



HAL
open science

Etude de l'émission de particules chargées secondaires dans l'optique d'un monitoring faisceau et de la dosimétrie en ligne en hadronthérapie

Pierre Henriquet

► **To cite this version:**

Pierre Henriquet. Etude de l'émission de particules chargées secondaires dans l'optique d'un monitoring faisceau et de la dosimétrie en ligne en hadronthérapie. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT: . tel-00712778

HAL Id: tel-00712778

<https://theses.hal.science/tel-00712778>

Submitted on 28 Jun 2012

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

présentée devant

l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale de Physique et d'Astrophysique

pour l'obtention du

DIPLÔME de DOCTORAT
Spécialité : Physique Médicale

(arrêté du 7 août 2006)

par

Pierre HENRIQUET

Etude de l'émission de particules chargées secondaires dans l'optique d'un monitoring faisceau et de la dosimétrie en ligne en hadronthérapie

Soutenue le 6 Juillet 2011
devant la Commission d'Examen

Jury :	M.	J.	Remillieux	Président du Jury
	Mme	S.	Leray	Rapporteur
	M.	F.	Sauli	Rapporteur
	M.	D.	Dauvergne	Directeur de thèse
	M.	G.	Montarou	Examineur
	M.	M.	Rousseau	Examineur

Université Claude Bernard



Lyon 1



N° d'ordre :
Année 2011

THESE 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 06 Juillet 2011

par

M HENRIQUET Pierre

**TITRE : Etude de l'émission de particules chargées secondaires dans l'optique d'un
monitorage faisceau et de la dosimétrie en ligne en hadronthérapie**

Directeur de thèse : DAUVERGNE Denis

JURY : M. REMILLIEUX Joseph (Président du jury)
Mme LERAY Sylvie (Rapporteur)
M. SAULI Fabio (Rapporteur)
M. DAUVERGNE Denis (Directeur de thèse)
M. MONTAROU Gérard (Examineur)
M. ROUSSEAU Marc (Examineur)

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier mon Directeur de Thèse, Mr. Denis DAUVERGNE, pour m'avoir accueilli au sein de son groupe de recherche et pour m'avoir fait confiance. Merci de m'avoir guidé et encouragé tout au long de cette thèse.

Je remercie aussi, bien, sûr, Messieurs Bernard ILLE et Guy CHANFRAY, directeurs successifs de l'Institut de Physique Nucléaire de Lyon, pour m'avoir accueilli au sein de leur laboratoire.

Mes remerciements vont également à Mr Etienne TESTA qui a su m'accompagner et me conseiller tout au long de ces années de travail.

Je voudrais aussi remercier tous les membres du groupe CAS-PhaBio qui ont, chacun à leur manière, tous contribué à l'aboutissement de mon travail. Merci, donc, à Cédric RAY, Jean-Claude POIZAT, Marcel BAJARD, Michel CHEVALLIER, Michaël BEUVE, Mireille FALLAVIER, Georges DEDES et Joren KRIMMER. Je voudrais remercier tout particulièrement le Pr. Joseph REMILLIEUX pour l'amitié et la confiance qu'il m'a toujours accordées.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude à toutes les autres personnes qui ont contribué à ce travail. Merci, donc, à Nicolas FREUD et Jean-Michel LETANG, pour leur bonne humeur et leur savoir. Merci à Olivier STEZOWSKI pour m'avoir aidé à vaincre le dragon C++. Merci enfin au personnel du Grand Accélérateur d'Ions Lourds (GANIL) pour continuer à faire fonctionner cette vénérable machine qui a encore tant à nous apprendre.

Mme Sylvie LERAY, Mr. Fabio SAULI, Mr. Gérard MONTAROU et Mr. Marc ROUSSEAU, ont accepté d'être membres du Jury de cette thèse. Ils ont tous contribué, par leurs remarques et leur suggestions, à améliorer la qualité de ce manuscrit et je leur en suis extrêmement reconnaissant.

Bien évidemment, je n'oublie pas les autres doctorants du groupe et compagnons de nuits blanches, à qui j'adresse mes plus amicales et chaleureuses pensées. A Fabrice LE FOULHER et Mauro TESTA, bonne continuation et que les vents vous soient favorables. A Laurie CHOLLIER et Julie CONSTANZO, j'ai eu un plaisir immense à travailler à vos côtés et je vous embrasse très fort (bien sûr). Courage.

Je remercie enfin mes parents, Françoise et Gabriel HENRIQUET, qui m'ont toujours soutenu et ont toujours cru en moi. C'est en large partie grâce à vous si j'en suis arrivé là.

Merci aussi à ma femme, Marie BERTHIER-HENRIQUET, pour m'avoir, elle aussi soutenu et encouragé pendant le stress de la rédaction finale. Ton attention constante (et tes petits plats) m'ont certainement permis d'aller jusqu'au bout.

Table des matières

Table des matières	5
Introduction	9
Chapitre I Radiothérapie, Hadronthérapie : Généralités	15
I.A) Les traitements du cancer	15
I.A.1) Chirurgie et chimiothérapie	15
I.A.2) Radiothérapie externe.....	16
I.A.3) Radiothérapie interne	18
I.B) Interaction photon-matière.....	19
I.C) Radiobiologie	27
I.C.1) Le cycle cellulaire.....	28
I.C.2) Effet des rayonnements ionisants sur les cellules.....	29
I.C.3) Effet oxygène.....	32
I.C.4) Le fractionnement	33
I.C.5) Conformation tumorale.....	34
I.D) L'hadronthérapie	36
I.D.1) Dépôt d'énergie par les ions rapides.....	36
I.D.1.i) Parcours des ions.....	38
I.D.1.ii) Pic de Bragg et diffusion latérale.....	40
I.D.1.iii) Dispersion longitudinale	41
I.D.1.iv) La fragmentation et les rayonnements secondaires	43
I.D.1.v) Dispersion latérale.....	47
I.D.2) Particularité de l'hadronthérapie : le pic de Bragg étalé (SOBP)	48
I.D.3) L'efficacité biologique relative	52
I.D.4) Evolution de l'hadronthérapie	56
I.D.5) Indications médicales	58
I.D.6) Le contrôle-qualité en hadronthérapie	61
I.D.6.ii) Contrôle-qualité a posteriori	64
I.D.6.iii) Contrôle-qualité en temps réel.....	68
Chapitre II Processus et modèles physiques	76
II.A) Processus physiques aux énergies de l'hadronthérapie.....	76
II.A.1) Processus électromagnétiques.....	76
II.A.2) Processus hadroniques.....	76
II.A.2.i) Généralités.....	76
II.A.2.ii) Interaction noyau-noyau et pré-équilibre	79
II.A.2.iii) Désexcitation	83
II.B) Simulations	83

II.B.1)	Systèmes de planification de dose	84
II.B.2)	Les codes Monte-Carlo et GEANT4.....	84
II.B.3)	Les modèles physiques dans GEANT4	87
II.B.3.i)	Physique électromagnétique	87
II.B.3.ii)	Physique hadronique	92
II.C)	Conclusion.....	107
Chapitre III	Etudes expérimentales	Erreur ! Signet non défini.
III.A)	Description des centres de recherche.....	Erreur ! Signet non défini.
III.A.1)	Le GSI	Erreur ! Signet non défini.
III.A.2)	Le GANIL.....	Erreur ! Signet non défini.
III.B)	Dispositif de détection utilisé.....	Erreur ! Signet non défini.
III.B.1)	Principe	Erreur ! Signet non défini.
III.B.2)	Dispositifs de détection de fragments chargés en mode simple.....	Erreur ! Signet non défini.
III.B.2.i)	Dispositif utilisé au GSI.....	Erreur ! Signet non défini.
III.B.2.ii)	Dispositif utilisé au GANIL.....	Erreur ! Signet non défini.
III.B.2.iii)	Dispositif de la 3 ^{ème} expérience issue de la littérature	Erreur ! Signet non défini.
III.B.3)	Dispositifs de détection de fragments chargés en mode coïncidence ...	Erreur ! Signet non défini.
III.C)	Mesures de fragments chargés.....	Erreur ! Signet non défini.
III.C.1)	Evénements Simples.....	Erreur ! Signet non défini.
III.C.1.i)	Résultats pour un faisceau de haute énergie	Erreur ! Signet non défini.
III.C.1.ii)	Résultats pour un faisceau de basse énergie.....	Erreur ! Signet non défini.
III.C.1.iii)	Résultats pour un faisceau d'énergie intermédiaire.....	Erreur ! Signet non défini.
III.C.2)	Evénements en coïncidence	Erreur ! Signet non défini.
III.C.2.i)	Coïncidences "vraies" et fortuites.....	Erreur ! Signet non défini.
III.C.2.ii)	Résultats Mars 2010.....	Erreur ! Signet non défini.
III.C.2.iii)	Résultats Juillet 2010	Erreur ! Signet non défini.
III.D)	Conclusion.....	Erreur ! Signet non défini.
Chapitre IV	Imagerie par reconstruction de Vertex	141
IV.A)	Dispositif simulé et programme de reconstruction.....	141
IV.B)	Distribution de vertex générés	144
IV.C)	Distribution de vertex reconstruits.....	146
IV.C.1)	Distributions 2D	146
IV.C.2)	Distributions longitudinales.....	147
IV.C.2.i)	Comparaison entre les modes "simple" et "coïncidence"	147
IV.C.2.ii)	Comparaison des modèles.....	151
IV.C.3)	Distributions transverses	152

