac{DEL}{\tau} + 1\right) \rightarrow DEL \quad (4.16)$$

Et on retrouve l'équation (Eq. (4.12)) :

$$OD^{net}(D_{eff}) \rightarrow OD^{net}(D) \quad (4.17)$$

La figure 4.7 montre la variation du dépôt d'énergie linéique en fonction du  $DEL_{eff}$  selon l'équation 4.16 pour quatre valeurs de  $\tau$  : 15, 20, 25 et 30 keV/ $\mu\text{m}$ . Nous remarquons, sur la figure 4.8 qui présente un grossissement sur la zone faible DEL de la figure 4.7, que ces deux quantités sont égales jusqu'à  $\sim 5$  keV/ $\mu\text{m}$  pour toutes les valeurs de  $\tau$ .

Ce modèle appelé RADIS est présenté par l'équation 4.15. A l'aide de notre outil Gate/Geant4, nous avons calculé le dépôt d'énergie linéique pour établir cette relation avec la densité optique. Par la suite, nous allons présenter les résultats de l'application de l'équation 4.12 pour les irradiations en photons et l'équation modifiée 4.15 pour les irradiations en ions carbones et protons.

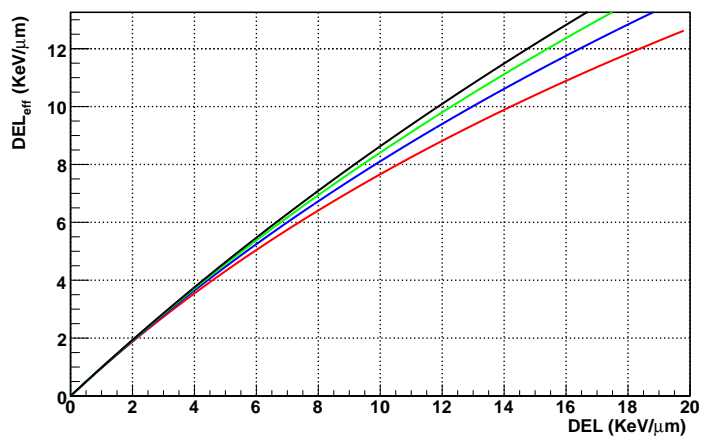


FIG. 4.8 – Zoom sur la variation du  $DEL_{eff}$  en fonction du  $DEL$  sur la région de bas  $DEL$  pour différentes valeurs de  $\tau$ .

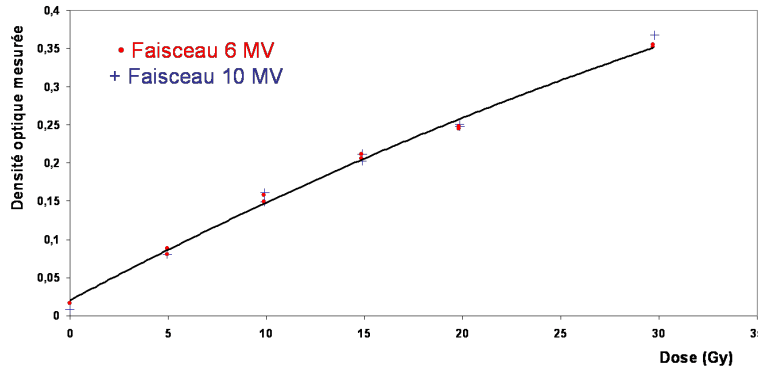


FIG. 4.9 – Courbe d’étalonnage des films radiochromiques illustrant la densité optique en fonction de la dose délivrée pour deux énergies de photon. Les points rouges illustrent les irradiations avec un faisceau de 6 MV, et les croix noires illustrent les irradiations avec un faisceau de 10 MV.

## 4.5 Validation du modèle avec un faisceau de photon

### 4.5.1 Modèle de calcul faible DEL

La réponse des films irradiés en photons présente une très faible dépendance en fonction de l’énergie de faisceau [102]. La figure 4.9 montre la variation de la densité optique mesurée en fonction de la dose délivrée (à de fortes doses) pour deux faisceaux de photons de 6 MV et 10 MV. La figure 4.10 présente l’histogramme de distribution du dépôt d’énergie linéique calculée par la simulation pour une irradiation en photons d’un film radiochromique à une dose de 20 Gy. Chaque entrée de l’histogramme est pondérée par la dose déposée le long d’un segment de la trace. Nous observons un pic maximal à 0.25 keV/ $\mu\text{m}$  pour un faisceau de 6 MV.

Pour calculer la densité optique en photon nous avons utilisé l’équation 4.12 en rajoutant un paramètre d’échelle  $k$ . Dans notre cas,  $k=1$  mais cette valeur peut varier en fonction de type de scanner et les logiciels utilisés pour l’analyse des films, l’équation devient :

$$OD^{net}(D) = k \log(a' \cdot D + 1) \quad (4.18)$$

Les films ont été irradiés à plusieurs doses de 0 à 150 Gy. La figure 4.11 montre la densité optique des films radiochromiques en fonction de la dose mesurée avec la chambre d’ionisation pour une irradiation en photon. Les barres d’erreur indiquent la précision de la mesure. Cette erreur est approximative et inclut la résolution du scanner, l’homogénéité de la réponse du film et la calibration du film [103, 120, 144]. La courbe noire résulte de l’application de l’équation 4.12. Le paramètre libre  $a'$  pour cet ajustement est de 0.03883 Gy<sup>-1</sup> avec une erreur de 2.7%. Cette erreur a été estimée par la méthode  $\chi^2$ . Ce paramètre dépend aussi du type de lumière utilisée par le scanner et de la calibration utilisée. Cette courbe de calibration peut aussi varier avec le lot des films utilisé. La méthode  $\chi^2$  permet de comparer l’écart entre les données expérimentales et le modèle théorique. Ce modèle théorique doit pouvoir reproduire les données en tenant compte des incertitudes de mesure.

### 4.5.2 Comparaison avec les modèles existants

L’approche proposée par Devic et al [127] donne des résultats cohérents en comparaison avec notre méthode. En revanche, notre méthode utilise un seul paramètre libre tandis que la méthode Devic et al utilise trois paramètres pour obtenir des résultats similaires à basses doses (< 10 Gy). La figure 4.12 montre la dose en fonction de la densité optique



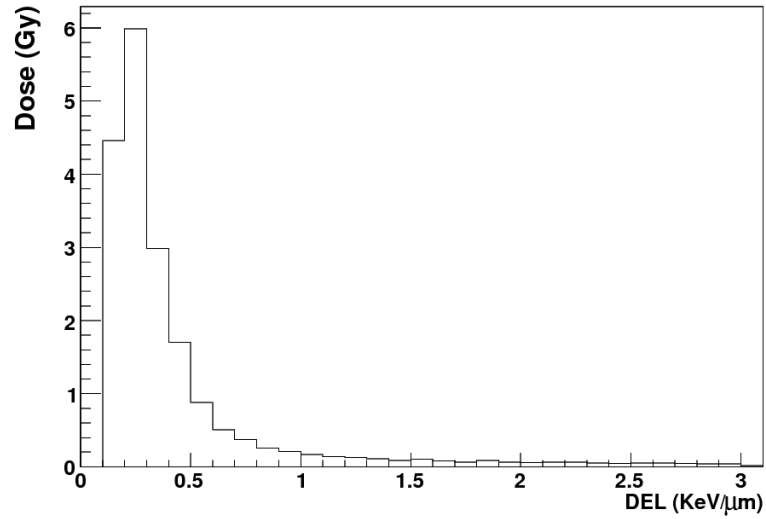


FIG. 4.10 – Distribution du DEL d’un faisceau de photons calculée à l’aide de Gate pour une irradiation d’un film radiochromique à une dose de 20 Gy.

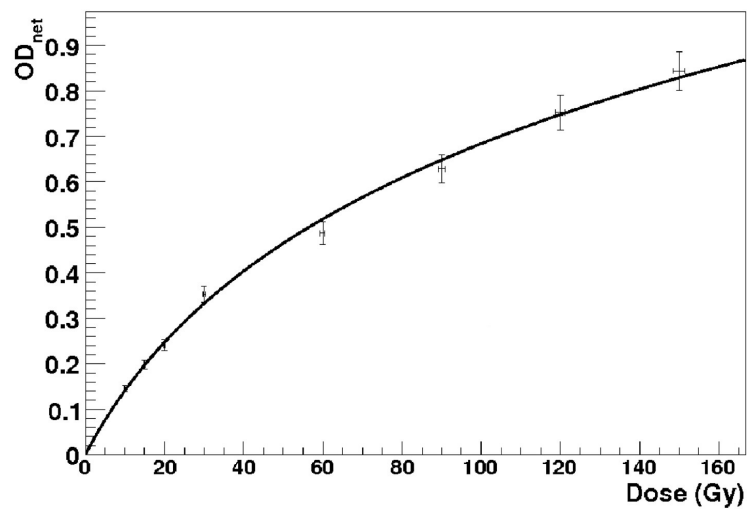


FIG. 4.11 – Densité optique nette mesurée d’un film radiochromique en fonction de la dose mesurée par la chambre d’ionisation pour une irradiation en photon de 6 MV (points noirs). Les barres d’erreurs indiquent la précision de la mesure. La ligne noire correspond au résultat de l’ajustement proposé par l’équation 4.12.

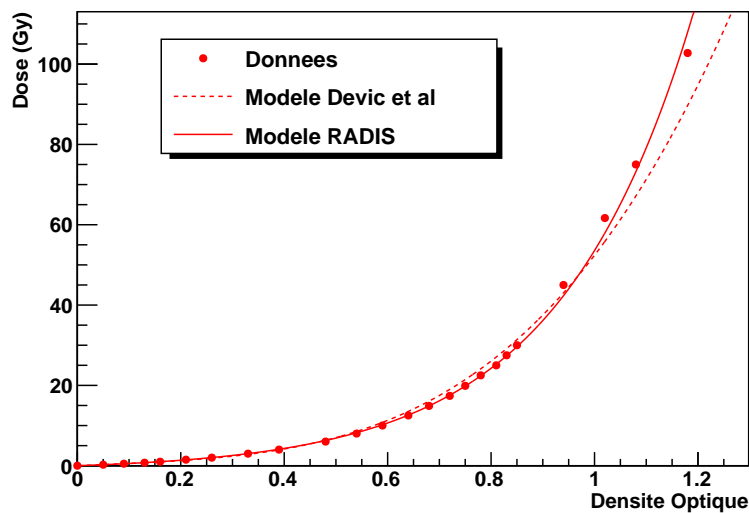


FIG. 4.12 – Comparaison de modèle RADIS (ligne continue) avec le modèle développé par Devic et al (ligne pointillée). Les points rouges sont les données mesurées.

et compare notre propre méthode à celle de Devic et al. Les points rouges illustrent les données des mesures. La ligne pointillée correspond à la méthode de Devic et al tandis que la ligne continue correspond à notre méthode décrite ci-dessus. Les deux méthodes coïncident jusqu'à une dose de 10 Gy. En revanche, à partir de 10 Gy la méthode de Devic et al n'est plus en cohérence avec les données et présente une différence qui peut aller jusqu'à 9% à une dose de 100 Gy, contrairement à notre méthode de calcul dont la différence reste inférieure à 2%.

## 4.6 Validation du modèle avec un faisceau d'ions carbone

Dans cette partie nous allons comparer les simulations avec les irradiations effectuées au GANIL avec deux faisceaux de carbone  $^{12}\text{C}$  et  $^{13}\text{C}$ . Nous allons d'abord valider notre méthode de calcul de la densité optique pour les fantômes homogènes (constitué d'un seul type de matériau) et ensuite l'appliquer à des fantômes hétérogènes (fantômes composés de plusieurs matériaux différents).

### 4.6.1 Fantômes homogènes

Pour effectuer la comparaison de la densité optique mesurée et calculée, nous avons utilisé l'équation 4.12. Nous avons tout d'abord comparé les résultats obtenus pour une irradiation par un faisceau de  $^{13}\text{C}$  à une dose de 20 Gy utilisant le fantôme triangulaire. La figure 4.13 montre la densité optique nette mesurée en fonction de la profondeur d'un film radiochromique (en rouge). Les densités optiques de cette dernière sont supérieures à celles mesurées, ce qui indique que l'équation 4.12 n'est pas valable pour les irradiations en ions. Nous avons intégré alors la modification de dose effective définie au paragraphe 4.4.2.

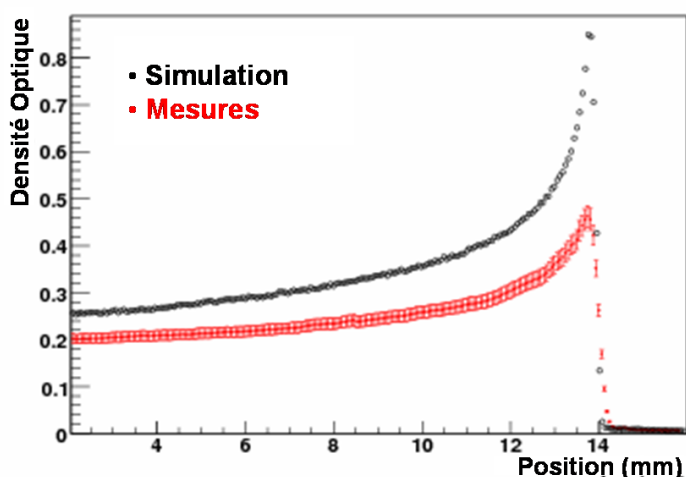


FIG. 4.13 – Densité optique nette mesurée en fonction de la profondeur d'un film radiochromique irradié à 20 Gy avec un faisceau de  $^{13}\text{C}$  de 75 MeV/u (en rouge) et les barres d'erreurs indiquent la précision de mesures. La courbe en noir présente la densité optique nette calculée.

Nous avons tracé un histogramme 2D (figure 4.14) qui montre la dose en fonction du DEL le long du pic de Bragg en profondeur, avec en abscisse la position le long du film, et en ordonnée : le dépôt d'énergie linéique (DEL) local de chaque step calculé par la simulation. Chaque entrée est pondérée par la dose déposée le long du step.

La distribution du dépôt d'énergie linéique comprend une région de faible DEL dues aux électrons et une autre région de fort DEL due aux autres ions. Le DEL des ions augmente significativement dans la région du maximum du pic de Bragg. En effet, l'ionisation et la fraction des électrons d'ionisation augmentent le long du pic de Bragg. Nous allons donc utiliser l'équation 4.15 pour calculer la densité optique.

Pour utiliser cette équation 4.15, nous avons besoin de déterminer la valeur du paramètre  $\tau$ . Pour ceci, nous allons tracer un autre histogramme 2D (figure 4.15) utilisant la

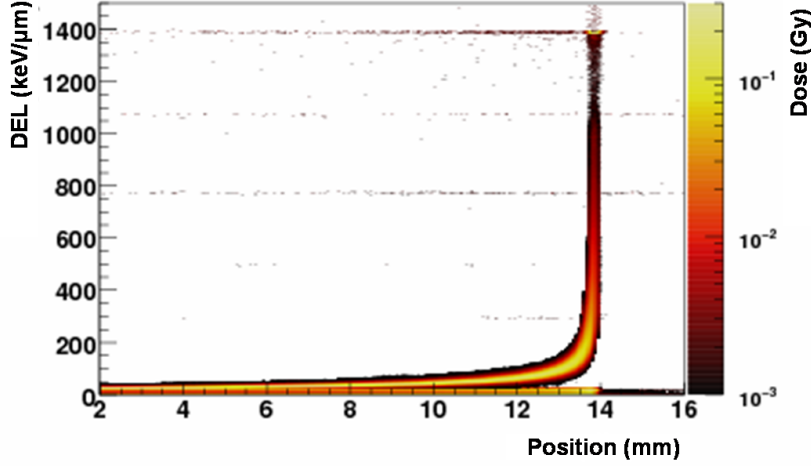


FIG. 4.14 – Distribution 2D illustrant le dépôt d'énergie linéique (DEL) local en fonction de la position le long du pic de Bragg. Chaque entrée correspond à un “step” différent de la simulation et est pondéré par la dose déposée dans ce “step”.

position le long du film en abscisse et le dépôt d'énergie linéique (DEL) local en ordonné. La différence par rapport à l'histogramme 4.14 est que chaque entrée est pondérée par la longueur du “step” et non pas par la dose déposée le long du step.