IV.C.4) Influence du seuil de reconstruction.....	155
IV.C.4.i) Distributions longitudinales.....	155
IV.C.4.ii) Distributions transverses	158
IV.D) Etude de faisabilité d'un contrôle en ligne et performances attendues.....	161
IV.D.1) Etude d'une cible cylindrique	161
IV.D.1.i) Influence du parcours	161
IV.D.1.ii) Influence de l'épaisseur totale de la cible	168
IV.D.2) Etude d'une cible sphérique.....	171
IV.D.2.i) Profil longitudinal.....	173
IV.D.2.ii) Spectres en énergie des fragments détectés	174
IV.D.2.iii) Variation de l'énergie du faisceau	178
IV.D.2.iv) Variation de la résolution en fonction de la statistique	182
Bibliographie	187

Introduction

Le cancer est l'un des enjeux majeurs de santé publique des pays les plus développés. En quelques chiffres, d'après l'Institut de veille sanitaire [1] & [2], entre 1980 et 2005, l'incidence du cancer en France a quasiment doublé chez l'homme (+93 %) et fortement augmenté chez la femme (+84 %). Ces augmentations sont liées notamment à l'essor démographique et au vieillissement de la population. Pendant le même temps, le risque de mortalité a diminué de 25 % chez l'homme et de 20 % chez la femme. Ceci s'explique par l'évolution croisée des cancers : les tumeurs les plus agressives (œsophage, estomac, voies aérodigestives supérieures) sont de mieux en mieux traitées (en lien avec la diminution de la consommation alcool-tabagique), tandis que les cancers de pronostic plus favorable, pouvant être diagnostiqués très précocement, ont augmenté (sein, prostate).

En 2010, on estime à 203 100 le nombre de nouveaux diagnostics de cancer pour les hommes en France métropolitaine. Pour les femmes, ce chiffre est de 154 600. Toujours en 2010, le nombre de décès par cancer est estimé, pour les hommes, à 84 700 et 62 100 chez les femmes.

Depuis 2004, les cancers sont devenus, en France, la première cause de décès, comptant pour près d'un tiers de l'ensemble des décès.

Plusieurs techniques existent pour lutter contre le cancer. La chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie seront utilisées, seules ou conjointement, afin d'augmenter les chances de succès thérapeutique. Parmi elles, la radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants dans les traitements locaux ou loco-régionaux de tumeurs cancéreuses. Cette technique de traitement est utilisée aujourd'hui dans plus de la moitié des cas. Ces traitements utilisent principalement des faisceaux de photons ou d'électrons. Le but général d'un traitement de radiothérapie est de déposer la dose prescrite dans la zone tumorale en préservant au mieux les tissus sains environnants. En principe, tout type de tumeur peut être contrôlé si une dose, dite tumoricide, est déposée mais la tolérance des tissus sains voisins interdit souvent d'atteindre cette dose maximale.

Depuis un demi-siècle, de grands progrès ont été effectués dans le domaine de la radiothérapie par rayons X. Le remplacement des tubes à rayons X de faible énergie (<250 keV) par des faisceaux de haute énergie (jusqu'à 20 MeV) produits par des accélérateurs linéaires d'électrons ainsi que la possibilité de multiplier les portes d'entrée d'irradiation a permis de traiter des tumeurs profondes en réduisant les effets secondaires (brûlures, érythèmes radio-induits...).

En ce qui concerne la conformation précise de la dose déposée, de nouvelles techniques d'irradiation comme la radiothérapie conformationnelle ou l'IMRT (Intensity Modulation Radiation Therapy) permettent de limiter mieux encore le dépôt de dose à la zone tumorale à traiter. La première de ces deux techniques utilise des collimateurs variables qui adaptent la forme du faisceau de rayons X à la

forme de la tumeur, la deuxième délivre des faisceaux de photons spatialement non uniformes pour différentes portes d'entrée qui permettent de mieux épargner les tissus sains.

Toutefois, malgré toutes ces avancées, certains types de tumeurs ne peuvent être traités par la radiothérapie conventionnelle. On les appelle tumeurs radiorésistantes (~2% des cas). Le profil du dépôt de dose en profondeur et l'efficacité biologique défavorable des photons expliquent en partie l'échec de la radiothérapie conventionnelle face à ces cas cliniques.

Au cours des dernières décennies, une autre forme de radiothérapie, appelée hadronthérapie, a vu son intérêt croître dans la communauté médicale. L'hadronthérapie utilise des faisceaux d'ions accélérés. Pour l'essentiel, ce sont des protons ou des ions carbone qui sont utilisés. L'utilisation de ces ions présente plusieurs avantages par rapport aux photons.

Leur parcours est défini par l'énergie du faisceau incident. Cela permet de faire en sorte que tous les ions incidents s'arrêtent dans la tumeur, préservant ainsi au maximum les tissus sains situés en aval. De plus, le dépôt de dose croît brutalement dans le dernier centimètre à la fin du parcours. Ce pic de dépôt de dose, appelé pic de Bragg permet de déposer une grande quantité d'énergie dans une zone restreinte à la tumeur à traiter.

Plus de 60 000 patients ont déjà été traités avec des protons depuis 1957. Cette technique est maintenant incluse dans les routines médicales concernant plusieurs types de tumeurs comme le mélanome de l'œil (risque de récurrence à 10 ans inférieur à 5% [3]), mais aussi des cancers plus rares comme le chondrosarcome de la base du crâne [4] ou des tumeurs pédiatriques. Plus de 30 centres répartis dans le monde dispensent ces traitements au bénéfice des patients.

L'hadronthérapie par ions carbone, quant à elle, reste encore à un stade expérimental. Les ions carbone présentent plusieurs intérêts par rapport aux protons. Leur balistique (diffusion latérale du faisceau) est meilleure et leur efficacité biologique est aussi plus importante. Cela signifie qu'à dose équivalente, les dégâts biologiques créés dans la tumeur par un faisceau d'ions carbone sont plus importants qu'avec un faisceau de protons (et, *a fortiori*, un faisceau de rayons X).

Le développement de l'hadronthérapie par ions carbone se heurte actuellement au coût d'une installation d'accélération et de traitement. Actuellement, seules trois installations dédiées sont en service dans le monde : Heidelberg (Allemagne), Chiba et Hyogo (Japon). Trois autres sont en phase avancée de construction : Pavie (Italie), Kiel et Marburg (Allemagne).

D'un point de vue économique, le coût d'une hadronthérapie proton ou carbone est du même ordre de grandeur que des traitements de chimiothérapie pure ou de combinaison chimiothérapie et radiothérapie conventionnelle.

Les traitements d'hadronthérapie par ions carbone ne représentent que 1 à 5% de tous les traitements en radiothérapie. Son coût est amené à diminuer au fur et à mesure que cette technique se développe et que de nouveaux centres de traitement sont construits (Italie, Autriche, Allemagne, Chine..).

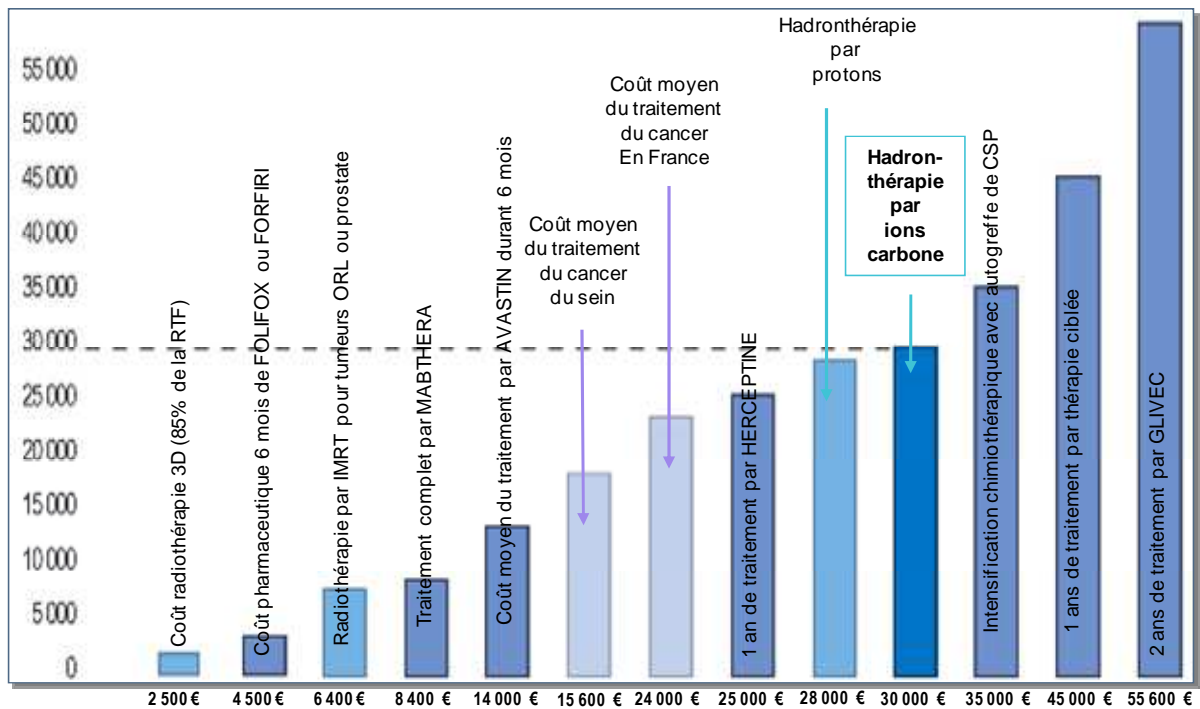


figure 0-1 : coûts comparés de différents traitements contre le cancer. On remarque que le prix d'un traitement d'hadronthérapie proton ou carbone avoisine celui d'un traitement de chimiothérapie.[5]

En France, le Centre National d'Hadronthérapie ETOILE (Espace de traitement Oncologique par Ions Légers en Europe) utilisera des protons et des ions carbone. Sa construction est prévue pour débuter au courant de l'année 2012 à Lyon. Le premier patient est prévu début 2016.

Un centre de recherche sur l'hadronthérapie appelé ARCHADE est aussi en projet. Il sera basé à Caen (Basse-Normandie) sur le site du GANIL (Grand Accélérateur National d'Ions Lourds).

La problématique du contrôle-qualité d'un faisceau thérapeutique est cruciale en hadronthérapie. En effet, les hauts gradients de dose que permet cette technique autorisent à traiter des tumeurs très proches d'organes à risque. Il est donc fondamental de pouvoir assurer que le dépôt de la dose se fait conformément au plan de traitement prévu. Or, différents phénomènes induisent des incertitudes sur le lieu de dépôt de dose au moment de la calibration stœchiométrique, au moment du positionnement du patient, au cours du traitement (organes en mouvement) ou entre deux séances (prise de poids, évolution de la masse tumorale, vidage ou remplissage des cavités corporelles...)

Des contrôles en ligne du faisceau existent déjà actuellement dans les centres de traitement en fonctionnement : des chambres à fil ou des chambres à ionisation contrôlent la position transversale du faisceau et mesurent son flux, tandis que le patient est maintenu immobile grâce à un système de contention. Au Heidelberg Ion Therapy center (HIT), un système d'imagerie portale robotisé permet, à chaque fraction, d'obtenir une image 2D du patient et ainsi de contrôler le positionnement de la tumeur.

En revanche, la seule technique de contrôle en ligne du parcours des ions dans le patient disponible actuellement utilise un Tomographe à Emission de Positons (TEP). Ce tomographe dresse la carte des émetteurs β^+ (^{10}C , ^{11}C , ^{15}O) créés dans le patient lors de la fragmentation des ions du faisceau primaire et la compare avec la distribution simulée de ces émetteurs. Mais compte tenu de la faible statistique de comptage, le contrôle ne peut se faire qu'à posteriori.

Il est donc nécessaire d'étudier des dispositifs permettant d'effectuer un contrôle du parcours des ions en ligne ET en temps réel. Différents dispositifs de ce genre sont actuellement à l'étude dans notre groupe de recherche à l'IPNL, tels qu'une caméra collimatée à gamma prompts, une caméra Compton et une autre méthode qui est le sujet de cette thèse : l'Imagerie par Reconstruction de Vertex.

Cette technique consiste à évaluer la position des lieux de fragmentation du faisceau primaire dans la cible en détectant les fragments chargés issus de cette fragmentation et qui sortent du patient. La trajectoire de ces fragments émergents est déterminée grâce à l'utilisation de détecteurs à localisation. La position du lieu présumé de fragmentation, appelé vertex, est déterminée par l'intersection de plusieurs trajectoires.

Une première technique consiste à détecter la trajectoire des ions incidents et à calculer la position du vertex à l'intersection de la trajectoire d'un fragment émergent avec celle de l'ion primaire.

Une autre méthode étudiée plus loin utilise les trajectoires de deux fragments différents issus d'une même fragmentation.

Ce travail a été effectué à l'Institut de Physique Nucléaire de Lyon (IPNL) mais il s'inscrit aussi au sein du PRRH (Programme de Recherche Régional en Hadronthérapie) regroupant différents établissements d'enseignement supérieur en Rhône-Alpes tels que l'Université Claude Bernard Lyon1 ou l'INSA de Lyon. Ces recherches s'appuient sur des réseaux capables de réunir les différents acteurs dans le domaine de l'hadronthérapie : au niveau national, le réseau du GdR MI2B (Modélisation et Instrumentation pour l'Imagerie Biomédicale) piloté par le CNRS ; au niveau européen, le réseau ENLIGHT++ qui fédère les différents centres européens et coordonne les recherches autour de l'hadronthérapie. En particulier, l'étude sur la faisabilité du contrôle en ligne par la mesure de

particules chargées légères fait partie des tâches du projet ENVISION, porté par ENLIGHT++, et dans lequel notre équipe est engagée.

Le premier chapitre de cette thèse présente les généralités sur la radiothérapie et l'hadronthérapie, en s'appuyant sur les bases physiques sur lesquelles elles reposent. La problématique du contrôle qualité est reprise en détail.

Le deuxième chapitre traite des modèles physiques servant à décrire les interactions électromagnétiques et hadroniques permettant de décrire à la fois le dépôt de dose et les réactions nucléaires en vue de leur utilisation pour le contrôle en ligne de l'hadronthérapie. Les différents codes de simulation de l'interaction particule-matière permettant d'étudier la faisabilité de ce contrôle sont présentés et discutés en terme de modèles physiques sous-jacents.

Dans le troisième chapitre, je décris les différentes expériences menées au cours de mon travail de thèse, principalement axées sur les rendements de protons et particules chargées légères en vue de l'imagerie du dépôt de dose longitudinale, voire tri-dimensionnelle. Les résultats sont comparés avec les simulations Monte-Carlo correspondantes (GEANT4), afin d'en vérifier l'applicabilité dans le domaine d'énergie considéré.

Le dernier chapitre discute, au travers de simulations, de l'utilisation de l'imagerie par reconstruction de vertex protons pour contrôler en ligne et en temps réel la dose déposée lors d'un traitement par ions carbone. Ces résultats, encore préliminaires, sont discutés en terme de taux de reconstruction de vertex et de résolution spatiale, avec des cibles de fantômes d'intérêt.

Enfin, la conclusion traitera des perspectives qu'offre cette imagerie en condition clinique.