Pour une position  $x$  donnée le long du pic de Bragg, une tranche de l'histogramme (rectangle vert) indique la distribution de DEL. Chaque tranche permet de calculer la dose effective à une position  $x$  en utilisant l'équation 4.14 :

$$D_{eff}(x) = \frac{1}{M} \cdot \sum_{i=0}^{\#bins} L_i(x) \cdot \tau \cdot \ln \left( \frac{b_0 + i \cdot b_s}{\tau} + 1 \right) \quad (4.19)$$

$L_i(x)$  est la somme des longueurs des steps dans le bin  $i$  à une position  $x$  le long du pic,  $b_0$  est le centre du premier bin et  $b_s$  est la taille du bin. Ensuite, utilisant l'équation 4.15 nous avons calculé la densité optique et nous avons comparé les résultats des simulations avec les densités optiques mesurées à une même position  $x$ . Ainsi, nous déterminons la valeur du paramètre  $\tau$  en ajustant les données avec l'équation 4.15 modifié par l'équation 4.19 où  $\tau$  est le seul paramètre libre.

La figure 4.16 montre le résultat du modèle pour un faisceau  $^{13}\text{C}$  de 75 MeV/u. La figure du haut montre une comparaison des densités optiques simulées et mesurées en fonction de la profondeur. La figure du bas est une vue agrandie autour du maximum du pic de Bragg. La valeur du paramètre  $\tau$  est de 23.82 keV/ $\mu\text{m}$  avec une erreur de 1.8% estimée par la méthode  $\chi^2$ .

Nous remarquons un bon accord entre la simulation et la mesure excepté derrière le pic de Bragg. La figure 4.17 montre l'erreur relative entre les données et la simulation. Cette erreur est inférieure à 2% sauf dans la zone de fort gradient où l'erreur peut atteindre  $\sim 4\%$ . Derrière le pic de Bragg, la densité optique calculée décroît plus vite que les données. Cette différence est plus visible sur la figure 4.16 et peut atteindre 0.2 mm.

Nous allons maintenant appliquer ce modèle pour les irradiations effectuées en  $^{12}\text{C}$  d'énergie 95 MeV/u. Nous avons utilisé la valeur  $\tau$  obtenue par l'ajustement sur le faisceau  $^{13}\text{C}$  pour calculer la densité optique pour le faisceau  $^{12}\text{C}$  directement dans la simulation. Les résultats sont montrés sur la figure 4.18. Les pointillés rouges montrent les densités optiques nettes mesurées pour une irradiation à 60 Gy avec un faisceau  $^{12}\text{C}$  en fonction de

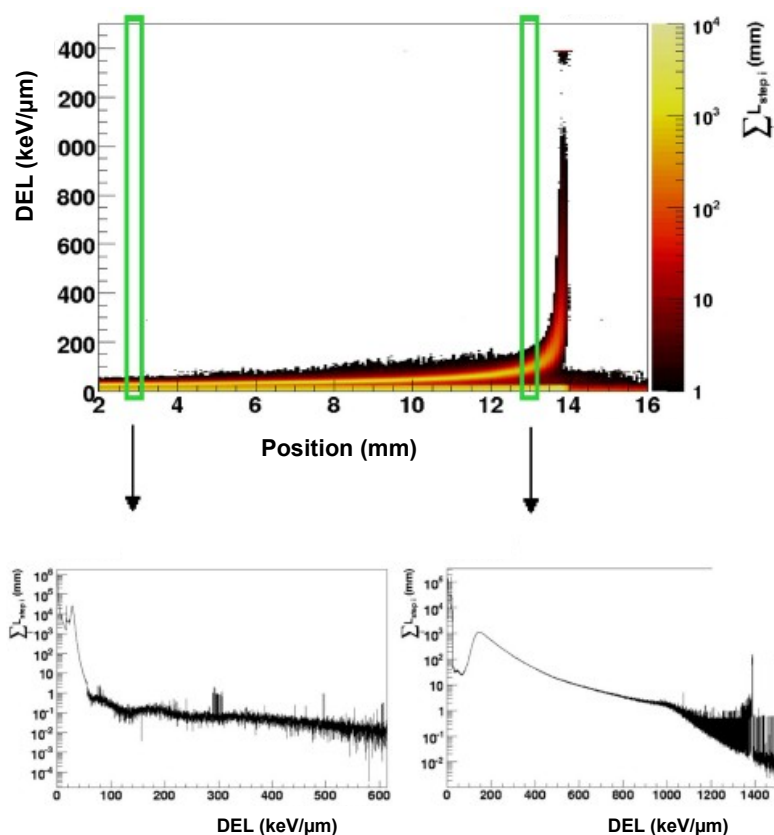


FIG. 4.15 – En haut : distribution 2D illustrant le dépôt d'énergie local (DEL) en fonction de la position le long du pic de Bragg. Chaque entrée correspond à un step différent de la simulation et est pondéré par la taille de ce step. En bas : exemple de deux tranches à deux positions différentes selon  $x$  (rectangles bleus) de la distribution 2D. Chaque tranche illustre la distribution du DEL donnée par la simulation.

la profondeur sur l'axe  $x$  du film. Les barres d'erreurs indiquent la précision des mesures. Les traits noirs présentent les densités optiques calculées utilisant la valeur  $\tau$  de 23.82 keV/ $\mu\text{m}$  obtenue pour le faisceau  $^{13}\text{C}$  inséré directement dans la simulation.

La figure 4.18 montre un bon accord entre les données et la simulation. L'erreur relative est inférieure à 2% excepté dans une région autour de 18 mm où l'erreur devient inférieure à 5%. Nous avons voulu aussi déterminer la valeur du paramètre libre  $\tau$  en ajustant avec les données du  $^{12}\text{C}$ . La valeur du  $\tau$  obtenue est de 24.37 keV/ $\mu\text{m}$  avec une erreur estimée par la méthode  $\chi^2$  de 1.6%. En revanche, nous avons observé le même désaccord derrière le pic de Bragg que pour le faisceau  $^{13}\text{C}$ . Ceci peut avoir plusieurs origines :

- les limites des modèles physiques de Geant4 pour les basses énergies. En effet, Geant4 sous-estime la queue du pic de Bragg qui est due à la fragmentation du faisceau de carbone [88]. Cette différence entre Geant4 et les mesures expérimentales est compatible avec les résultats publiés par [88],
- la densité optique d'un film non-irradié qui peut être différente d'un film à un autre,
- la diffusion de l'énergie dans le film après irradiation.

### 4.6.2 Fantômes hétérogènes

Pour l'instant, la validation du modèle RADIS a été effectuée pour les fantômes homogènes. Nous allons regarder si la prédiction de la réponse des films reste valable lors de l'insertion des matériaux de caractéristiques chimiques différentes devant les films. Nous avons effectué des irradiations avec un faisceau  $^{12}\text{C}$  à 95 MeV/u. La figure 4.19 illustre la positionnement d'un fantôme hétérogène constitué du bloc triangulaire en PMMA suivi par un bloc cubique équivalent poumon de densité  $d = 0.225 \text{ g/cm}^3$  et un dernier bloc cubique équivalent os de densité  $d = 2.2 \text{ g/cm}^3$ . Les films ont été insérés derrière chacun des blocs et sont présentés en bleu.

La résultat du premier film correspond au résultat obtenu précédemment pour le fantôme homogène. La figure 4.20 montre les résultats des deux films placés derrière le bloc équivalent poumon (à gauche) et derrière le bloc équivalent os (à droite). Nous avons tracé la densité optique nette mesurée en fonction de la profondeur (en rouge) et les densités optiques calculées (en noir). Les barres d'erreurs indiquent la précision des mesures.

Le modèle RADIS a montré sa capacité à reproduire les densités optiques des films placés dans des milieux avec changement de densité massique. Les résultats montrent une précision meilleure que 2% le long du profil du pic de Bragg pour les trois films placés derrière les trois matériaux différentes. Cette erreur peut atteindre 5% dans la partie distale du pic de Bragg. Cette différence peut s'expliquer par les raisons ci-dessus citées 4.6.1.

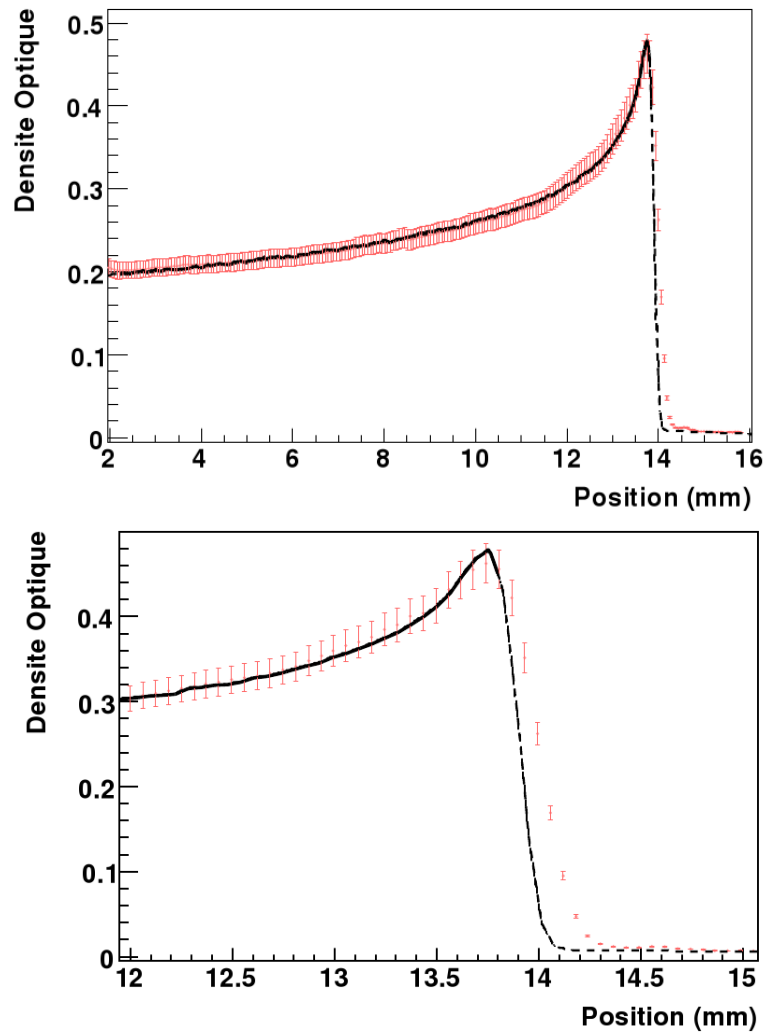


FIG. 4.16 – En haut : densité optique nette mesurée pour une irradiation à 20 Gy avec un faisceau  $^{13}\text{C}$  en fonction de la profondeur sur l'axe  $x$  du film (pointillés rouges). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les traits noirs présentent la densité optique calculée par la simulation avec la valeur  $\tau$  obtenue avec l'équation 4.15. En bas : un agrandissement du profil de pic de Bragg entre 12 et 15 mm.

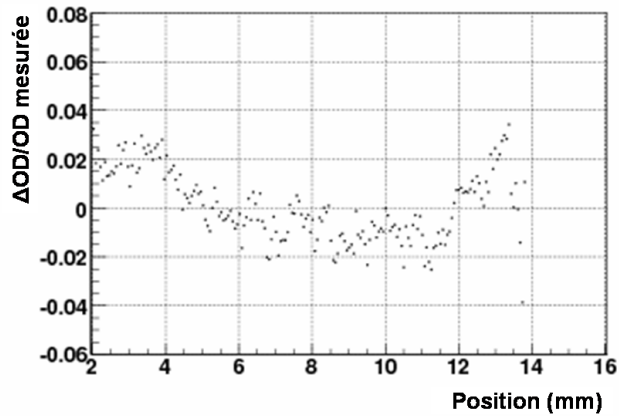


FIG. 4.17 – Différence relative entre les valeurs des densités optiques mesurées et simulées d'un film radiochromique irradié à une dose de 20 Gy avec un faisceau de  $^{13}\text{C}$  en fonction de la profondeur.

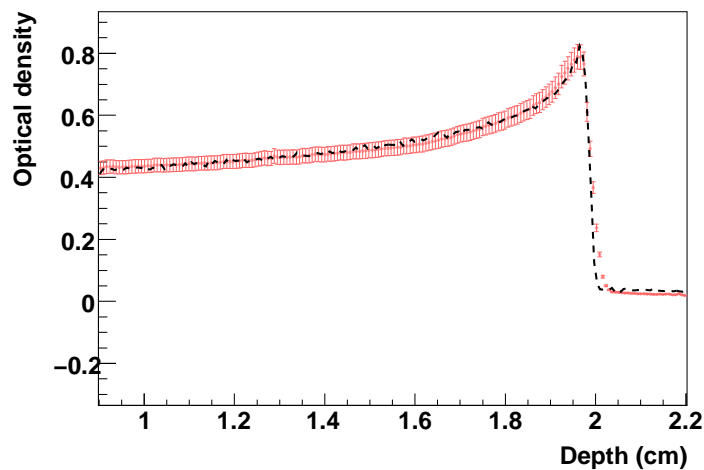


FIG. 4.18 – Densité optique nette mesurée pour une irradiation à 60 Gy avec un faisceau  $^{12}\text{C}$  en fonction de la profondeur sur l'axe  $x$  du film (pointillés rouge). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les traits noirs présentent la densité optique calculée par la simulation avec la valeur  $\tau$  ajustée avec les irradiations en  $^{13}\text{C}$ .



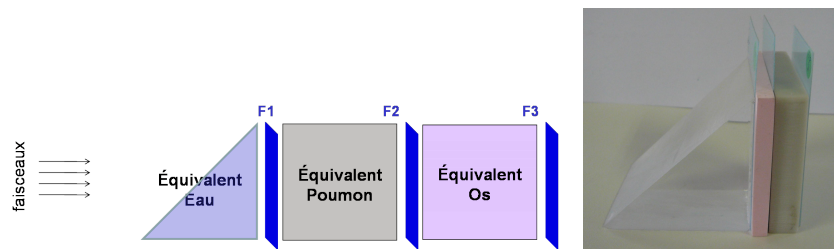


FIG. 4.19 – A gauche : illustration d'un fantôme hétérogène constitué d'un bloc triangulaire suivi d'un bloc cubique équivalent poumon et un dernier bloc cubique équivalent os. Trois films sont insérés derrière chaque bloc et sont présentés en bleu. A droite : image du fantôme hétérogène illustré à gauche avec en rose le matériau équivalent poumon (5 mm) et en gris le matériau équivalent os (10 mm).