Chapitre I Radiothérapie, Hadronthérapie : Généralités

Ce chapitre est consacré aux principes de base de la radiothérapie en général, et de l'hadronthérapie en particulier. Nous discutons des spécificités de cette modalité de traitement, concernant le dépôt de dose, l'efficacité balistique et biologique, leur incidence sur les plans de traitement. La fragmentation nucléaire est discutée en termes d'impact en dosimétrie et de possibilité de réaliser un contrôle en ligne des traitements pour l'assurance-qualité.

I.A) Les principaux traitements du cancer

Il existe trois techniques principales de traitement contre le cancer : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Ici, ne seront pas traitées les techniques en voie de développement comme les ultrasons ou la thérapie génique.

I.A.1) Chirurgie et chimiothérapie

Mise à part la chirurgie diagnostique, **la chirurgie** est à visée curative, lorsque le diagnostic est établi avec certitude. L'objectif est alors de retirer la tumeur, les tissus sains voisins et éventuellement les aires ganglionnaires satellites si nécessaire, afin de réduire au maximum la probabilité de récurrence de la maladie. Par ailleurs, des chirurgies dites "de réduction tumorale" peuvent être effectuées. Dans ce cas, il ne s'agit pas tant d'enlever toute la tumeur que de faciliter l'emploi conjoint d'autres techniques comme la chimiothérapie ou la radiothérapie sur les tissus tumoraux restants. Bien évidemment, cette opération ne peut être effectuée que sur les tumeurs radio- ou chimio-sensibles. Si certains types de cancers (tels que le cancer colorectal [6], [7] ou le cancer des testicules) peuvent être exclusivement traités par chirurgie (par ablation de la zone concernée), d'autres, tels que les tumeurs du cerveau, ne permettent souvent pas une intervention chirurgicale. Cette technique n'est donc pas applicable dans tous les cas et ne peut être choisie par l'équipe soignante qu'après examen de la situation du patient lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). C'est le cas pour toutes les techniques de traitement contre le cancer.

De son côté, **la chimiothérapie** vise à réduire ou détruire les tumeurs à l'aide de substances médicamenteuses. La chimiothérapie est un traitement général, contrairement à la chirurgie ou la radiothérapie qui sont des traitements locaux ou loco-régionaux. Elle est particulièrement indiquée lors de la dissémination de métastases dans le corps du patient.

Elle peut, elle aussi, être utilisée en complément d'autres traitements (chimiothérapie adjuvante)[8].

Les cellules cancéreuses étant caractérisées par une prolifération incontrôlée dans l'organisme, la chimiothérapie vise à ralentir ou arrêter cette prolifération anarchique. En fonction des produits

utilisés, certains médicaments empêcheront la mitose (division cellulaire), d'autres bloqueront le cycle de croissance cellulaire.

Malheureusement, la plupart de ces médicaments ne sont pas spécifiques, c'est-à-dire que leur action ne se limite pas aux seules cellules cancéreuses. Le risque est donc important que les tissus sains dont la division cellulaire est rapide (cellules de la moelle, du sang ou cellules responsables de la régénération de l'épithélium intestinal) soient, eux aussi, touchés par le traitement, provoquant alors anémies, hémorragies, diarrhées ou vomissements[9].

Ici encore, certains types de cancers échappent presque totalement à l'action de cette technique de traitement. Ainsi, au cœur de certaines grosses tumeurs solides, non seulement il n'y a plus de division cellulaire mais il devient très difficile aux agents actifs de parvenir au centre de la tumeur. Cela peut donc rendre ces tumeurs insensibles à la chimiothérapie.

I.A.2) Radiothérapie externe

La troisième méthode de traitement des tumeurs, **la radiothérapie**, dans sa forme conventionnelle, est une méthode dite "loco-régionale" et consiste en l'utilisation de rayonnements ionisants (photons ou électrons) pour détruire la tumeur cancéreuse. Ces rayonnements ionisants vont transférer de l'énergie au milieu biologique traversé, y créer des ionisations qui aboutiront à la mort cellulaire.

La radiothérapie est, avec la chirurgie, le traitement le plus fréquent contre le cancer. Plus de la moitié des patients ayant un cancer sont traités par radiothérapie, soit de manière adjuvante, soit comme traitement principal. La radiothérapie conventionnelle utilise des photons ou des électrons pour des traitements localisés et en profondeur de tumeurs cancéreuses dites "radiosensibles".

La radiothérapie voit son origine à la découverte des rayons X par Roentgen en décembre 1895. Dès juillet 1896, Despeignes publie, dans le "Lyon Médical", le premier article concernant un cancer de l'estomac traité par les "rayons de Roentgen"[10].

Les premiers générateurs à rayons X (dont la tension ne dépasse pas les quelques kilovolts) ne peuvent traiter que des tumeurs en surface ou à faible profondeur. En 1936, F. et I. Joliot Curie découvrent la radioactivité artificielle. Elle permettra, en 1951, d'installer le premier appareil de télécobalt au Canada. On utilise alors le rayonnement de sources de ^{60}Co (1,17 MeV et 1,334 MeV).

Par ailleurs, les radars mis au point pendant la Seconde Guerre mondiale sont le fruit de la technologie des générateurs de haute fréquence. Cette technologie appliquée à la radiothérapie va aboutir à la fabrication des accélérateurs de particules de 6 puis 15 (voir 25) MV produisant des rayons X dont le spectre peut s'étendre jusqu'à l'énergie de ces électrons. Les tumeurs profondes

(thorax, abdomen, pelvis) peuvent désormais être irradiées sans toxicité prohibitive à des doses curatives.

Conséquence de ces nombreux progrès technologiques[11], la radiothérapie à hautes énergies devient un traitement majeur des cancers. Son rôle curatif est démontré dans de nombreux domaines, soit seule (cancers ORL, utérins, prostate, canal anal, œil, maladie de Hodgkin), soit le plus souvent associée à la chirurgie dont elle améliore le contrôle local (rectum) et réduit les mutilations (sein). En 1981, Veronesi et al. publient les résultats d'un essai randomisé démontrant qu'une quadrantectomie (ablation chirurgicale d'un quart du sein) associée à une irradiation du sein donne les mêmes résultats de survie qu'une mastectomie (ablation totale du sein)[12] tout en réduisant les mutilations. Le jour même de sa publication, ce travail faisait « la Une » du New York Times.

Ce dernier demi-siècle a vu une évolution constante dans le domaine de la radiothérapie.

La radiothérapie « conformationnelle » tridimensionnelle (RC3D) constitue une étape importante dans cette évolution puisqu'elle permet une meilleure adaptation du faisceau au volume tumoral et une limitation de l'exposition des organes sains grâce à des collimateurs multilames pilotés par un ordinateur. Cela représente un avantage important en termes de précision et de rapidité par rapport aux caches amovibles en plomb qu'il fallait façonner à la main selon la forme de chaque tumeur. Ainsi, alors qu'avec la radiothérapie « classique », les doses totales généralement administrées sont de l'ordre de 65 Gy, la radiothérapie conformationnelle permet d'augmenter la dose déposée dans la tumeur sans augmenter la toxicité du traitement. En 2000, des essais randomisés vont montrer que cette escalade de dose s'accompagne d'une amélioration du contrôle local et de la survie sans augmentation des complications[13].

Après imagerie de la tumeur à l'aide d'un scanner, le praticien hospitalier va contourner la zone à traiter (appelée GTV – Gross Tumor Volume) tout en y adjoignant des marges de sécurité prenant en compte la dissémination cellulaire éventuelle autour de cette tumeur (CTV – Clinical Target Volume) ainsi que les imprécisions liées au positionnement du patient ainsi que d'éventuels mouvements liés, par exemple, à la respiration (PTV – Planning Treatment Volume). C'est sur ce volume final que sera appliqué le traitement.

On utilise aussi la notion de volume d'Organe À Risque (OAR) ne devant pas recevoir une dose supérieure à un certain seuil[14], [15].

L'introduction de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) représente un nouveau progrès. En effet, jusqu'à présent, la dose administrée par un faisceau devait être parfaitement homogène. Les variations à l'intérieur d'un même faisceau ne devaient pas excéder quelques pourcents. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité repose au

contraire sur la variation volontaire et maîtrisée de la dose au sein même du faisceau. Grâce à des systèmes de collimation dynamique, il est possible de faire varier rapidement la forme de la région irradiée pendant le traitement. Il devient alors possible d'irradier des tumeurs de forme concave [16], ce qui est impossible avec les méthodes citées auparavant. Cette nouvelle technique représente un avantage certain pour les régions difficiles à traiter du fait de la complexité des structures anatomiques voisines et/ou de la proximité de tissus très sensibles tels que les voies aérodigestives supérieures, où les tumeurs sont très proches d'organes vitaux, voire, parfois, les entourent.