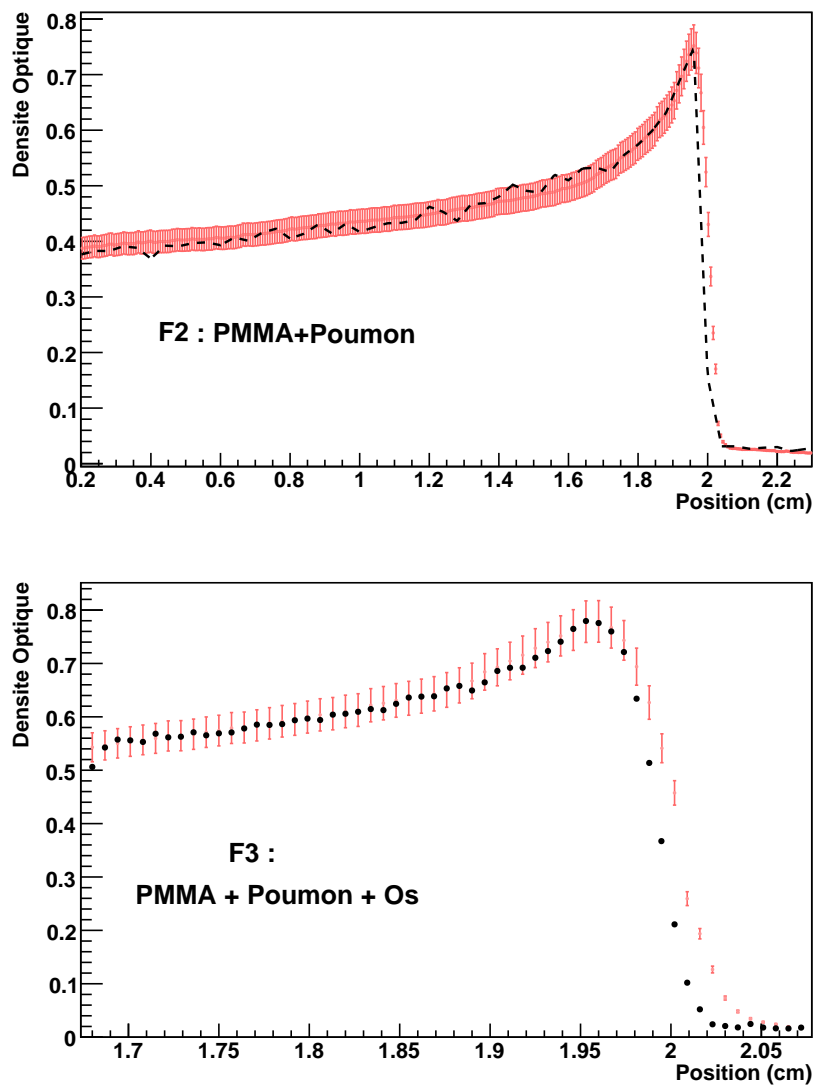


FIG. 4.20 – Densité optique nette mesurée pour une irradiation à 60 Gy avec un faisceau  $^{12}\text{C}$  en fonction de la profondeur sur l'axe  $x$  du film (pointillés rouge). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les traits noirs présentent la densité optique calculée par la simulation. En haut : le résultat d'ajustement pour le film placé derrière le fantôme cubique équivalent poumon. En bas : le résultat d'ajustement pour le film placé derrière le fantôme cubique équivalent os.

## 4.7 Validation du modèle avec un faisceau de protons

### 4.7.1 Centre Antoine Lacassagne

Comme nous l'avons déjà dit dans le chapitre précédent, le centre Antoine-Lacassagne est le premier centre qui a commencé les traitements des tumeurs oculaires en protonthérapie en France. Il possède un cyclotron nommé Medicyc qui délivre un faisceau circulaire gaussien avec une énergie de  $62 \pm 300 \text{ keV}$  à la sortie de la ligne accélérateur [99]. Les particules ont un parcours de 27.5 mm dans l'eau approximativement. Cette expérience était l'un de nos premiers tests effectués. Le but de ces expériences était de prendre des points de mesures le long du profil de pic de Bragg afin de faire une première comparaison avec les simulations Gate/Geant4 en terme d'énergie déposée.

#### 4.7.1.1 Description de l'expérience

Deux expériences ont été effectuées au CAL. La première consistait à utiliser un fantôme en tranches de 2 mm d'épaisseur de polycarbonate de  $1.2 \text{ g.cm}^{-3}$  de densité massique. Le faisceau circulaire était centré sur les plaques de polycarbonate. Nous avons utilisé les films radiochromiques type MD-55, ce sont la version précédente des films MD-55-v2 utilisés pour le modèle RADIS. C'est pour cela nous allons regarder les résultats de la deuxième expérience.

La deuxième expérience est très similaire à la première à la différence du fantôme qui est constitué des plaques de polypropylène de densité massique  $0.92 \text{ g.cm}^{-3}$ . Les films ont été insérés entre les plaques de manière à obtenir quelques points de mesures pour pouvoir tracer le profil de pic de Bragg en se basant sur une simulation du faisceau d'irradiation effectuée au préalable. Nous avons pris huit points de mesure et nous avons effectué cinq irradiations à des doses différentes : 5, 10, 15, 20 et 30 Gy. La figure 4.22 montre le pic de Bragg mesuré avec une chambre d'ionisation dans du PMMA.



FIG. 4.21 – Image d'un fantôme utilisé pour les irradiations à CAL-Nice en protons.

#### 4.7.1.2 Résultats

Nous avons appliqué le modèle RADIS pour calculer la réponse des huit films avec la simulation en utilisant la valeur du paramètre  $\tau = 23.82 \text{ keV}/\mu\text{m}$  calculé dans la partie précédente. Nous avons ensuite scanné les films avec le Vidar pour obtenir la densité optique de chacun des films. Comme le faisceau de protons délivré au CAL est circulaire, nous avons sélectionné une région d'intérêt au centre de chacun des films. La figure 4.23 montre la comparaison entre les densités optiques de chacun des films et la réponse calculée par le modèle RADIS. Sur la figure 4.24 nous montrons aussi l'erreur relative entre les données et la prédiction du modèle pour les huit points.

#### 4.7.1.3 Discussion et conclusion

Nous observons un très bon accord entre les densités optiques mesurées et calculées à l'aide du modèle pour les six premiers films. Une différence meilleure que 3% est observée pour les six premiers points. L'erreur sur les deux derniers points est plus importante.

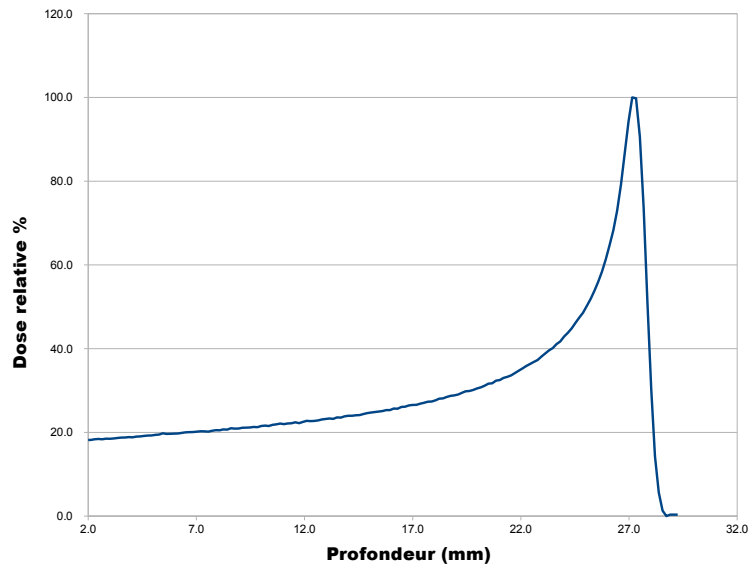


FIG. 4.22 – Profil du pic de Bragg dans du PMMA mesuré avec une chambre d'ionisation d'un faisceau de proton 62 MeV du cyclotron Medicyc à Nice.

Cependant, ces points se trouvent dans une zone de fort gradient. Un petit décalage en position peut entraîner une forte variation sur la densité optique. Il s'agit peut être d'un mauvais positionnement des films dans le fantôme. Il est possible que les films aient été inclinés car il n'y avait pas un support derrière pour les maintenir.

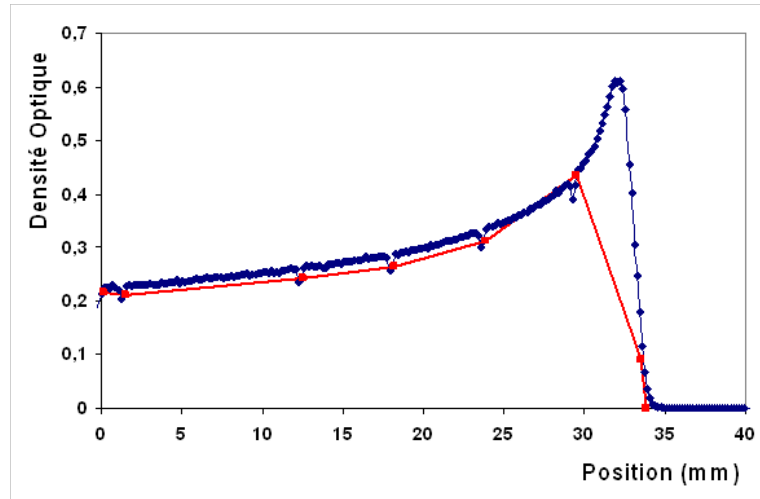


FIG. 4.23 – Profil de comparaison des densités optiques mesurées et calculées par le modèle RADIS. En rouge nous avons les données pour une irradiation à 20 Gy et en bleu le résultat obtenu par le modèle RADIS à l'aide de Gate/Geant4.

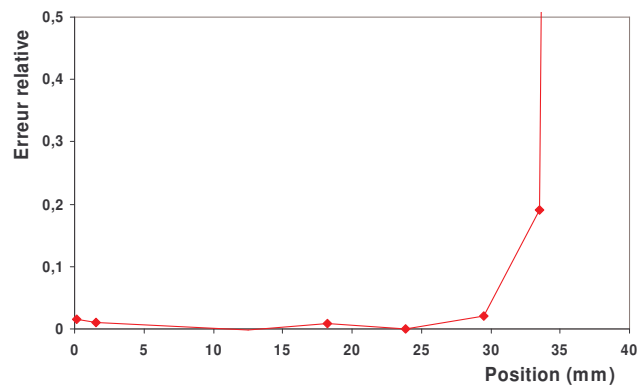


FIG. 4.24 – Erreur relative entre les données et la prédiction de la densité optique du modèle RADIS.

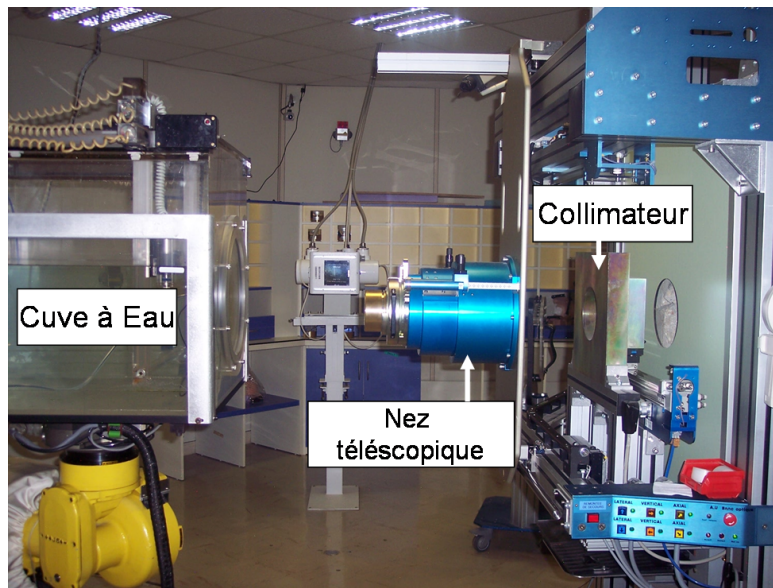


FIG. 4.25 – Installation de la cuve à eau dans la salle de traitement (à gauche). Partie de la ligne de faisceau dans la salle dont le nez télescopique et le collimateur.

#### 4.7.2 Centre de Protonthérapie d'Orsay

Nous avons réalisé une série d'irradiations à l'Institut Curie - Centre de Protonthérapie d'Orsay utilisant un faisceau de proton délivré par un synchro-cyclotron. La figure 4.25 est une image de la sortie du faisceau dans la salle du traitement. À gauche, nous avons la cuve à eau placée en face du nez télescopique qui sert de porte cache, c'est à dire nous plaçons le collimateur patient et le compensateur à l'intérieur du nez. Il est télescopique pour pouvoir rapprocher le nez au maximum du masque du patient et ainsi minimiser le gap d'air entre le patient et le faisceau. Nous allons décrire par la suite les caractéristiques et le contrôle des irradiations effectuées ainsi que les résultats obtenus.

##### 4.7.2.1 Caractéristiques du faisceau

Nous avons effectué nos mesures dans la salle Y1. L'énergie initiale du faisceau est de 201 MeV non modulé permettant ainsi d'atteindre des cibles situées en profondeur. Grâce au système de dégradation du faisceau qui consiste à interposer des absorbeurs dans la ligne de faisceau, nous avons pu utiliser trois énergies différentes qui sont : 56.1 MeV, 96.8 MeV et 153.4 MeV. Le tableau 4.3 décrit les trois énergies utilisées, leur parcours dans l'eau et les matériaux absorbeurs utilisés pour dégrader le faisceau. En effet, le CPO possède des absorbeurs de matériaux différentes (polycarbonate ou plomb). Pour obtenir une énergie donnée nous devons placer une quantité suffisante de matériaux qui absorbe l'énergie du faisceau principal ( $E = 201$  MeV). Le parcours des protons est exprimé ici par le parcours qui correspond à 80% de dose dans la descente du pic de Bragg (parcours distal).

Le contrôle dosimétrique a été effectué à l'aide d'une chambre d'ionisation *IBA – Wellhofer* CC13 dans une cuve à eau pour obtenir les profils transverses ainsi que la dose absolue et la chambre d'ionisation *IBA – Wellhofer* PPC05 pour mesurer les profils du pic de Bragg. La figure 4.26 montre les profils des pics de Bragg mesurés avec la chambre d'ionisation pour les trois énergies d'irradiations. Pour les irradiations des fantômes, nous avons utilisé la configuration triangle utilisant les fantômes en PMMA. Le faisceau d'irradiation est  $5 \times 5$  cm<sup>2</sup> de section. Les quatre niveaux de dose sont : 5, 10, 15 et 20 Gy. Le nombre de films irradiés simultanément dans chacun des fantômes est décrit dans le tableau suivant 4.4 ainsi que le débit et la dose absolue. Le débit de dose est exprimé en Gray par Unité Moniteur (UM). Le nombre d'UM correspond à une quantité de charges

TAB. 4.3 – Conditions expérimentales des trois irradiations effectuées au CPO avec leur parcours et les matériaux absorbants utilisés pour atteindre les énergies souhaitées.

| Manip. N° | Energie (MeV) | 80% distal dans l'eau (cm) | Lexan (polycarbonate) / Plomb (mm) |
|-----------|---------------|----------------------------|------------------------------------|
| 1         | 153.4         | 16.4                       | 68.25 / 1.5                        |
| 2         | 96.8          | 7.3                        | 156 / 0                            |
| 3         | 56.1          | 2.7                        | 196 / 0                            |

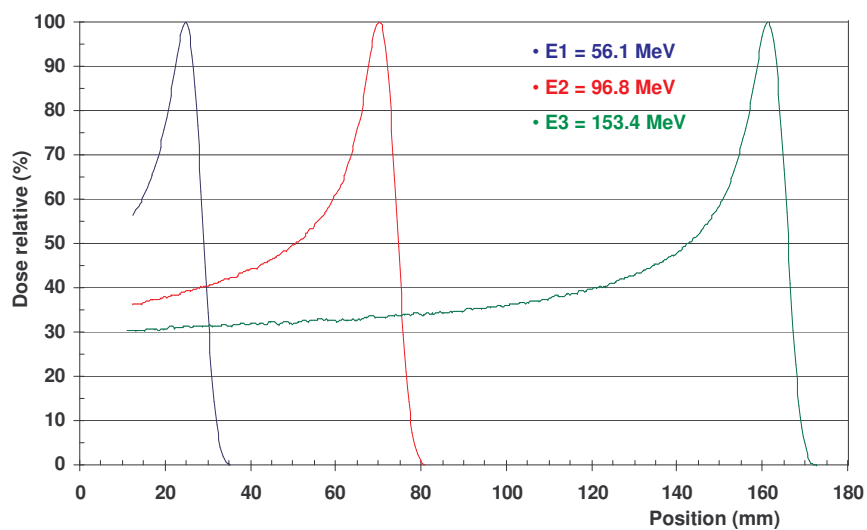


FIG. 4.26 – Pics de Bragg dans l'eau des trois énergies d'irradiations au CPO-Orsay mesurés avec la chambre d'ionisation IBA – Wellhofer PPC05.