Certains appareils (tomothérapie) couplant une source d'irradiation montée sur un scanner et une table mobile sont spécifiquement adaptés à ces IMRT dans de très grands volumes concaves (cérébrospinal, plèvre, péritoine)[17], [18].

Enfin, la Radiothérapie Stéréotaxique regroupe toutes les techniques d'irradiation permettant d'irradier la tumeur à partir de faisceaux orientés dans tous les plans de l'espace avec une précision de l'ordre du millimètre. Le "GammaKnife" a été le premier exemple de cette technique. Utilisé principalement sur les lésions de la tête, il profitait du fait qu'il est très facile d'immobiliser cette partie du corps pour obtenir une grande précision sur la balistique.

Actuellement, des appareils comme le "CyberKnife" sont conçus pour la radiothérapie stéréotaxique du corps entier[19]. Cet appareil est un robot médical incluant un accélérateur (6MV) capable de se déplacer autour du patient avec 6 degrés de libertés et doté d'un système de tracking permettant de suivre les mouvements de la tumeur grâce à un système optique de suivi de cible en temps réel.

I.A.3) Radiothérapie interne

Les techniques décrites plus haut sont classées parmi les techniques de radiothérapie externe, c'est-à-dire que la source de rayonnement se trouve à l'extérieur du corps du patient. Il existe aussi des techniques de radiothérapie interne, où la source est située à proximité ou à l'intérieur de la zone tumorale ciblée.

Citons, en premier lieu la curiethérapie qui consiste à utiliser une source radioactive pour délivrer une dose de radiation à courte distance par application interstitielle, endoluminale, intra-cavitaire ou sur une surface. Cette technique a vu le jour dès 1913, à la suite de la découverte du radium par M. Curie[20].

Dans les années soixante-dix émergent deux autres techniques de curiethérapie de prostate. La première est basée sur l'utilisation de grains d'iode 125 implantés de façon permanente[21]. La seconde utilise des tubes plastiques implantés autour de la prostate, et secondairement chargés, de façon temporaire, par des fils d'iridium 192 à bas débit de dose[22]. La première technique ne va réellement se développer qu'avec la mise au point, au milieu des années quatre-vingts, de

l'échographie endorectale, qui permet de guider avec précision l'implantation des aiguilles et la mise en place des grains radioactifs[23]. Aujourd'hui, la curiethérapie de prostate, particulièrement celle basée sur les implants permanents (d'iode 125, plus rarement de palladium 103), s'est imposée comme l'un des traitements incontournables du cancer de prostate localisé. Aux États-Unis, ce sont plus de 40 000 implantations qui sont effectuées chaque année et le nombre de curiethérapies prostatiques vient de dépasser le nombre de prostatectomies radicales.

Le principal avantage de la curiethérapie est la possibilité de délivrer une dose élevée dans un petit volume. De plus, la curiethérapie entraîne moins d'incontinence et moins d'impuissance que la chirurgie classique[24]. L'un des inconvénients de cette technique de radiothérapie est qu'elle est invasive et peut nécessiter de poser les sources de rayonnement sous anesthésie locale ou générale.

Une dernière technique de radiothérapie interne est appelée Radiothérapie Vectorielle. Le principe repose sur l'action destructrice des rayonnements ionisants émis par un radio-pharmaceutique sélectivement concentré par les sites tumoraux grâce à un traceur ou vecteur spécifique[25]. Elle permet potentiellement d'administrer une irradiation maximale aux cellules tumorales tout en limitant l'exposition des cellules saines. De plus, la radiothérapie vectorisée, qui peut agir à la fois sur la tumeur primitive et ses métastases, constitue une alternative à la radiothérapie externe qui ne peut traiter qu'un seul site à la fois.

Les prérequis d'un tel traitement sont : la présence de cibles de haute densité et de haute spécificité sur les cellules tumorales, une forte affinité du radiopharmaceutique pour les cibles tumorales et un rayon d'action des particules radioactives adapté à la taille tumorale. La radiothérapie métabolique des cancers thyroïdiens différenciés par l'iode 131 est le premier exemple de l'efficacité de ce type de traitement.

Après cette présentation générale sur la radiothérapie externe et interne, et avant d'aborder des problématiques telles que la conformation de la dose ou les effets du fractionnement dans les traitements, je vais maintenant procéder à quelques rappels des principes de base de l'interaction photon-matière ainsi que l'action des rayonnements ionisants sur la matière vivante.

1.B) Interaction photon-matière

Dans le contexte de la radiothérapie, les photons utilisés pour le traitement ont une énergie comprise entre quelques centaines de keV et quelques dizaines de MeV. Dans cette gamme d'énergie, trois effets dominent les interactions entre les photons et la matière : L'effet photoélectrique, l'effet Compton (ou diffusion inélastique) et la production de paires.

Ce sont ces trois processus qui transféreront, en partie ou en totalité, l'énergie du photon incident aux électrons du milieu traversé.

La probabilité totale d'interaction d'un photon avec la matière est la somme de toutes les sections efficaces individuelles de chaque effet.

La section efficace totale par atome vaut donc :

$$\sigma_{totale} = \sigma_{photo} + \sigma_{Compton} + \sigma_{paires}$$

Pour un élément composé comme l'eau, il conviendra alors d'effectuer la somme de la diffusion totale de chaque atome en présence pondérée par la fraction massique de l'élément dans l'élément composé.

(1) L'effet photoélectrique

Il est caractérisé par l'absorption totale du photon. L'électron est alors éjecté du cortège électronique de l'atome auquel il appartenait. Son énergie finale est :

$$E_{e^-} = h\nu - E_1$$

Avec h la constante de Planck, ν la fréquence du rayonnement incident et E_1 l'énergie de liaison de liaison de l'électron dans l'état initial.

Comme un électron libre ne peut pas absorber un photon et conserver sa quantité de mouvement, c'est toujours un électron lié qui subira cet effet car le noyau absorbe alors le mouvement de recul. De ce fait, plus l'électron est proche du noyau (donc en couche la plus interne possible avec le plus petit moment angulaire), plus il sera probable qu'un photon incident fasse une interaction photoélectrique avec lui (à condition, bien sûr, que l'énergie de ce photon soit supérieure à l'énergie de liaison de l'électron).

Suite à cette perte d'électron, l'atome possède une lacune sur ses couches électroniques, majoritairement sur la couche la plus interne. Cette lacune sera ensuite comblée, soit par émission d'un ou plusieurs électrons Auger, soit par recombinaison radiative qui résultera en l'émission d'un ou plusieurs photons de fluorescence.

Dans le cas non-relativiste et dans l'hypothèse selon laquelle l'énergie du photon incident est très grande par rapport à l'énergie de liaison d'un électron sur la couche K, la section efficace d'interaction photoélectrique peut s'écrire sous la forme :

$$\sigma_{photo} = \sigma_0 \frac{Z^5}{137^4} 4\sqrt{2} \left(\frac{m_e}{h\nu} \right)^{7/2}$$

où $\sigma_0 = 8\pi \frac{r_0^2}{3}$ est la section efficace de la diffusion Thomson, r_0 le rayon classique de l'électron ($r_0 = 2,82 \times 10^{-13}$ cm), m_e la masse de l'électron, ν la fréquence du photon incident.

La section efficace dépend du numéro atomique de la cible élevé à la puissance 5 et est inversement proportionnelle à l'énergie du photon incident à la puissance 3,5. Ainsi, des matériaux de numéro atomique Z élevé augmenteront la probabilité d'absorption par effet photoélectrique. De la même manière, plus l'énergie du photon sera faible (tout en restant au dessus de l'énergie de liaison de l'atome, plus la probabilité de faire une interaction photoélectrique sera grande.

Pour les cibles biologiques utilisées en radiothérapie (essentiellement constituées d'eau), on pourra négliger cet effet pour des photons dont l'énergie dépasse la centaine de keV.

(2) L'effet Compton

C'est l'effet prédominant dans l'interaction de photons dont l'énergie est typiquement de l'ordre du MeV. En radiothérapie (photons de 100 keV à quelques dizaines de MeV), c'est cet effet qui apporte la plus grande contribution lors de l'irradiation.