TAB. 4.4 – Débit de dose et dose à l'entrée du fantôme pour les trois énergies et le nombre de films utilisés pour chacune des énergies.

| Manip. N° | Nb films irradiés | Débit (Gy/min) | Dose (Gy) |
|-----------|-------------------|----------------|-----------|
| 1         | 4                 | 3.0            | 1.509     |
| 2         | 2                 | 2.5            | 1.390     |
| 3         | 1                 | 2.0            | 1.609     |

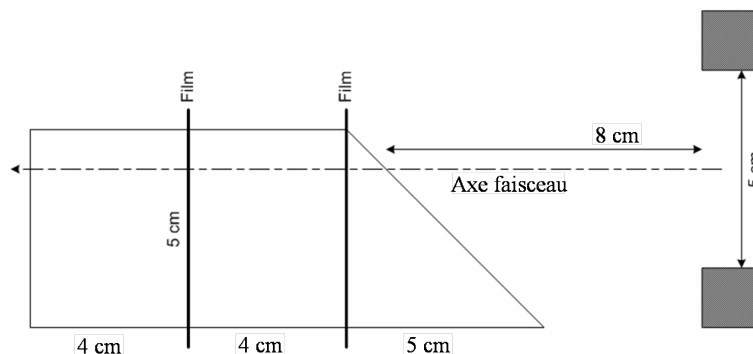


FIG. 4.27 – Image illustrant la disposition du fantôme irradié à 96.8 MeV avec l'insertion des films entre les blocs.

à intégrer pour obtenir une dose donnée (Gy). La figure 4.27 illustre la disposition du fantôme irradié à 96.8 MeV, c'est à dire qui contient des films insérés entre les blocs de matériaux. La figure 4.28 montre une image de fantôme irradié avec l'énergie 153.4 MeV installé sur un bloc de polystyrène expansé de densité très faible  $d \sim 0.04 \text{ g/cm}^3$ .

#### 4.7.2.2 Résultats

Tout d'abord, les parcours des protons pour les trois énergies ont été reproduits avec une précision meilleure que 1 mm par nos simulations. En revanche, la largeur à mi-hauteur du pic de Bragg n'est pas bien reproduite. Nous avons donc appliqué une distribution gaussienne en énergie pour chacune des trois énergies pour obtenir des profils qui correspondent mieux aux résultats obtenus par la chambre d'ionisation. Le tableau 4.5 montre les différentes valeurs fixées pour les trois énergies pour la suite de l'étude.

Une fois les paramètres fixés, nous avons appliqué le modèle RADIS pour comparer les densités optiques calculées avec les mesures utilisant l'équation 4.15. Les résultats de l'énergie 153.4 MeV sont montrés sur la figure 4.30. Nous avons utilisé quatre films pour ce fantôme (voir figure 4.28). Ceci est aussi illustré sur la figure 4.29. L'erreur relative entre les densités optiques mesurées et calculées en fonction du profondeur sont montrés sur la figure 4.31

La figure 4.30 montre les résultats de l'ajustement utilisant le modèle RADIS pour les

TAB. 4.5 – Valeurs de l'écart type  $\sigma$  de la distribution gaussienne en énergie pour les trois faisceaux ajustées par la simulation.

| Manip. N° | Energie (MeV) | $\sigma$ (MeV) |
|-----------|---------------|----------------|
| 1         | 153.4         | 1.6            |
| 2         | 96.8          | 2.3            |
| 3         | 56.1          | 3.6            |



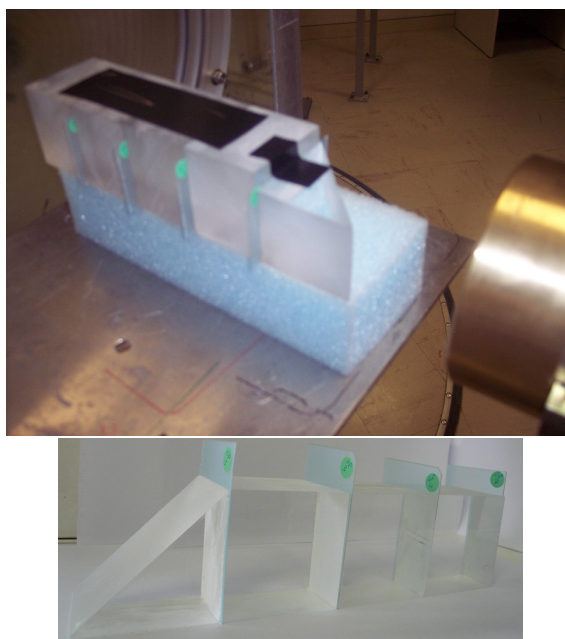


FIG. 4.28 – En haut : image du fantôme irradié à 153.4 MeV positionné sur du polystyrène expansé de densité très faible. En bas : image du même fantôme homogène.

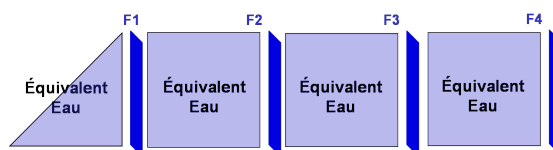


FIG. 4.29 – Illustration du fantôme irradié à une énergie  $E = 153.4$  MeV. La couleur bleu foncé illustre les films radiochromiques MD-v2-55 insérés derrière chacun des blocs (en bleu clair).

quatre films utilisés dans ce fantôme. La dose d'irradiation est de 20 Gy.

Les résultats pour les protons d'énergie  $E = 96.8$  MeV sont montrés sur la figure 4.32. Deux films ont été utilisés pour cette irradiation avec une dose de 20 Gy à l'entrée. Les erreurs relatives sur la densité optique calculée et mesurée sont montrés sur la figure 4.33.

Finalement, pour la plus faible énergie de proton utilisé,  $E = 56.1$  MeV, nous montrons les résultats de la comparaison entre la mesure et le modèle RADIS sur la figure 4.34. Nous illustrons les résultats de l'irradiation pour une dose de 5 Gy à l'entrée. La figure 4.35 montre les erreurs relatives sur les densités optiques calculées et mesurées.

#### 4.7.2.3 Discussion et conclusion

Le modèle RADIS publié par Frisson et al [93] permet de calculer la réponse des films MD-v2-55 irradiés sous faisceaux d'ions  $^{12}C$  et  $^{13}C$ . Nous avons appliqué le modèle RADIS à nos irradiations en protons à différentes énergies. Nous avons pu reproduire la densité optique des films irradiés dans des fantômes homogènes en PMMA avec une précision meilleure que 2% le long du plateau du profil du pic de Bragg. La précision observée dans la région du maximum du pic de Bragg est meilleure que 3% alors que dans la queue du pic de Bragg une différence entre les densités optiques mesurées et calculées peut atteindre le 8%. Cette validation étend le domaine d'application du modèle RADIS à

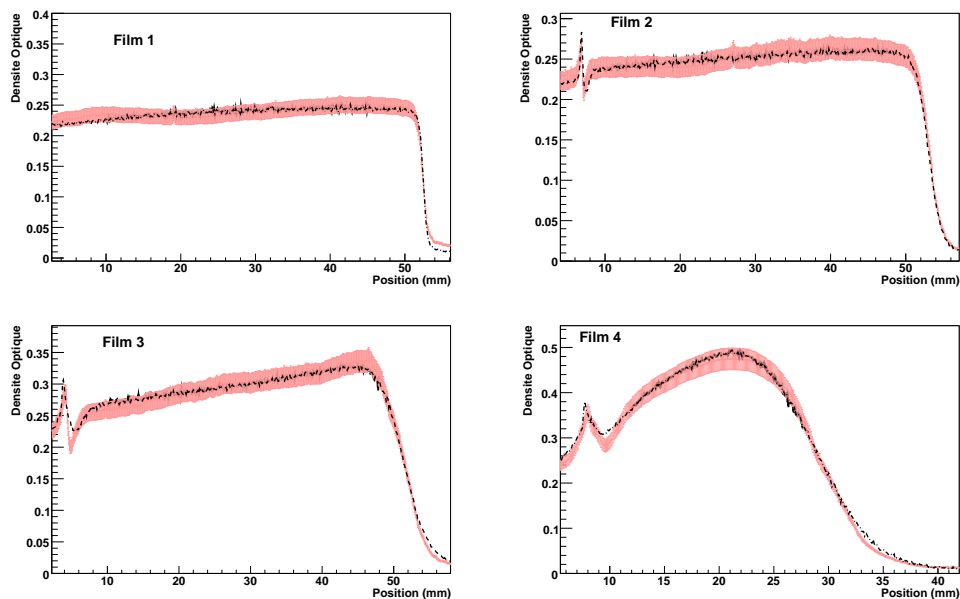


FIG. 4.30 – Densité optique nette mesurée pour des films irradiés à 20 Gy avec un faisceau proton d'énergie  $E = 153.4$  MeV en fonction de la position le long de l'axe  $x$  du film (en rouge). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les densités optiques calculées avec l'équation 4.15 sont montrées en noir. De gauche à droite et de haut en bas les résultats des films F1, F2, F3 et F4 sont montrés.

TAB. 4.6 – Valeurs des paramètres d'ajustement pour les irradiations en protons.

| <b>E (MeV)</b>         | <b>153.4</b> | <b>96.8</b> | <b>56.1</b> |
|------------------------|--------------|-------------|-------------|
| $\tau$ (keV/ $\mu$ )   | 20           | 15          | 22          |
| $\sigma$ (keV/ $\mu$ ) | 1.6          | 1.12        | 1.03        |

d'autres qualités de faisceaux, des ions carbone au proton, permettant d'utiliser ces films en dosimétrie et contrôle de la qualité des faisceaux d'hadronthérapie. Le paramètre  $\tau$  de l'ajustement a été calculé pour chaque film, chaque énergie et type de particule. Le tableau 4.6 montre les valeurs obtenues pour chacun des ajustements pour le dernier film de chaque configuration.

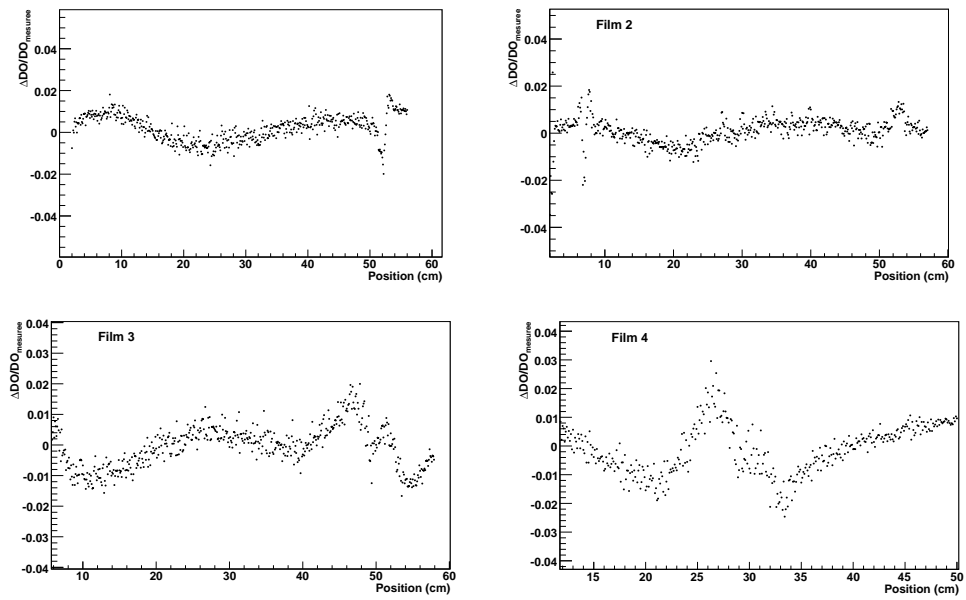


FIG. 4.31 – Erreur relative entre la densité optique mesurée et calculée avec le modèle RADIS pour un faisceau de proton d'énergie  $E = 153.4$  MeV.

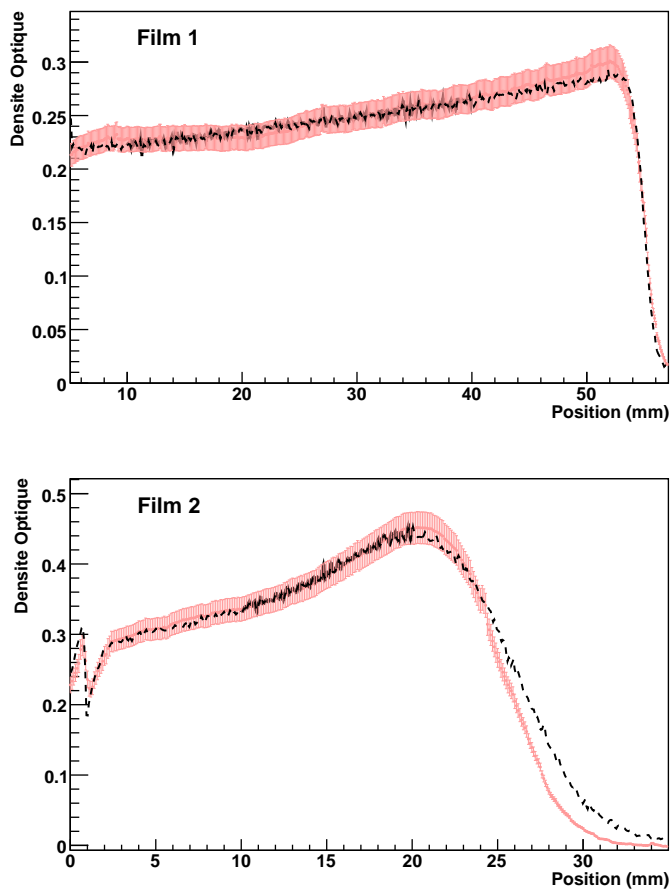


FIG. 4.32 – Densité optique nette mesurée pour des films irradiés à 20 Gy avec un faisceau proton d'énergie  $E = 96.8$  MeV en fonction de la position le long de l'axe  $x$  du film (en rouge). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les densités optiques calculées avec l'équation 4.15 sont montrés en noir. En haut sont montrés les résultats du premier film et en bas ceux du second film.

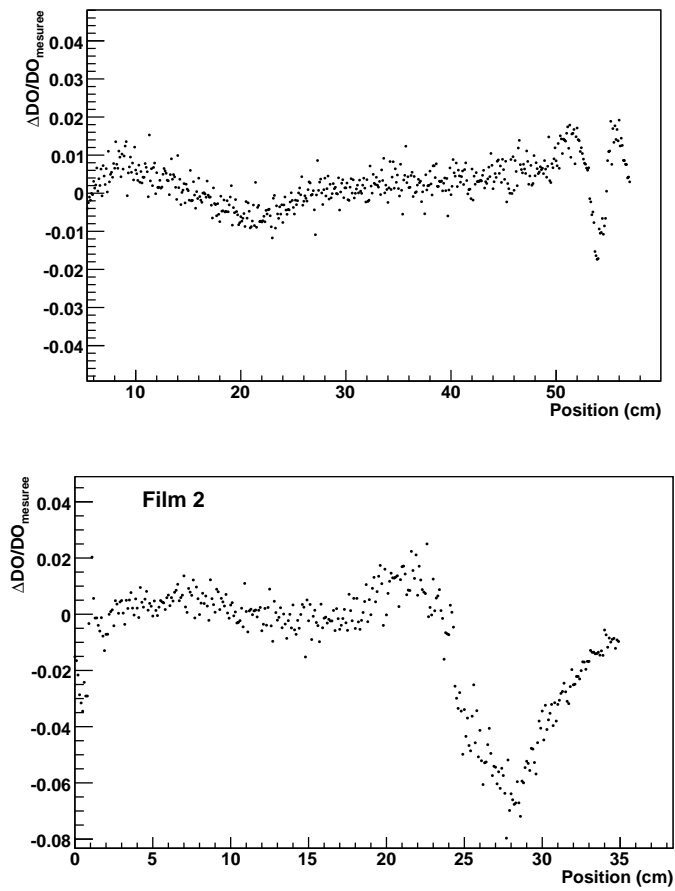


FIG. 4.33 – Erreur relative entre la densité optique mesurée et calculée avec le modèle RADIS pour un faisceau de proton d'énergie  $E = 96.8$  MeV. L'erreur relative sur le premier et le second film sont respectivement montrés de haut en bas.

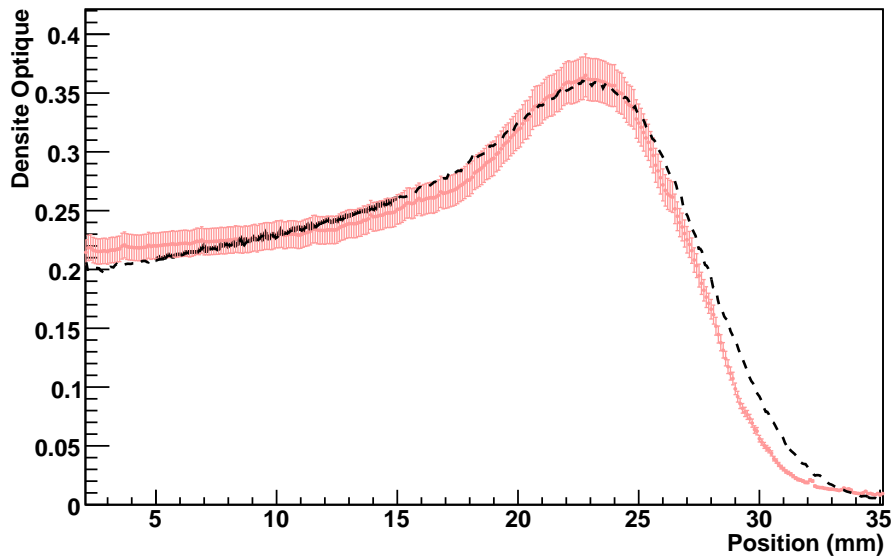


FIG. 4.34 – Densité optique nette mesurée pour des films irradiés à 5 Gy avec un faisceau proton d'énergie  $E = 56.1$  MeV en fonction de la position le long de l'axe  $x$  du film (en rouge). Les barres d'erreurs indiquent la précision de la mesure. Les densités optiques calculées avec l'équation 4.15 sont montrés en noir.

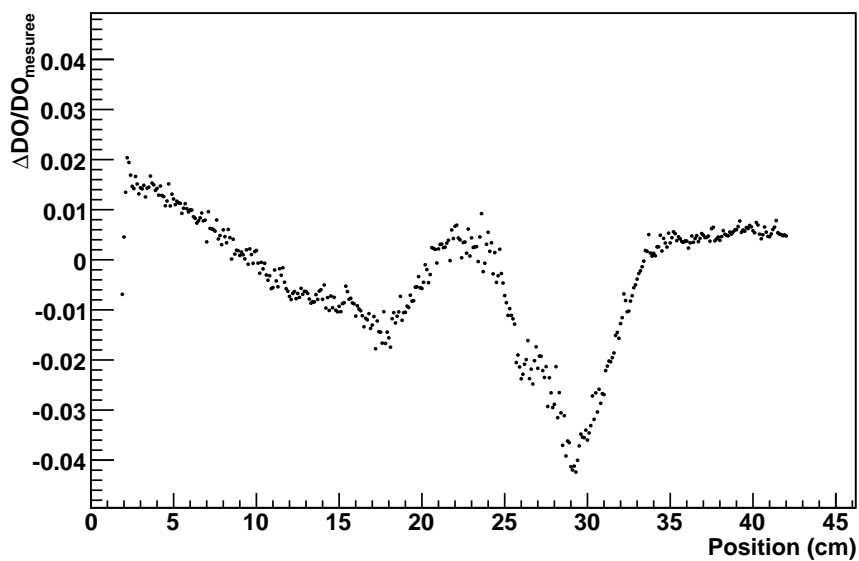


FIG. 4.35 – Erreur relative entre la densité optique mesurée et calculée avec le modèle RADIS pour un faisceau de proton d'énergie  $E = 56.1$  MeV.

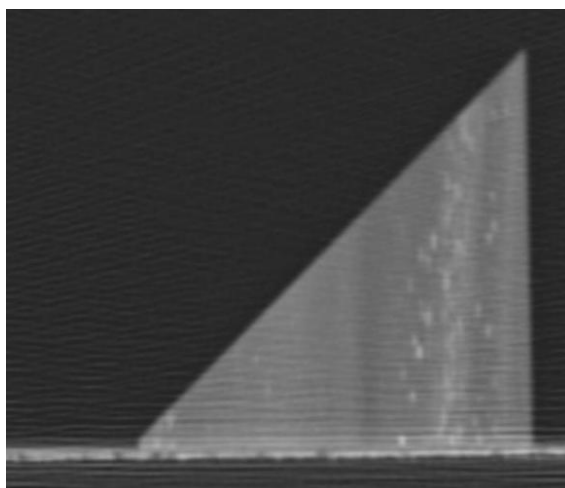


FIG. 4.36 – Image du bloc de bois scanné avec le scanner Brilliance BigBore (Philips) permettant de voir les hétérogénéités en terme d'unités Hounsfield.

#### 4.8 Simulation d'une image voxelisée d'un fantôme avec hétérogénéités

Dans cette étude particulière, nous allons analyser le résultat d'une irradiation effectuée avec un faisceau  $^{13}\text{C}$  d'un fantôme triangulaire en bois (peuplier) de densité  $d = 0.4 \text{ g/cm}^3$ . Ce fantôme est un bois blanc, léger et présente beaucoup d'hétérogénéités. Nous avons irradié un film placé derrière ce fantôme et nous avons observé le changement de la densité optique sur le film. L'observation du film, figure 4.37, montre l'hétérogénéité de ce fantôme. Ceci nécessite une description fine du milieu irradié.

Nous avons donc scanné le fantôme à l'aide du scanner CT Brilliance BigBore (Philips) présent au département de radiothérapie du centre Léon Bérard (CLB) (voir figure 4.36). Cela nous a permis d'avoir les unités Hounsfields du fantôme avec une résolution spatiale de l'ordre de 0.1 mm. Nous avons ensuite utilisé cette image du fantôme en l'insérant dans notre outil de simulation afin de reproduire les conditions expérimentales. Nous avons enregistré une carte de dose sur le film simulé et nous avons comparé cette carte au film irradié. La figure 4.37 montre une comparaison des densités optiques du film irradié avec la carte de dose calculée. En utilisant des outils de traitement d'images, nous avons pu convertir la dose de la simulation à des densités optiques en utilisant l'équation 4.15. Pour comparer les densités optiques mesurées et calculées nous avons extrait quelques profils en choisissant les mêmes coordonnées pour les deux images 4.37. La figure 4.38 montre les résultats des deux lignes extraits à deux coordonnées différentes.

Les résultats montrent la capacité de notre outil de simulation à utiliser des images provenant d'un scanner. Nous avons pu reproduire les densités optiques utilisant le modèle RADIS malgré l'hétérogénéité du fantôme peuplier. L'écart relatif peut atteindre 30% dans la région entre 78 et 100 mm. En revanche, cet écart reste inférieur à 10% tout le long de profil du pic de Bragg.

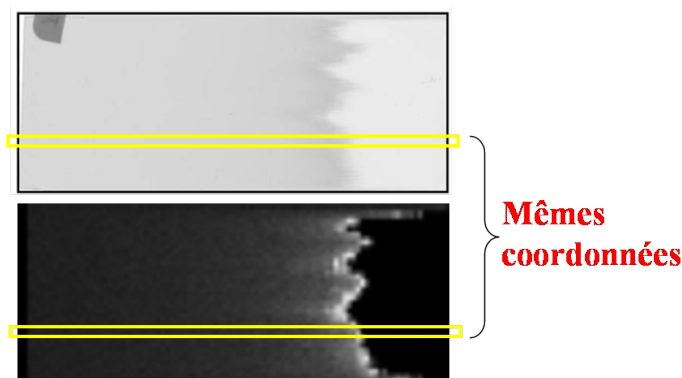


FIG. 4.37 – Image du film scanné à l'aide du Vidar en haut, et la carte de dose calculée pour le film simulé. Pour illustration en rectangles jaunes, deux tranches présentant les mêmes coordonnées pour la comparaison entre les simulations et les données.

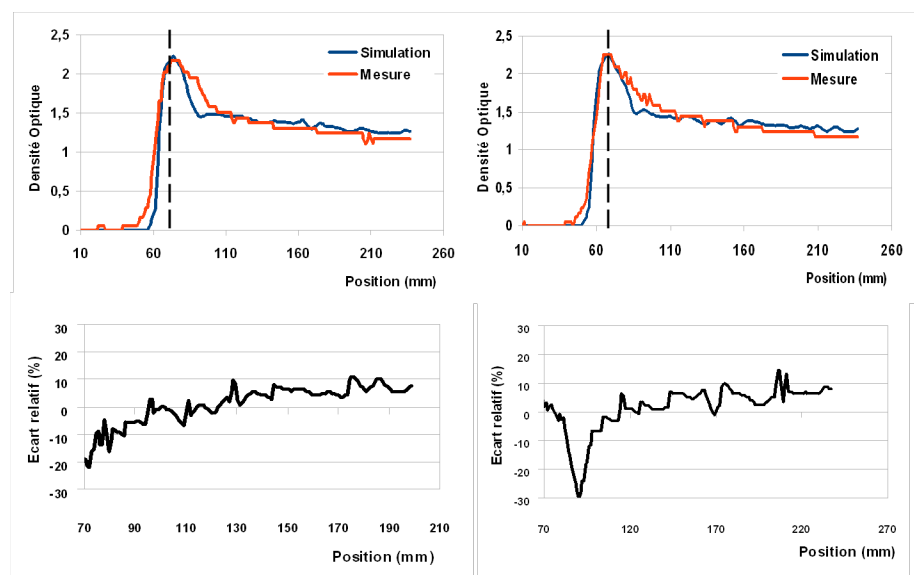


FIG. 4.38 – En haut : deux profils de comparaison de la densité optique calculée et mesurée pour deux coordonnées différentes (l'entrée du milieu est à droite). En bas : les écarts relatifs pour les deux courbes ci-dessus.



## 4.9 Discussion et conclusions

Pour des buts dosimétriques et le contrôle de qualité des faisceaux thérapeutiques utilisant les ions carbones et les protons, il est essentiel d'étudier les effets des films dosimétriques. Les films sont le moyen le plus utilisé pour la majorité des contrôles dosimétriques en routine clinique. Dans cette thèse nous avons proposé d'utiliser les films radiochromique MD-v2-55 pour la dosimétrie et le contrôle qualité en hadronthérapie. Pour valider cette nouvelle technique en hadronthérapie, nous nous basons sur notre expérience en radiothérapie conventionnelle. Dans ce chapitre nous avons étudié la réponse des films sous un faisceau de photons (particules à faible TEL). Ceci nous a permis de comprendre le comportement de ce type de film dosimétrique assez récents et prometteurs dans le domaine de la radiothérapie en général.

La non-linéarité de la réponse en fonction de la dose des films irradiés en photons a été discutée par plusieurs auteurs (comme par Devic et al). Dans la littérature, certains auteurs ont voulu étudier la réponse de différents films dosimétriques sous faisceau protons (Piermattei et al) et ions carbone (Spielberger et al). Ces derniers ont trouvé que les films dosimétriquesaturent à cause des propriétés physiques des ions (particules à TEL élevée). Piermattei et al ont utilisé les films radiochromiques du type MD-55-2 alors que Spielberger et al ont utilisé les films radiographiques type X-Omat. Spielberger et al sont les seuls à avoir effectué une étude sur la réponse des films radiographique sous faisceau d'ions carbone. Ils ont développé un modèle de prédiction de la densité optique des films en se basant sur le modèle LEM (Local Effect Model) développé par Scholz et al. Nous n'avons pas voulu utiliser les films radiographiques, du fait qu'ils contiennent des grains de bromure d'argent. Ces grains ont une densité six fois plus élevée que la densité de l'eau qui perturbent le faisceau d'ions. D'autre part, Devic et al ont développé un modèle de prédiction de la réponse des films radiochromiques sous faisceau de photons. Ce modèle est basée sur l'ajustement de plusieurs paramètres libres.

A l'heure actuelle, aucune étude n'a été effectuée pour étudier la réponse des films radiochromiques pour l'hadronthérapie. Nous avons effectué plusieurs mesures utilisant les films MD-v2-55 sous faisceaux protons et ions carbone. Nous avons retrouvé l'effet de saturation des films pour les deux particules. Cette saturation est due à la densité d'ionisation élevée autour de la trace d'ions. Elle se traduit par une sous-estimation de la réponse des films surtout dans la région proche du maximum du pic de Bragg. Dans ce chapitre, nous avons effectué une étude sur la modélisation de la réponse des films sous faisceaux d'ions carbone et protons. Ce modèle appelé RADIS pour "Radiochromic film Dosimetry for Ions using Simulation" est basé sur la réponse des films en photons et le dépôt d'énergie linéique calculé par les simulations Monte Carlo. Nous avons tout d'abord fait une courbe d'étalonnage des films irradiés en photons. Cet étalonnage nous permet de déterminer la dose d'irradiation à partir de la densité optique mesurée. Nous avons étudié cette réponse en photons et nous avons modélisé cette réponse avec une fonction mathématique qui contient un seul paramètre libre  $a'$  (voir section 4.4). Ce paramètre déterminé par la fonction est utilisé ensuite pour l'ajustement des données en ions. Nous avons modifié la fonction en intégrant le calcul de dépôt d'énergie linéique (DEL) dans le modèle utilisé pour les photons. Nous avons appliqué ce modèle à différentes irradiations,  $^{13}\text{C}$  à 75 MeV/u,  $^{12}\text{C}$  à 95 MeV/u et protons avec trois énergies différentes (56.1 MeV, 96.8 MeV et 153.4 MeV). Nous avons d'abord utilisé des milieux homogènes équivalent PMMA pour la validation du modèle. Les résultats pour les irradiations en  $^{13}\text{C}$  et  $^{12}\text{C}$  montrent un accord satisfaisant. L'écart entre la densité optique mesurée et calculée est inférieur à 3% tout le long du profil du pic de Bragg sauf dans la région distale du pic (derrière le pic) où l'erreur peut atteindre 8%. Cette erreur peut être due aux processus de fragmentation dans nos simulations.

Nous avons également validé le modèle RADIS pour des irradiations dans des milieux hétérogènes avec des faisceaux de  $^{13}\text{C}$  et  $^{12}\text{C}$ . De plus, nous avons appliqué le modèle pour reproduire les densités optiques d'un film irradié avec un faisceau  $^{13}\text{C}$  placé derrière un fantôme en bois. Cette application a nécessité de simuler une image scanner pour tenir compte des hétérogénéités du bois. Les résultats montrent la capacité de nos simulations à reproduire une cartographie de dose sur la base d'une image scanner. En revanche, malgré

la reproduction des profils des pics de Bragg mesurés avec une erreur inférieure à 10%, l'écart entre les simulations et les mesures peut atteindre 30% dans une petite région du film. Ceci est peut être dû à la résolution de l'image scanner du fantôme en bois utilisé dans la simulation.

Pour conclure, nous avons montré la capacité de modèle RADIS pour des applications en dosimétrie par films pour la radiothérapie et l'hadronthérapie. Ce modèle basé sur une méthode de calcul Monte Carlo est actuellement seulement un outil de vérification à cause du temps de calcul nécessaire.