Cet effet peut être décrit comme une collision entre un photon sous sa forme corpusculaire et un électron libre. Bien que les électrons de la cible soient liés à leur atome ou leur molécule, on peut les considérer comme quasi-libres si l'énergie du photon est élevée par rapport à l'énergie de liaison de l'électron.

Le photon, d'énergie initiale $h\nu$ va donc interagir avec cet électron (masse m_0) auquel il va communiquer une partie de son énergie sous forme d'énergie cinétique E_c .

Un photon de recul sera émis avec une énergie $h\nu' = h\nu - E_c$.

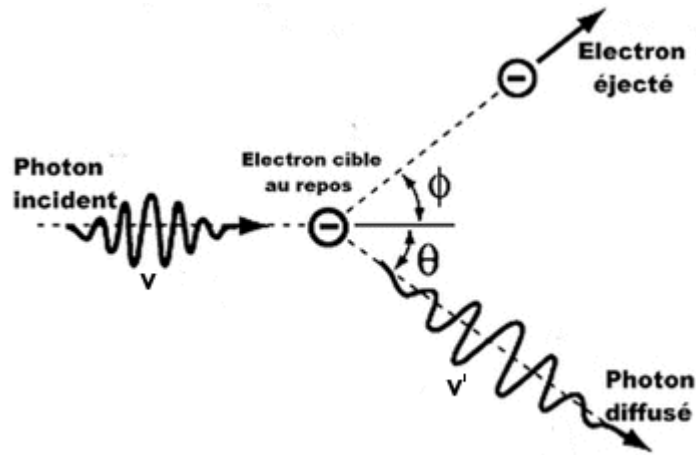


figure I-1 : Cinématique de l'effet Compton. Un photon incident de fréquence ν interagit avec un électron libre. Il résulte de cette interaction un électron possédant une énergie cinétique E_c et un photon diffusé de fréquence ν'

La conservation de l'énergie et de la quantité de mouvement donnent l'énergie et l'angle de diffusion du photon et de l'électron :

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \alpha(1 - \cos \theta)}$$

$$E_c = h\nu - h\nu' = h\nu \frac{\alpha(1 - \cos \theta)}{1 + \alpha(1 - \cos \theta)}$$

$$\cos \theta = 1 - \frac{2}{(1 + \alpha)^2 \tan^2 \varphi + 1}$$

$$\cos \varphi = (1 + \alpha) \tan \frac{\theta}{2}$$

avec $\alpha = \frac{h\nu}{m_0 c^2}$

Le photon diffusé et l'électron mis en mouvement emporteront chacun une partie de l'énergie du photon initial. La quantité d'énergie transférée à chacune de ces deux particules dépendra de l'énergie du photon incident et de l'angle du photon diffusé.

L'expression de la section efficace de diffusion Compton la plus couramment usitée est la formule de Klein-Nishina :

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{r_e^2}{2} \frac{1}{[1 + \alpha(1 - \cos \theta)]^2} \left(1 + \cos^2 \theta + \frac{\alpha^2(1 - \cos \theta)^2}{1 + \alpha(1 - \cos \theta)} \right)$$

avec r_e le rayon classique de l'électron ($r_e = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{e^2}{mc^2} = 2,818 \cdot 10^{-15} \text{ m}$)

La figure I-2 donne la section efficace différentielle de diffusion Compton par unité d'angle solide pour des photons diffusés selon l'angle θ

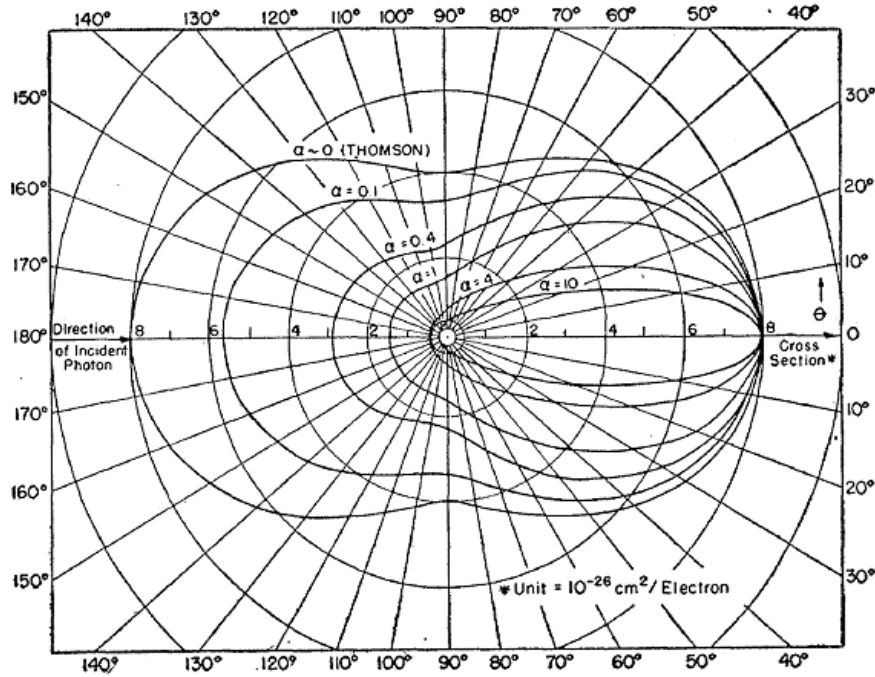


figure I-2 : Section efficace différentielle de diffusion Compton $\frac{d\sigma}{d\Omega}$ pour différentes énergies du photon incident. [26]. α est le rapport $\frac{h\nu}{m_e c^2}$. Plus l'énergie du photon est élevée, moins la distribution angulaire des photons sera isotrope. Ils seront, au contraire, fortement diffusés vers l'avant.

En intégrant la formule de Klein-Nishina sur l'angle solide total, on obtient la section efficace totale d'une diffusion Compton sur un électron σ_c .

Le fait que l'électron cible soit, en réalité, lié lui confère une distribution en impulsion, qui se traduira en pratique par une dispersion angulaire de la diffusion. Cet effet a un impact en particulier en imagerie par Camera Compton.

Pour un atome, la section efficace est pratiquement égale à la somme des sections efficaces pour chaque électron, lorsque l'énergie du photon est très supérieure au seuil d'ionisation des électrons les plus liés, et qu'on peut considérer ces derniers comme libres et au repos.

On aura donc $\sigma_{Compton} = Z \cdot \sigma_c$.

En ce qui concerne la radiothérapie, les photons produits couvrent une gamme d'énergie qui s'étend de quelques centaines de keV à quelques dizaines de MeV. Dans ce domaine, l'effet Compton y est largement prédominant (voir la figure I-4).

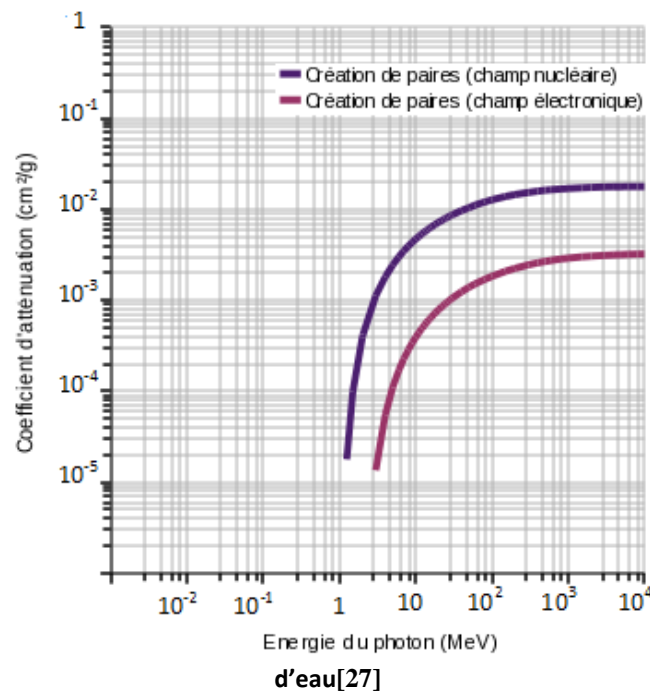
(3) La création de paires

La création de paire consiste en la matérialisation d'un photon en un électron et un positon. Elle a lieu lorsque l'énergie du photon dépasse 1,022 MeV (c'est-à-dire deux fois la masse d'un électron) et que le photon se situe dans un champ électromagnétique non nul. Il est aussi nécessaire, pour des raisons de conservation de la quantité de mouvement, qu'un troisième corps soit présent. Ce troisième corps, massif et électriquement chargé est soit un noyau, soit un électron. En négligeant les phénomènes d'écrantage par les électrons entourant le noyau atomique, la section efficace de production de paire dans le champ du noyau est égale à :

$$\sigma_{\text{paires}} = 4Z^2\alpha.r_e^2 \left[\frac{7}{9} \left(\ln \frac{2h\nu}{m_e c^2} - f(Z) \right) - \frac{109}{54} \right],$$

où $f(Z)$ est un petit facteur de correction qui prend en compte l'interaction coulombienne de l'électron émis dans le champ électrique du noyau. Cette formule de section efficace est valable pour $m_e c^2 < h\nu < 137.m_e c^2.Z^{-1/3}$ et montre la dépendance en Z^2 de la section efficace de production de paires. Pour de grandes énergies (> 10 MeV), la section efficace croît comme $\ln(h\nu)$. Si la production de paire survient dans le champ d'un électron, le seuil en énergie est plus élevé (4 MeV), car le recul de l'électron cible (de masse identique à celui de chacun des constituants de la paire) intervient dans le bilan énergétique, contrairement au noyau. La section efficace de production de paire pour un atome (Z électrons) sera similaire à celle présentée ci-dessus, mais plus petite d'un facteur Z . La figure I-3 montre la variation de la section efficace de production de paire en fonction de l'énergie pour une cible d'eau dans le cas d'une matérialisation dans le champ des noyaux (H et O) et dans le champ des 10 électrons :

figure I-3 : Coefficient d'atténuation par production de paire électron-positon dans le champ des noyaux (ligne violette) et des électrons (ligne rose) en fonction de l'énergie du photon incident pour une cible



L'effet de production de paire se produit majoritairement dans le champ du noyau. Il devient prépondérant lorsque les photons ont une énergie supérieure à quelques MeV et croît très rapidement pour des énergies proches (mais supérieures) au seuil de 1.022 MeV. Puis, pour des énergies nettement supérieures au seuil de production, elle varie comme $\ln(h\nu)$.

(4) Loi d'atténuation d'un faisceau de photons

D'autres processus interviennent dans l'interaction des photons avec la matière, tels que la diffusion cohérente de Thomson, la diffusion cohérente de Rayleigh ou la diffusion cohérente de Delbruck. Ces effets (outre le fait qu'ils se contentent de dévier la trajectoire du photon incident sans déposer d'énergie) sont caractérisés par des sections efficaces négligeables par rapport au trois principaux cités dans les pages précédentes.

Ces trois processus principaux que nous venons de voir (photoélectrique, Compton et production de paire) sont responsables des propriétés physiques d'un faisceau de photons X, comme, par exemple, le fait qu'il soit très pénétrant.

Cette caractéristique provient du fait que le photon est électriquement neutre et que sa section efficace totale d'interaction est beaucoup plus faible que celle d'une particule chargée.

En multipliant σ_{totale} par la densité d'atomes N , on obtient le coefficient d'absorption linéique :

$$N\sigma = \mu$$

La longueur $1/\mu$ est appelée longueur d'absorption du matériau.

La loi d'atténuation d'un faisceau de photons dans la matière, pour une intensité initiale I_0 est :

$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

Un faisceau de photons traversant une cible dont l'épaisseur n'est pas grande devant $1/\mu$ n'est pas totalement absorbé. Le nombre de photons interagissant à l'intérieur de cette cible (et donc l'énergie déposée dans cette cible) décroît exponentiellement en fonction de la profondeur. Cette conclusion sera d'importance lorsque nous aborderons les différentes techniques de radiothérapie.

La valeur du coefficient d'absorption massique de l'eau est représentée, en fonction de l'énergie, sur la figure I-4.

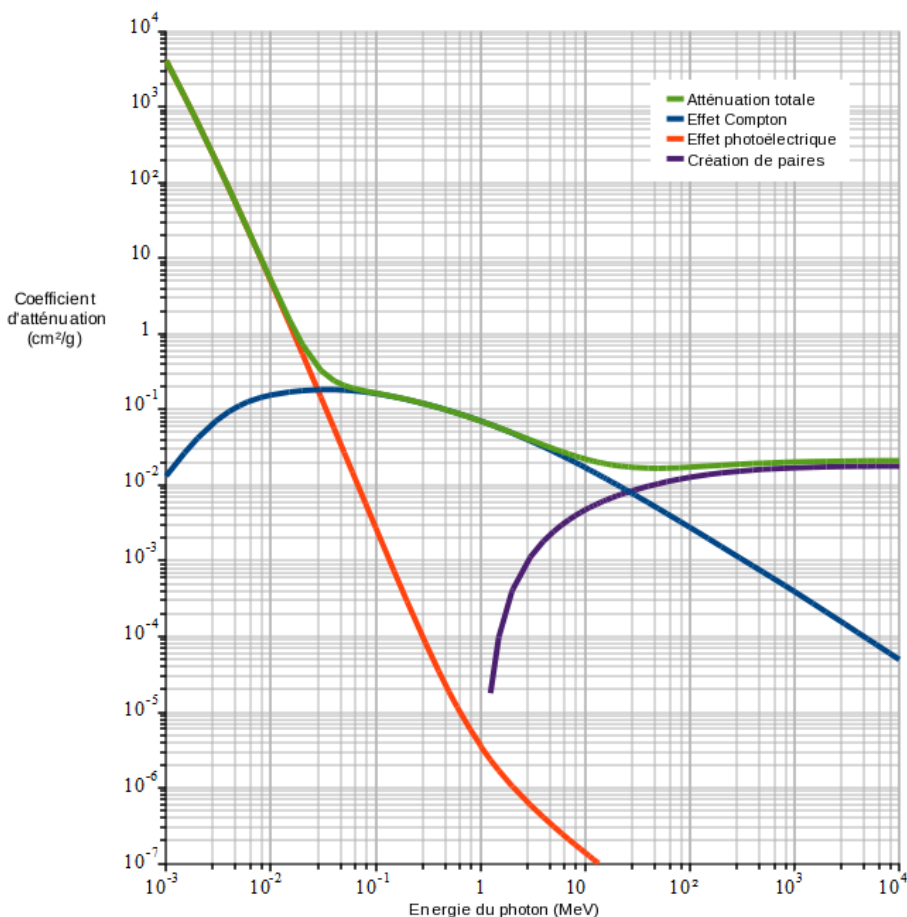


figure I-4 : représentation de la valeur du coefficient d'atténuation par effet photoélectrique (orange), par diffusion incohérente ou diffusion Compton (bleu), par création de paires (violet) en fonction de l'énergie dans une cible d'eau. En vert se trouve le coefficient d'atténuation total. Les données sont issues de la base de données du NIST [27].

(5) Dose déposée

Si l'on se place du côté de la matière qui reçoit un rayonnement (pas seulement des photons, mais plus généralement un rayonnement conduisant à un dépôt d'énergie), la quantité importante est la dose déposée dans la cible.

Elle est définie comme une quantité moyenne d'énergie élémentaire dE déposée dans un élément de masse dm .

$$D = \frac{dE}{dm}$$

L'unité est le Gray (Gy). ($1\text{Gy} = 1\text{J/kg}$)

Cette dose déposée est reliée au taux de transfert d'énergie par unité de longueur dE/dx .

En effet, un faisceau parallèle dont la fluence vaut F , dépose dans une couche mince de matériau absorbeur de densité ρ une dose qui vaut :

$$D[\text{Gy}] = 1,6 \cdot 10^{-9} \cdot \frac{dE}{dx} \left[\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}} \right] \cdot F [\text{cm}^{-2}] \cdot \frac{1}{\rho} \left[\frac{\text{cm}^3}{\text{g}} \right]$$

Notons que, dans le cas des photons de haute énergie utilisés en radiothérapie (d'énergie supérieure au MeV), la dose déposée localement n'est pas égale à μE , car l'énergie transférée se fait sous forme de création d'électrons rapides (Compton ou paires e^+e^-), qui eux-mêmes ont un parcours non négligeable, et vont déposer leur énergie de façon continue le long de ce parcours. Pour une radiothérapie avec un accélérateur LINAC de 10 à 20 MV, le maximum de dépôt de dose se fait à une profondeur de 2 à 3 cm, ce qui permet d'épargner un peu les tissus externes.