## Conclusion

Grâce aux propriétés physiques et biologiques des ions, l'hadronthérapie présente un grand potentiel d'efficacité de traitement pour les tumeurs, particulièrement celles radio-résistantes ou situées à proximité d'organes à risque. Cette technique innovante de traitement nécessite encore une meilleure connaissance des variations du dépôt d'énergie des particules dans les tissus du patient et une optimisation des paramètres de simulation du calcul de distribution de la dose. En effet, la précision de délivrance de la dose en hadronthérapie doit être la plus élevée afin de délivrer la dose nécessaire et suffisante à la stérilisation de la tumeur sans endommager les tissus sains avoisinants.

Le travail de cette thèse a permis d'explorer pour la première fois la dosimétrie par films radiochromiques irradiés sous faisceaux d'ions carbone et de protons et propose une modélisation de ces irradiations par simulation Monte Carlo. L'outil Gate/Geant4 utilisé dans cette étude, a permis de mettre en évidence toute son utilité dans le domaine médical comme outil de vérification des systèmes de planification de traitement. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés au calcul de la dose physique des protons et des ions carbone.

**Simulations Gate/Geant4** Le premier point de cette thèse est l'étude de la précision de notre outil de simulation pour calculer la distribution de la dose dans le milieu. Les paramètres, tels que le seuil de production des particules secondaires (seuil de production) et les limites de la taille maximale d'un step (step limiter) contenus dans Geant4 influencent d'une manière non négligeable le dépôt d'énergie dans le milieu. Nous avons étudié l'influence de ces paramètres sur la distribution de la dose dans l'eau ainsi que sur le temps de calcul pour obtenir une incertitude statistique de 1% pour des ions  $^{12}\text{C}$  à 300 MeV/u. Concernant les interactions électromagnétiques, le profil du pic de Bragg a été comparé à des mesures expérimentales ainsi qu'aux valeurs données par l'ICRU 73 <sup>1</sup>, pour obtenir la bonne position du maximum du pic de Bragg. Nous avons montré que l'utilisation des paramètres par défaut de Geant4 version 9.0, c'est à dire sans limite sur la taille de step et un seuil de production = 1 mm, résulte en une différence de 2 mm sur la position du maximum du pic de Bragg par rapport à notre référence (seuil de production =  $10^{-3}$  mm et step limiter = 0.1 mm) et donc une différence en terme d'énergie déposée pouvant atteindre 30%. Nous avons alors testé plusieurs valeurs de seuil de production et de step limiter afin de retrouver le même profil de pic de Bragg (1D) que la référence. Nous avons trouvé un très bon accord concernant la distribution de la dose 1D en utilisant un seuil de production de 1 mm et un step limiter de 0.1 mm. Nous avons aussi regardé la différence en terme de distribution de l'énergie déposée localement (DEL) en 2D afin de quantifier la contribution de particules secondaires générées. Nous avons observé une différence significative entre des valeurs de seuil de production de 1 mm et de  $10^{-3}$  mm. Finalement, pour illustrer cliniquement cette étude, nous avons testé ces paramètres pour calculer la distribution de la dose spatiale dans une image voxélisée d'un patient (3D). Il

<sup>1</sup>Le rapport ICRU 73 utilise un potentiel d'ionisation pour l'eau de  $I_{eau} = 67.2$  eV.

s'est avéré que les paramètres optimaux déterminés pour une distribution 1D ne sont pas satisfaisants pour une distribution de dose 3D. En effet, dans le cas d'utilisation d'un seuil de production de 1 mm nous dépassons la tolérance de 2% quasiment tout le long du pic de Bragg étalé (SOBP). En revanche, nous avons observé que pour un seuil de production de 0.1 mm et un step limiter de 0.1 mm, nous respectons la tolérance sur l'énergie déposée de 2% par rapport à la référence, sauf dans la région de haut gradient (la queue du pic de Bragg) où la différence peut atteindre 8%. Ceci signifie que le choix des paramètres doit être fait avec beaucoup de précautions selon le domaine d'application. L'écart élevé de 8% est dû probablement à la fragmentation des ions carbone et dont l'étude est en cours de réalisation par d'autres équipes sort du cadre de cette thèse.

Notons également qu'un autre paramètre, le potentiel d'ionisation de l'eau, constitue un sujet de discussion actuellement en hadronthérapie. En fait, plusieurs valeurs de  $I_{eau}$  ont été proposées par différents auteurs. Ces valeurs ne donnant pas la même perte d'énergie pour les particules chargées, deviennent problématiques pour la précision de contrôle de la dose en hadronthérapie.

Pour conclure, les valeurs des pouvoirs d'arrêts recommandées par l'IAEA-TRS-398 pour la dosimétrie en hadronthérapie doivent être révisées [Jäkel, Karger, and Debus : The future of heavy ion radiotherapy 2008]. Les incertitudes concernant le pouvoir d'arrêt et le potentiel d'ionisation de différents tissus (5-10%) doivent être prise en compte pour déterminer la précision que nous pouvons atteindre en clinique. Le temps de calcul des codes Monte Carlo reste encore relativement important. Pour envisager une utilisation clinique de ce type de calcul, des efforts sont encore à fournir pour se rapprocher du temps de calcul des algorithmes utilisés actuellement.

**Perspectives** La quantification de différents paramètres physiques d'un faisceau d'ions peut être obtenue à l'aide des codes Monte Carlo qui sont maintenant considérés comme les nouveaux outils de dosimétrie en hadronthérapie. Cette quantification concerne plus particulièrement la distribution des particules secondaires : d'une part les fragments issus des interactions nucléaires et d'autre part les électrons secondaires. Un problème majeur à traiter pour les codes Monte Carlo sera d'affiner les modèles nucléaires qui permettent de calculer les sections efficaces des fragments et des particules secondaires. Ainsi, nous pourrions reproduire correctement la queue du pic de Bragg due aux fragmentations. Il est par ailleurs indispensable par la suite d'intégrer la dose biologique ( $D_{bio}$  (GyE) =  $EBR \times D$  (Gy)) dans le calcul de la dose en hadronthérapie.

Etant donné la capacité de notre outil à intégrer et simuler des images scanner, nous trouvons intéressant d'effectuer une comparaison des cartes de doses entre un plan de traitement clinique calculé par un TPS et les simulations Monte Carlo dans les mêmes conditions. Au sein du laboratoire, des travaux sur la comparaison entre Gate/Geant4 et le TPS - Xio (CMS) pour des traitements en proton utilisant un faisceau Pencil Beam Scanning (PBS), sont en cours.

Enfin, il est essentiel de connaître avec beaucoup de précision le pouvoir d'arrêt des ions et l'anatomie du patient afin d'obtenir un plan de traitement précis correspondant au traitement délivré. En effet, les images obtenues par un scanner à rayons-X ne donnent pas des informations complètes pour le calcul de dose par un plan de traitement en protons ou ions carbone. Cette étape d'étalonnage stoechiométrique représente une source d'incertitude importante. Des images voxélisées du patient basées sur le pouvoir d'arrêt des ions par l'intermédiaire des scanners protons ou ions carbone pourraient être utilisées [Schulte et al 2004].

**Expérience** Le deuxième axe de cette thèse concerne les expériences dans trois centres délivrant un faisceau d'ions en France : l'ICPO (Orsay - protons) et le CAL (Nice - protons) qui sont des centres cliniques et le GANIL (Caen -  $^{12}\text{C}$  et  $^{13}\text{C}$ ) qui est un centre de recherche. Nous avons réalisé différentes irradiations :  $^{13}\text{C}$  à 75 MeV/u,  $^{12}\text{C}$  à 95 MeV/u et protons avec trois énergies différentes (56.1 MeV, 96.8 MeV et 153.4 MeV). Pour effectuer ces expériences, nous avons testé deux configurations de fantômes. Les films radiochromiques nous ont servi de détecteurs pour la mesure de la dose.

Nous nous sommes d'abord inspirés des configurations de fantômes décrites dans la littérature. Ces fantômes, appelés dans cette thèse fantômes en "tranches", n'ont pas été satisfaisants pour la mesure du profil de pic de Bragg en profondeur en raison de la résolution limitée par l'épaisseur des films ( $310 \mu\text{m}$ ) et des blocs constituant le fantôme (1 mm). Après plusieurs essais au GANIL et au CAL (2008), nous avons proposé une autre approche qui consiste à utiliser un bloc triangulaire. Ceci nous a permis de mesurer un profil de Bragg avec une précision de 1 pixel/ $\mu\text{m}$  en plaçant un seul film derrière le bloc triangulaire. Nous avons donc adopté cette dernière pour le reste des expériences dans cette thèse.

**Perspectives** Il est nécessaire d'effectuer des irradiations avec des ions  $^{12}\text{C}$  à plus haute énergie <sup>2</sup> pour couvrir la plage d'énergies utilisées en hadronthérapie. Des irradiations dans des milieux hétérogènes sous faisceaux de protons permettraient également de compléter la série d'études. Dans cette thèse, nous avons utilisé des faisceaux délivrant un pic de Bragg simple (monoénergétique). Nous pensons que l'irradiation avec un faisceau étalé SOBPs pourrait être intéressante et permettrait l'exploitation des fantômes en tranches. Ceci est important pour contrôler l'homogénéité de la dose dans la zone plate du pic de Bragg étalé. La réponse des films placés à plusieurs positions du pic étalé ne sera pas la même parce qu'elle dépend du LET des particules qui varient le long du SOBPs. En revanche, ceci peut être reproduit par la simulation et donc le contrôle de l'homogénéité peut être envisageable.

Des irradiations avec des champs complexes, obtenus par modulation d'intensité "Intensity Modulated Particle Therapy", pour la vérification de l'utilité des films radiochromiques pour le contrôle de forme du champ d'irradiation seraient aussi importantes à réaliser. En effet, actuellement un des détecteurs utilisés pour le contrôle des champs complexes en IMRT est le "MapCHECK". Il est constitué de 445 semi-conducteurs repartis sur 22 cm x 24 cm. Ces détecteurs sont séparés de 1 cm en horizontale et de 0.7 cm en diagonale. La zone sensible est de 0.8 mm x 0.8 mm. De ce fait, la résolution des films radiochromiques (1 pixel par  $\mu\text{m}$ ) est plus avantageuse pour ce genre d'application.

Une des propriétés des films radiochromiques est leur capacité à pouvoir être utilisés dans des milieux liquides tel que l'eau. Nous pourrions ainsi imaginer de comparer la réponse des films dans une cuve à eau au système de chambres d'ionisations appelé *peak finder*. Le système *peakfinder* est fabriqué pour la mesure du pic de Bragg dans l'eau (35 cm) pour les particules chargées telles que les protons et les ions carbone. Il est constitué de deux chambres d'ionisation, une positionnée à l'entrée fixe, et l'autre en mouvement dans de l'eau par pas de  $10 \mu\text{m}$  pour mesurer le pic de Bragg.

Dans cette thèse, nous avons utilisé deux types de détecteurs : les films radiochromiques et les chambres d'ionisation. Par ailleurs, il sera important de tester d'autres types de détecteurs pour l'hadronthérapie pour s'affranchir des limites de ces deux derniers. L'utilisation des détecteurs fins ( $< 50 \mu\text{m}$ ) en diamant polycristallin (CVD) avec une résolution de l'ordre du millimètre peut être intéressant pour le contrôle de la position, de l'intensité et du profil du faisceau. Ces propriétés permettent de minimiser la perturbation du faisceau qui n'est pas négligeable lors de l'utilisation d'une chambre d'ionisation. En revanche, les détecteurs CVD doivent être irradiés sous faisceau haute énergie pour produire une paire électron-trou (13.2 eV) et donc avoir un signal comparable par rapport à la chambre d'ionisation. Il a été montré que ces détecteurs peuvent être utiles dans le domaine de l'hadronthérapie ( $^{12}\text{C}$  de 88-430 MeV/u) [Rebisz et al 2004], même si ce n'est pas le cas pour la radiothérapie conventionnelle.

**Modèle RADIS** A l'heure actuelle, aucune étude n'a permis de reproduire un modèle de prédiction de la réponse des films radiochromiques pour l'hadronthérapie. Dans la troisième partie de cette thèse, nous avons développé un modèle appelé RADIS pour "RADiochromic film Dosimetry for Ions using Simulation" basé sur la réponse des films en photons et le dépôt d'énergie linéique calculé par les simulations Monte Carlo. La courbe

<sup>2</sup>E = 400 MeV/u : énergie qui correspond actuellement à l'énergie la plus élevée en hadronthérapie clinique.

d'étalonnage des films irradiés en photons a été d'abord comparée à celle obtenue par le modèle de Devic et al. Les deux modèles sont en bon accord avec les données pour des doses inférieures à 10 Gy. La modèle de Devic et al valable pour cette gamme de dose, présente une différence qui peut atteindre 9% à une dose de 100 Gy, contrairement au modèle RADIS qui suit l'allure des données avec un écart inférieur à 2%.

Nous avons ensuite modifié la fonction en intégrant le calcul de dépôt d'énergie linéique (DEL) dans la relation utilisée pour les photons afin de prédire la réponse en ions carbone et protons. L'utilisation du DEL et non pas de la dose dans cette relation permet la prise en compte de l'effet de saturation dû à la forte densité d'ionisations autour de la trace. Nous avons appliqué ce modèle aux différentes irradiations :  $^{13}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ , protons et photons en milieux homogènes constitués de PMMA. Les résultats pour les irradiations en  $^{13}\text{C}$  et  $^{12}\text{C}$  montrent un accord satisfaisant. L'écart entre la densité optique mesurée et calculée est inférieur à 2% tout le long du profil de Bragg sauf dans la région distale du pic où l'erreur peut atteindre 5%. Cette erreur peut être due aux processus de fragmentation imparfaitement reproduits dans nos simulations. Les modèles physiques de fragmentation notamment dans Geant4 sont régulièrement mis à jour et pourraient être améliorés dans le futur.

D'autres validations de ce modèle ont été réalisées pour des irradiations dans des milieux hétérogènes sous faisceaux  $^{13}\text{C}$  et  $^{12}\text{C}$ . Les résultats montrent un accord aussi satisfaisant qu'en milieu homogène mais avec des écarts légèrement supérieurs à 5% derrière le pic pour le film situé après le bloc équivalent os. De plus, nous avons appliqué le modèle RADIS pour reproduire les densités optiques d'un film irradié avec un faisceau  $^{13}\text{C}$  placé derrière un fantôme peu dense (en bois de peuplier). Cette application a nécessité l'acquisition d'une image scanner pour tenir compte des hétérogénéités du bois. Les résultats montrent la capacité de nos simulations à reproduire une cartographie de dose d'une image scanner. En revanche, malgré la reproduction des profils de Bragg mesurés avec une erreur inférieure à 10%, l'écart entre les simulations et les mesures peut atteindre 30% dans certaines régions du film. Ceci est peut être dû à la résolution de l'image scanner du fantôme utilisé dans la simulation ou bien à l'étalonnage stoechiométrique.

**Perspectives** Ce modèle est actuellement difficile à utiliser en routine clinique car, d'une part il nécessite une simulation Monte Carlo complète afin d'appliquer le modèle, et d'autre part il prédit la densité optique des films par l'intermédiaire de la dose délivrée et la dose effective et non pas l'inverse. Pour améliorer le modèle RADIS, il serait intéressant d'établir une base de données qui contient différents profils de pic de Bragg exprimés en dose effective en fonction de la profondeur pour plusieurs énergies de faisceaux. Dans un premier temps, nous effectuerons une base de donnée pour un seul matériau, le PMMA. En effet, dans le cas d'une irradiation utilisant un fantôme en tranche avec un film placé à une certaine profondeur  $x$ , nous pouvons directement avoir la dose effective correspondante aux caractéristiques du faisceau utilisé. Cette dose effective est ensuite injectée directement dans la formule de prédiction de la densité optique. Cette méthode permet d'éviter une simulation Monte Carlo complète et donc un gain en temps non négligeable.

Finalement, dans cette thèse nous avons mis au point, pour la première fois, un modèle de prédiction de la densité optique des films radiochromiques à l'aide de simulations Monte Carlo (Gate/Geant4). Ce modèle permet le contrôle qualité et la dosimétrie en hadronthérapie par protons et ions carbone à différentes énergies. L'ensemble de ce travail constitue une première étape vers un système de vérification d'un plan de traitement.

# Bibliographie

- [1] Ferlay J, Bray F, Pisani P, and Parkin DM. Globocan 2002 : Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *IARC CancerBase IARC Press, Lyon*, No. 5. version 2.0, 2004.
- [2] <http://www.gsi.de/>.
- [3] Herman Suit, Thomas Delaney, Saveli Goldberg, Harald Paganetti, Ben Clasié, Leo Gerweck, Andrzej Niemierko, Eric Hall, Jacob Flanz, Josh Hallman, and Alexei Trofimov. Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiother Oncol*, Feb 2010.
- [4] <http://www.ganil-spiral2.eu/leganil>.
- [5] A. Stankovski, S. Kerhoas-Cavata, R. Ferrand, C. Nauraye, and L. Demarzi. Monte carlo modelling of the treatment line of the proton therapy center in orsay. *Phys Med Biol*, 54(8) :2377–2394, Apr 2009.
- [6] <http://www.carte-france.info>.
- [7] Alexandra Rink. *Point-Based Ionizing Radiation Dosimetry Using Radiochromic Materials and a Fiberoptic readout system*. PhD thesis, University of Toronto, 2008.
- [8] S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assié, D. Autret, S. Avner, R. Barbier, M. Bardiès, P. M. Bloomfield, D. Brasse, V. Breton, P. Bruyndonckx, I. Buvat, A. F. Chatziioannou, Y. Choi, Y. H. Chung, C. Comtat, D. Donnarieix, L. Ferrer, S. J. Glick, C. J. Groiselle, D. Guez, P. F. Honore, S. Kerhoas-Cavata, A. S. Kirov, V. Kohli, M. Koole, M. Krieguer, D. J. van der Laan, F. Lamare, G. LARGERON, C. Lartzien, D. Lazaro, M. C. Maas, L. Maigne, F. Mayet, F. Melot, C. Merheb, E. Pennacchio, J. Perez, U. Pietrzyk, F. R. Rannou, M. Rey, D. R. Schaart, C. R. Schmidtlein, L. Simon, T. Y. Song, J. M. Vieira, D. Visvikis, R. Van de Walle, E. Wieërs, and C. Morel. GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol*, 49(19) :4543–4561, Oct 2004.
- [9] Marcel Bajard, Jean-Marie De Conto, Joseph Remillieux, and E. T. O. I. L. E. Study Group. Status of the "etoile" project for a french hadrontherapy centre. *Radiother Oncol*, 73 Suppl 2 :S211–S215, Dec 2004.
- [10] D. M. Parkin. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*, 2(9) :533–543, Sep 2001.
- [11] Atlanta : American Cancer Society., editor. *Cancer Facts & Figures 2008*. American Cancer Society (2008), 2008.
- [12] J. Ferlay, D. M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher. Estimates of cancer incidence and mortality in europe in 2008. *Eur J Cancer*, 46(4) :765–781, Mar 2010.
- [13] D. M. Parkin, E. Läärä, and C. S. Muir. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer*, 41(2) :184–197, Feb 1988.
- [14] D. M. Parkin, P. Pisani, and J. Ferlay. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer*, 54(4) :594–606, Jun 1993.



- [15] D. M. Parkin, P. Pisani, and J. Ferlay. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*, 80(6) :827–841, Mar 1999.
- [16] S. Jacob, K. Wong, G. P. Delaney, P. Adams, and M. B. Barton. Estimation of an optimal utilisation rate for palliative radiotherapy in newly diagnosed cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 22(1) :56–64, Feb 2010.
- [17] Laurence Chérié-Challine (l.cheriechalline@invs.sante.fr) and Marjorie Boussac-Zarebska. Variations géographiques des décès par cancers accessibles au dépistage dans les régions métropolitaines, France, 1998-2002. *Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France*, BEH thématique 9-10 :70, 2007.
- [18] Albertine Aouba (aouba@vesinet.inserm.fr), Françoise Péquignot, Alain Le Toullec, and Eric Jouglu. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. *Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Inserm CépiDc, Le Vésinet, France*, BEH thématique 35-36 :308, 2007.
- [19] H. Fritz-Niggli. The suitability of negative pions for radiotherapy : 4 years preclinical research with the biomedical pie3-beam at sin. *Radiat Environ Biophys*, 16(3) :185–192, Aug 1979.
- [20] H. Fritz-Niggli, C. Buechi, and K. Schaeppi. Possible damage of repair systems by pi-mesons of different let spectra. *Radiat Res Suppl*, 8 :S165–S171, 1985.
- [21] J. R. Maisin, J. Vankerkom, L. De Saint-Georges, M. Janowski, M. Lambiet-Collier, G. Mattelin, and A. Wambersie. Effect of neutrons alone or combined with diethylnitrosamine on tumor induction in the livers of infant c57bl mice. *Radiat Res*, 142(1) :78–84, Apr 1995.
- [22] BROWN Andrew and SUIT Herman. The centenary of the discovery of the bragg peak. *Radiotherapy and oncology ISSN 0167-8140*, vol. 73, no3 :pp. 265–268, 1983.
- [23] R R Wilson. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47 :487–91, 1946.
- [24] R.R. Wilson. In *Advances in Hadrontherapy*, 1997.
- [25] G. Kraft. Tumor therapy with heavy charged particles. *Progress in Particle and Nuclear Physics*, 45 :S473–S544, 2000.
- [26] W. R. Leo. *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments*. Springer-Verlag, 1948.
- [27] G. Kraft, M. Scholz, and U. Bechthold. Tumor therapy and track structure. *Radiat Environ Biophys*, 38(4) :229–237, Dec 1999.
- [28] ICRU Report 60. Fundamental quantities and units for ionizing radiation. Technical report, Bethesda, MD, USA, 1998.
- [29] Ugo Amaldi and Gerhard Kraft. Radiotherapy with beams of carbon ions. *Rep. Prog. Phys.*, 68 :1861–1882, 2005.
- [30] K. Parodi, W. Enghardt, and T. Haberer. In-beam pet measurements of beta+ radioactivity induced by proton beams. *Phys Med Biol*, 47(1) :21–36, Jan 2002.
- [31] W. Enghardt. The spatial distribution of positron-emitting nuclei generated by relativistic light ion beams in organic matter. *Phys. Med. Biol.*, 37 :2127–31, 1992.
- [32] K. Parodi and W. Enghardt. Potential application of pet in quality assurance of proton therapy. *Phys Med Biol*, 45(11) :N151–N156, Nov 2000.
- [33] P Galle and R Paulin. *Biophysique 1 : Radiobiologie-Radiopathologie*. Masson Edition, 1992.
- [34] Yuki Kase, Nobuyuki Kanematsu, Tatsuaki Kanai, and Naruhiro Matsufuji. Biological dose calculation with monte carlo physics simulation for heavy-ion radiotherapy. *Phys Med Biol*, 51(24) :N467–N475, Dec 2006.
- [35] Oliver Jäkel. The relative biological effectiveness of proton and ion beams. *Z Med Phys*, 18(4) :276–285, 2008.
- [36] Alfred Smith, Michael Gillin, Martin Bues, X. Ronald Zhu, Kazumichi Suzuki, Radhe Mohan, Shiao Woo, Andrew Lee, Ritsko Komaki, James Cox, Kazuo Hiramoto, Hiroshi Akiyama, Takayuki Ishida, Toshie Sasaki, and Koji Matsuda. The m. d. anderson proton therapy system. *Med Phys*, 36(9) :4068–4083, Sep 2009.

- [37] H. Paganetti, H. Jiang, S. Y. Lee, and H. M. Kooy. Accurate Monte Carlo simulations for nozzle design, commissioning and quality assurance for a proton radiation therapy facility. *Med Phys*, 31(7) :2107–2118, Jul 2004.
- [38] M. Urie, M. Goitein, W. R. Holley, and G. T. Chen. Degradation of the bragg peak due to inhomogeneities. *Phys Med Biol*, 31(1) :1–15, Jan 1986.
- [39] P. L. Petti. Evaluation of a pencil-beam dose calculation technique for charged particle radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35(5) :1049–1057, Jul 1996.
- [40] R. L. Siddon. Prism representation : a 3d ray-tracing algorithm for radiotherapy applications. *Phys Med Biol*, 30(8) :817–824, Aug 1985.
- [41] H. Szymanowski, A. Mazal, C. Nauraye, S. Biensan, R. Ferrand, M. C. Murillo, S. Caneva, G. Gaboriaud, and J. C. Rosenwald. Experimental determination and verification of the parameters used in a proton pencil beam algorithm. *Med Phys*, 28(6) :975–987, Jun 2001.
- [42] P. L. Petti. Differential pencil beam dose calculations for charged particles. *Med. Phys.*, 19 :137–149, 1992.
- [43] G. A. P. Cirrone, G. Cuttone, F. di Rosa, G. Russo, and V. Salamone. Monte carlo validation of eyeplan proton therapy treatment planning. In ELSEVIER, editor, *Nuclear Physics B Proceedings Supplements*, volume Volume 172, pages p. 273–276, 2007.
- [44] R.L. Ford and W.R. Nelson. The egs code system version 3. Technical report, Stanford Linear Accelerator Center, 1978.
- [45] D. W. Rogers. A nearly mono-energetic 6-7 mev photon calibration source. *Health Phys*, 45(1) :127–137, Jul 1983.
- [46] Francesc Salvat, José M. Fernández-Varea, Eduardo Acosta, and Josep Sempau. *PENELOPE : A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*. Workshop Proceedings - Issy-les-Moulineaux, France, 2001.
- [47] I. Kawrakow. Accurate condensed history monte carlo simulation of electron transport. i. egsnrc, the new egs4 version. *Med Phys*, 27(3) :485–498, Mar 2000.
- [48] A. Ferrari, J. Ranft, and P. R. Sala. The fluka radiation transport code and its use for space problems. *Phys Med*, 17 Suppl 1 :72–80, 2001.
- [49] Alberto Fassò and Alfredo Ferrari. <http://www.fluka.org/>.
- [50] J. Ranft. Monte carlo calculation of energy deposition by the nucleon-meson cascade and total-absorption-nuclear-cascade TANC counters. *Nucl. Instrum. Methods*, 81 :29–35, 1970.
- [51] Radiation Safety Information Computational Center RSICC Oak Ridge National Laboratory,. *MCNP - A General Monte Carlo N-Particle Transport Code - Version 5 - MCNP 5.1.40 RSICC Release Notes*.
- [52] Koji NIITA, Hiroshi IWASE, Davide MANCUSI and Lembit SIHVER, Tatsuhiko SATO, Yukio SAKAMOTO, Norihito MATSUDA, Yousuke IWAMOTO, and Hiroshi NAKASHIMA. Multi-Purpose Particle and Heavy Ion Transport code System. Technical report, Research Organization for Information Science & Technology (RIST), 2003.
- [53] H. Kumada, T. Nakamura, M. Komeda, and A. Matsumura. Development of a new multi-modal monte-carlo radiotherapy planning system. *Appl Radiat Isot*, 67(7-8 Suppl) :S118–S121, Jul 2009.
- [54] Tatsuhiko Sato, Yuki Kase, Ritsuko Watanabe, Koji Niita, and Lembit Sihver. Biological dose estimation for charged-particle therapy using an improved phits code coupled with a microdosimetric kinetic model. *Radiat Res*, 171(1) :107–117, Jan 2009.
- [55] N.M.Sobolevsky. The SHIELD transport code for Monte Carlo simulation of interaction of hadrons and nuclei with complex extended targets. Technical report, Institute for Nuclear Research of Russian Academy of Sciences, 117312 Moscow, 2003.

- [56] Sihver L, Schardt D, and Kanai T. Depth-dose distributions of high-energy carbon, oxygen and neon beams in water. *Jpn J Med Phys*, 18, 1998.
- [57] Irena Gudowska, Pedro Andreo, and Nikolai Sobolevsky. Secondary particle production in tissue-like and shielding materials for light and heavy ions calculated with the monte-carlo code shield-hit. *J Radiat Res (Tokyo)*, 43 Suppl :S93–S97, Dec 2002.
- [58] Irena Gudowska, Nikolai Sobolevsky, Pedro Andreo, Dzevad Belkić, and Anders Brahme. Ion beam transport in tissue-like media using the monte carlo code shield-hit. *Phys Med Biol*, 49(10) :1933–1958, May 2004.
- [59] Emily Poon and Frank Verhaegen. Accuracy of the photon and electron physics in Geant4 for radiotherapy applications. *Med Phys*, 32(6) :1696–1711, Jun 2005.
- [60] Agostinelli S et al (GEANT4 Collaboration). Geant4 : a simulation toolkit. *Nucl. Instrum. Methods, A* 506 :250–303, 2003.
- [61] J. Allison et al. Geant4 developments and applications. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 53(1) :270–278, feb 2006.
- [62] P. Rodrigues, A. Trindade, L. Peralta, C. Alves, A. Chaves, and M. C. Lopes. Application of Geant4 radiation transport toolkit to dose calculations in anthropomorphic phantoms. *Appl Radiat Isot*, 61(6) :1451–1461, Dec 2004.
- [63] M. J. van Goethem, R. van der Meer, H. W. Reist, and J. M. Schippers. Geant4 simulations of proton beam transport through a carbon or beryllium degrader and following a beam line. *Phys Med Biol*, 54(19) :5831–5846, Oct 2009.
- [64] C. O. Thiam, V. Breton, D. Donnarieix, B. Habib, and L. Maigne. Validation of a dose deposited by low-energy photons using gate/geant4. *Phys Med Biol*, 53(11) :3039–3055, Jun 2008.
- [65] Emily Poon, Jan Seuntjens, and Frank Verhaegen. Consistency test of the electron transport algorithm in the GEANT4 Monte Carlo code. *Phys Med Biol*, 50(4) :681–694, Feb 2005.
- [66] H. Paganetti. Significance and implementation of rbe variations in proton beam therapy. *Technol Cancer Res Treat*, 2(5) :413–426, Oct 2003.
- [67] H. Paganetti and B. Gottschalk. Test of geant3 and geant4 nuclear models for 160 mev protons stopping in ch2. *Med Phys*, 30(7) :1926–1931, Jul 2003.
- [68] "Physics Reference Manual", *GEANT4 Web Page* : <http://geant4.cern.ch/>.
- [69] Christina Zacharatou Jarlskog and Harald Paganetti. Physics settings for using the geant4 toolkit in proton therapy. *IEEE*, 55(3) :1018–1024, June 2008.
- [70] H.W. Lewis. *Phys. Rev.*, 78 :526, 1950.
- [71] Nabil Zahra, Thibault Frisson, Loic Grevillot, Philippe Lautesse, and David Sarrut. Influence of geant4 parameters on dose distribution and computation time for carbon ion therapy simulation. *Phys Med*, Jan 2010.
- [72] R. M. Sternheimer, M. J. Berger, and S.M. Seltzer. *At. Data and Nucl. Data Tables*, 30 :262, 1984.
- [73] W.H. Barkas and M. J. Berger. Tables of energy losses and ranges of heavy charged particles. Technical report, National academy of sciences publication 1133, Nuclear Science Series Report No. 39, 1964.
- [74] Joe Deasy. ICRU Report 49, stopping powers and ranges for protons and alpha particles. *Medical Physics*, Volume 21 Issue 5 :709–710, May 1994.
- [75] J. F. Ziegler. Comments on icru report no. 49 : stopping powers and ranges for protons and alpha particles. *Radiat Res*, 152(2) :219–222, Aug 1999.
- [76] H.H. Anderson and J.F. Ziegler. Hydrogen stopping powers and ranges in all elements. 1977.
- [77] H. Bichsel and S Yu. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 19 :172, 1972.

- [78] J. F. Ziegler. The stopping of energetic light ions in elemental matter. *Journal of applied physics*, 85 :1249–1272, 1999.
- [79] Naruhiro Matsufuji, Tatsuaki Kanai, Nobuyuki Kanematsu, Tadaaki Miyamoto, Masayuki Baba, Tadashi Kamada, Hirotohi Kato, Shigeru Yamada, Jun-Etsu Mizoe, and Hirohiko Tsujii. Specification of carbon ion dose at the national institute of radiological sciences (NIRS). *J Radiat Res (Tokyo)*, 48 Suppl A :A81–A86, 2007.
- [80] L. Sihver, C. H. Tsao, R. Silberberg, A. F. Barghouty, and T. Kanai. Calculations of depth-dose distributions, cross sections and momentum loss. *Adv Space Res*, 17(2) :105–108, 1996.
- [81] P. Helmut. The mean ionization potential of water, and its connection to the range of energetic carbon ions in water. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res.*, B 255 :435–437, 2007.
- [82] Pedro Andreo. On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams. *Phys Med Biol*, 54(11) :N205–N215, Jun 2009.
- [83] Katrin Henkner, Niels Bassler, Nikolai Sobolevsky, and Oliver Jäkel. Monte carlo simulations on the water-to-air stopping power ratio for carbon ion dosimetry. *Med Phys*, 36(4) :1230–1235, Apr 2009.
- [84] R. Bimbot, H. Geissel, H. Paul, A. Schinner, and P. Sigmund. Journal of the ICRU. Technical report, Vol 5 No 1 (2005) Report 73, 2005.
- [85] T. Hiraoka, K. Kawashima, K. Hoshino, and H. Bichsel. Energy loss of 70 mev protons in tissue-substitute materials. *Phys Med Biol*, 39(6) :983–991, Jun 1994.
- [86] James F. Ziegler.
- [87] David Sarrut and Laurent Guigues. Region-oriented CT image representation for reducing computing time of Monte Carlo simulations. *Med Phys*, 35(4) :1452–1463, Apr 2008.
- [88] I. Pshenichnov, I. Mishustin, and W. Greiner. Distributions of positron-emitting nuclei in proton and carbon-ion therapy studied with Geant4. *Phys Med Biol*, 51(23) :6099–6112, Dec 2006.
- [89] N. Zahra, P. Lautesse, L. Guigues, T. Frisson, and D. Sarrut. Geant4 based simulation of carbon beam irradiation inside CT image validation with radiochromic films. In *Ion Beams in Biology and Medicine, 11th Workshop of heavy charged particles in biology and medicine*, 2007.
- [90] N. Zahra, T. Frisson, P. Lautesse, and D. Sarrut. Towards a new model of prediction of the optical density for radiochromic films using Monte Carlo simulations for carbon ion irradiation. In *Particle Therapy Co-Operative Group, 47th Conference*, 2008.
- [91] IAEA 2000 Technical Reports Series -398 : *Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy, International Code of Practice for Dosimetry*, Vienna.
- [92] P. Sigmund and A. Schinner. Resolution of the frozen-charge paradox in stopping of channeled heavy ions. *Phys Rev Lett*, 86(8) :1486–1489, Feb 2001.
- [93] T. Frisson, N. Zahra, P. Lautesse, and D. Sarrut. Monte-Carlo based prediction of radiochromic film response for hadrontherapy dosimetry. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 4 May 2009.
- [94] Chetty et al. Reporting and analyzing statistical uncertainties in Monte Carlo-based treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(4) :1249–1259, Jul 2006.
- [95] B. R B Walters, I. Kawrakow, and D. W O Rogers. History by history statistical estimators in the BEAM code system. *Med Phys*, 29(12) :2745–2752, Dec 2002.
- [96] U. Schneider, E. Pedroni, and A. Lomax. The calibration of ct hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol*, 41(1) :111–124, Jan 1996.

- [97] F. Bourhaleb, F. Marchetto, A. Attili, G. Pittà, R. Cirio, M. Donetti, S. Giordano, N. Givehchi, S. Ilescu, M. Krengli, A. La Rosa, D. Massai, A. Pecka, J. Pardo, and C. Peroni. A treatment planning code for inverse planning and 3d optimization in hadrontherapy. *Comput Biol Med*, 38(9) :990–999, Sep 2008.
- [98] M. Krämer and M. Scholz. Treatment planning for heavy-ion radiotherapy : calculation and optimization of biologically effective dose. *Phys Med Biol*, 45(11) :3319–3330, Nov 2000.
- [99] J. Hérault, N. Iborra, B. Serrano, and P. Chauvel. Monte Carlo simulation of a protontherapy platform devoted to ocular melanoma. *Med Phys*, 32(4) :910–919, Apr 2005.
- [100] R. Loevinger. The new aapm protocol. *Radiother Oncol*, 4(4) :295–296, Dec 1985.
- [101] Hugo Palmans, Frank Verhaegen, Jean-Marc Denis, and Stefaan Vynckier. Dosimetry using plane-parallel ionization chambers in a 75 mev clinical proton beam. *Phys Med Biol*, 47(16) :2895–2905, Aug 2002.
- [102] Martin J. Butson, Peter K.N. Yu, Tsang Cheung, and Peter Metcalfe. Radiochromic film for medical radiation dosimetry. *Materials Science and Engineering*, 61 :120, 2003.
- [103] A. Niroomand-Rad, C. R. Blackwell, B. M. Coursey, K. P. Gall, J. M. Galvin, W. L. McLaughlin, A. S. Meigooni, R. Nath, J. E. Rodgers, and C. G. Soares. Radiochromic film dosimetry : recommendations of AAPM radiation therapy committee task group 55. american association of physicists in medicine. *Med Phys*, 25(11) :2093–2115, Nov 1998.
- [104] Azam Niroomand-Rad, Charles R. Blackwell, Bert M. Coursey, Kenneth P. Gall, James M. Galvin, William L. McLaughlin, Ali S. Meigooni, Ravinder Nath, James E. Rodgers, and Christopher G. Soares. Radiochromic film dosimetry. Technical report, American Association of Physicists in Medicine AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 55, 1998.
- [105] L. J. van Battum, D. Hoffmans, H. Piersma, and S. Heukelom. Accurate dosimetry with gafchromic ebt film of a 6 mv photon beam in water : what level is achievable? *Med Phys*, 35(2) :704–716, Feb 2008.
- [106] A. Sankar, Komanduri M Ayyangar, R. Mothilal Nehru, P. G Gopalakrishna Kurup, V. Murali, Charles A Enke, and J. Velmurugan. Comparison of kodak edr2 and gafchromic ebt film for intensity-modulated radiation therapy dose distribution verification. *Med Dosim*, 31(4) :273–282, 2006.
- [107] J. R. Sykes, H. V. James, and P. C. Williams. How much does film sensitivity increase at depth for larger field sizes? *Med Phys*, 26(2) :329–330, Feb 1999.
- [108] Sujatha Pai, Indra J Das, James F Dempsey, Kwok L Lam, Thomas J Losasso, Arthur J Olch, Jatinder R Palta, Lawrence E Reinstein, Dan Ritt, Ellen E Wilcox, and American Association of Physics in Medicine. Tg-69 : radiographic film for megavoltage beam dosimetry. *Med Phys*, 34(6) :2228–2258, Jun 2007.
- [109] Jacqueline Esthappan, Sasa Mutic, William B Harms, James F Dempsey, and Daniel A Low. Dosimetry of therapeutic photon beams using an extended dose range film. *Med Phys*, 29(10) :2438–2445, Oct 2002.
- [110] Indrin J Chetty and Paule M Charland. Investigation of kodak extended dose range EDR film for megavoltage photon beam dosimetry. *Phys Med Biol*, 47(20) :3629–3641, Oct 2002.
- [111] B. Spielberger, M. Scholz, M. Krämer, and G. Kraft. Calculation of the x-ray film response to heavy charged particle irradiation. *Phys Med Biol*, 47(22) :4107–4120, Nov 2002.
- [112] M. Scholz, N. Matsufuji, and T. Kanai. Test of the local effect model using clinical data : tumour control probability for lung tumours after treatment with carbon ion beams. *Radiat Prot Dosimetry*, 122(1-4) :478–479, 2006.

- [113] Martin J Butson, Peter K N Yu, Tsang Cheung, and Dean Inwood. Polarization effects on a high-sensitivity radiochromic film. *Phys Med Biol*, 48(15) :N207–N211, Aug 2003.
- [114] Sixl, Neumann, Huber, Denner, and Sigmund. Electron-spin-resonance experiments and theory of the butatriene-to-acetylene transition in short-chain polydiacetylene molecules. *Phys Rev B Condens Matter*, 31(1) :142–148, Jan 1985.
- [115] Daniel A Low and James F Dempsey. Evaluation of the gamma dose distribution comparison method. *Med Phys*, 30(9) :2455–2464, Sep 2003.
- [116] Y. Zhu, A. S. Kirov, V. Mishra, A. S. Meigooni, and J. F. Williamson. Quantitative evaluation of radiochromic film response for two-dimensional dosimetry. *Med Phys*, 24(2) :223–231, Feb 1997.
- [117] T. Cheung, M. J. Butso, and P. K. Yu. Use of multiple layers of gafchromic film to increase sensitivity. *Phys Med Biol*, 46(10) :N235–N240, Oct 2001.
- [118] M. J. Butson, P. K. Yu, and P. E. Metcalfe. Effects of read-out light sources and ambient light on radiochromic film. *Phys Med Biol*, 43(8) :2407–2412, Aug 1998.
- [119] M. J. Butson, T. Cheung, and P. K. Yu. Spatial resolution of a stacked radiochromic film dosimeter. *Radiother Oncol*, 61(2) :211–213, Nov 2001.
- [120] Mária Martisíková, Benjamin Ackermann, and Oliver Jäkel. Analysis of uncertainties in gafchromic EBT film dosimetry of photon beams. *Phys Med Biol*, 53(24) :7013–7027, Dec 2008.
- [121] Martina Fuss, Eva Sturtewagen, Carlos De Wagter, and Dietmar Georg. Dosimetric characterization of gafchromic ebt film and its implication on film dosimetry quality assurance. *Phys Med Biol*, 52(14) :4211–4225, Jul 2007.
- [122] L. E. Reinstein, G. R. Gluckman, and H. I. Amols. Predicting optical densitometer response as a function of light source characteristics for radiochromic film dosimetry. *Med Phys*, 24(12) :1935–1942, Dec 1997.
- [123] L. E. Reinstein and G. R. Gluckman. Comparison of dose response of radiochromic film measured with He-Ne laser, broadband, and filtered light densitometers. *Med Phys*, 24(9) :1531–1533, Sep 1997.
- [124] L. E. Reinstein, G. R. Gluckman, and A. G. Meek. A rapid colour stabilization technique for radiochromic film dosimetry. *Phys Med Biol*, 43(10) :2703–2708, Oct 1998.
- [125] W. L. McLaughlin, C. G. Soares, J. A. Sayeg, E. C. McCullough, R. W. Kline, A. Wu, and A. H. Maitz. The use of a radiochromic detector for the determination of stereotactic radiosurgery dose characteristics. *Med Phys*, 21(3) :379–388, Mar 1994.
- [126] Slobodan Devic, Jan Seuntjens, Gyorgy Hegyi, Ervin B Podgorsak, Christopher G Soares, Assen S Kirov, Imad Ali, Jeffrey F Williamson, and Angel Elizondo. Dosimetric properties of improved gafchromic films for seven different digitizers. *Med Phys*, 31(9) :2392–2401, Sep 2004.
- [127] Slobodan Devic, Jan Seuntjens, Edwin Sham, Ervin B Podgorsak, C. Ross Schmidtlein, Assen S Kirov, and Christopher G Soares. Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner. *Med Phys*, 32(7) :2245–2253, Jul 2005.
- [128] Slobodan Devic, Nada Tomic, Christopher G Soares, and Ervin B Podgorsak. Optimizing the dynamic range extension of a radiochromic film dosimetry system. *Med Phys*, 36(2) :429–437, Feb 2009.
- [129] D. Nichiporov, V. Kostjuchenko, J. M. Puhl, D. L. Bensen, M. F. Desrosiers, C. E. Dick, W. L. McLaughlin, T. Kojima, B. M. Coursey, and S. Zink. Investigation of applicability of alanine and radiochromic detectors to dosimetry of proton clinical beams. *Appl Radiat Isot*, 46(12) :1355–1362, Dec 1995.
- [130] S. M. Vatnitsky. Radiochromic film dosimetry for clinical proton beams. *Appl Radiat Isot*, 48(5) :643–651, May 1997.

- [131] A. Piermattei, R. Miceli, L. Azario, A. Fidanzio, S. delle Canne, C. De Angelis, S. Onori, M. Pacilio, E. Petetti, L. Raffaele, and M. G. Sabini. Radiochromic film dosimetry of a low energy proton beam. *Med Phys*, 27(7) :1655–1660, Jul 2000.
- [132] A.E. Buenfil, C. Ruiz-Trejo, I. Gamboa-deBuen, P. Aviles, O. Avila, C. Olevra, R. Robledo, M. Rodriguez-Ponce, H. Mercado-Uribe, M. Rodriguez-Villafuerte, and M.E. Brandan. Response of radiochromic dye films to low energy heavy charged particles. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, 197 :317–322, 2002.
- [133] M. Martisíková, B. Ackermann, S. Klemm, and O. Jäkel. Use of gafchromic® EBT films in heavy ion therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, 591 :171–173, 2008.
- [134] R. Katz. Comment on "microdosimetry and katz's track structure theory" by marco zaider [radiat. res. 124, s16-s22 (1990)]. *Radiat Res*, 126(2) :269–270, May 1991.
- [135] G. Kraft, M. Krämer, and M. Scholz. LET, track structure and models. a review. *Radiat Environ Biophys*, 31(3) :161–180, 1992.
- [136] B. Spielberger, M. Krämer, and G. Kraft. Three-dimensional dose verification with x-ray films in conformal carbon ion therapy. *Phys Med Biol*, 48(4) :497–505, Feb 2003.
- [137] G. R. Gluckman and L. E. Reinstein. Comparison of three high-resolution digitizers for radiochromic film dosimetry. *Med Phys*, 29(8) :1839–1846, Aug 2002.
- [138] K. Parodi, A. Ferrari, F. Sommerer, and H. Paganetti. Clinical ct-based calculations of dose and positron emitter distributions in proton therapy using the fluka monte carlo code. *Phys Med Biol*, 52(12) :3369–3387, Jun 2007.
- [139] Daniel Kirby, Stuart Green, Hugo Palmans, Richard Hugtenburg, Cecile Wojnecki, and David Parker. Let dependence of gafchromic films and an ion chamber in low-energy proton dosimetry. *Phys Med Biol*, 55(2) :417–433, Jan 2010.
- [140] B. Spielberger, M. Scholz, M. Krämer, and G. Kraft. Experimental investigations of the response of films to heavy-ion irradiation. *Phys Med Biol*, 46(11) :2889–2897, Nov 2001.
- [141] M. Scholz and G. Kraft. Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles. *Adv Space Res*, 18(1-2) :5–14, 1996.
- [142] R. Katz, F. A. Cucinotta, and C. X. Zhang. The calculation of radial dose from heavy ions : predictions of biological action cross sections. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, 107(1-4) :287–291, Feb 1996.
- [143] M. Kramer and G. Kraft. Track structure and DNA damage. *Adv Space Res*, 14(10) :151–159, Oct 1994.
- [144] Alexandra Rink. *Point-based ionizing radiation dosimetry using Radiochromic materials and a Fibreoptic readout system*. PhD thesis, Department of Medical Biophysics - University of Toronto, 2008.