I.C) Radiobiologie

Cette partie traite des effets biologiques des rayonnements. Ces effets ont été découverts tôt après la découverte des rayons X par Roentgen fin 1895[28]. Dès le début des années 1900, on observe les premières nécroses et toxicités radio-induites. Les observations des premiers cancers radio-induits sont publiées en 1902[29]. Ces observations ont mené à l'étude de l'effet des radiations ionisantes sur le vivant (sain – radioprotection ou pathologique – radiothérapies).

En premier lieu, je ferai quelques rappels sur la cellule, puis sur les différents mécanismes à l'œuvre dans ces cellules lors d'une exposition à des rayonnements ionisants.

La cellule est la brique élémentaire de tout tissu vivant. C'est dans son noyau que se trouve le support de l'information génétique : l'ADN (pour Acide DésoxyriboNucléique). L'ADN est une molécule qui renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement de l'organisme. Sa structure particulière en double hélice a été proposée par Watson et Crick en 1953[30], [31].

L'ADN ne se trouve pas dans le noyau sous sa forme "développée". Cette molécule d'un mètre de long est condensée autour de protéines sous forme de structures plus compactes (nucléosome, chromatine, chromosome). La structure compacte ne permet, par contre, pas de lire l'information génétique contenue dans l'ADN. Lors de sa division, la cellule passera par différentes phases où la molécule d'ADN sera progressivement décompactée et le matériel génétique lu. C'est lors de ces phases où la molécule d'ADN n'est plus condensée qu'elle sera le plus sensible à l'exposition à des rayonnements ionisants.

I.C.1) Le cycle cellulaire

C'est l'ensemble des réactions métaboliques qui aboutit à la duplication du matériel génétique et à la division de la cellule. Il est déclenché sous l'effet de facteurs de croissance qui ordonnent à la cellule de se diviser. Ce cycle dure 10 à 20 heures et se divise en quatre phases :

La phase G1 est la phase principale de la cellule. C'est pendant cette phase que se déroulent les principales actions qui permettent de définir un type cellulaire. C'est aussi durant cette phase que la cellule prend la morphologie caractéristique de son type. Les phénomènes qui s'y déroulent dépendent de la cellule, mais c'est durant cette période que se déroule sa croissance. Quand elle a atteint sa taille nominale, la cellule peut rester dans cet état indéfiniment, entrer en mitose ou mourir.

La phase S (Synthèse) est la phase pendant laquelle la cellule duplique son ADN. En fin de duplication, les deux chromosomes fils restent attachés par une région plus ou moins centrale appelée centromère. Chacun prend alors le nom de chromatide, le terme chromosome désignant maintenant l'ensemble des deux. Pendant cette phase, la cellule double sa quantité d'ADN.

La phase G2 est une phase de réorganisation et de contrôle de la bonne transcription du matériel génétique avant le passage à la phase suivante.

La phase M (Mitose) est la phase de division cellulaire proprement dite. Le noyau se divise puis la cellule se contracte entre les deux jeunes noyaux jusqu'à couper le cytoplasme et séparer les deux cellules filles. Les cellules reprennent contact avec leur support et prennent la morphologie spécifique de leur type. Les deux cellules filles sont maintenant séparées.

Ces différentes phases se déroulent l'une après l'autre, en série. Une phase ne démarre pas avant que la précédente n'ait été accomplie avec succès. Afin de s'en assurer, la machinerie cellulaire possède des "points de contrôle", moment du cycle où l'intégrité de la cellule et des mécanismes mis en œuvre sont vérifiés.

Le premier point de contrôle se situe en fin de la phase G1. Une fois sa croissance accomplie, la cellule entre en phase de "quiescence", qui est une phase d'attente. Tant que les conditions ne sont pas favorables à la division de la cellule et qu'elle ne reçoit pas de signal de division provenant des facteurs de croissance, la cellule ne passe pas en phase S.

Au passage de la phase S, un autre point de contrôle permet de réguler la division de l'ADN. Seul l'ADN non lésé est répliqué. Le régulateur majeur de ce contrôle est la protéine p53 qui permet de détecter les lésions de l'ADN.

En fin de phase S, la présence d'ADN non répliqué est contrôlée. En cas d'anomalie non réparable de l'ADN, celui-ci n'est pas répliqué et la cellule enclenche une série de processus aboutissant à sa mort programmée, appelée apoptose.

Entre la phase G2 et la phase M, juste avant la séparation du matériel génétique de la cellule-mère, un nouveau point de contrôle permet d'assurer l'intégrité de l'ADN répliqué.

Enfin, pendant la phase de mitose (M), un dernier point de contrôle permet de réaliser le bon alignement des chromosomes. C'est alors que les cellules filles se séparent et retournent en quiescence en attendant la réception d'un nouveau signal pour se diviser à leur tour.

Nous voyons donc que la machinerie cellulaire possède tout un ensemble de contrôles qui permettent de vérifier l'intégrité du matériel génétique. En cas de dysfonctionnement, la cellule arrête son cycle et meurt.

Les rayonnements ionisants sont donc utilisés pour léser les organes de la cellule pathologique (et surtout la molécule d'ADN contenue dans son noyau) afin de provoquer sa mort. Bien entendu, cette action n'a rien de sélectif. Toute cellule saine subissant le même traitement pourra mourir elle aussi, d'où l'importance d'un contrôle local de la dose déposée, afin que seul le tissu pathologique soit affecté par l'action des rayonnements ionisants.

I.C.2) Effet des rayonnements ionisants sur les cellules.

Il existe cinq étapes entre l'irradiation immédiate des cellules d'un tissu et ses effets à plus long terme. Ces étapes sont caractérisées par des échelles de temps différentes allant de 10^{-15} secondes jusqu'à des années (voir plusieurs générations d'individus).

La première étape « physique » est très courte ($t < 10^{-15}$ s). Elle correspond aux tout premiers instants de l'irradiation. Durant cette phase, l'énergie des rayonnements incidents est transférée au milieu biologique.

Vient ensuite une étape physico-chimique (10^{-15} s $< t < 10^{-12}$ s) au cours de laquelle les différents produits de l'interaction atteignent la température du milieu : c'est le processus de thermalisation qui conduit à la formation de produits radicalaires tels que OH° , H° (dont nous allons parler plus spécifiquement juste après) ainsi que d'électrons thermalisés.

Pour des temps compris entre 10^{-12} s et 10^{-6} s, le milieu irradié se trouve dans une phase de chimie pure au cours de laquelle les différentes espèces créées diffusent et réagissent entre elles.

À la microseconde qui suit l'interaction, la distribution des espèces présentes a ainsi atteint un état stationnaire au sein du milieu : le système entre dans une étape biologique.

Celle-ci débute par une phase que l'on qualifie de biochimique, pendant laquelle les espèces radicalaires produites altèrent chimiquement les biomolécules présentes dans le milieu environnant et entraînent leur dégradation.

Enfin, les dégâts produits tout au long de cette longue chaîne d'événements sont pris en charge par le système de réparation interne à la cellule. Cette réparation (plus ou moins fidèle) peut durer plusieurs heures et se traduit en définitive par l'apparition ou non de lésions moléculaires graves. Les dommages non réparés provoquent mutations génétiques et autres aberrations chromosomiques qui, si elles sont détectées par les systèmes de contrôle du cycle de division cellulaire, aboutiront à la mort de la cellule. Dans le cas contraire, la division peut se poursuivre de manière anarchique. La cellule est pathologique. Elle devient cancéreuse.

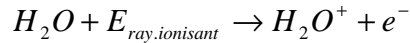
On distingue toutefois deux types différents d'effets des rayonnements ionisants sur l'ADN :

Les effets directs concernent des dépôts d'énergie localisés sur un des constituants de l'ADN par les rayonnements incidents ou secondaires. Ils induisent des effets immédiats comme des ionisations, des excitations[32], [33] ou des effets résonants [34]. Ces effets vont induire des cassures simple brin ou double brin de la molécule d'ADN ou vont altérer les bases qui la composent.

Les effets indirects, quant à eux, résultent de l'absorption du rayonnement par l'environnement de l'ADN, provoquant la formation d'espèces chimiques qui diffusent et peuvent alors interagir chimiquement avec l'ADN. Comme le milieu intracellulaire est riche en eau, c'est cette espèce qui va subir en priorité l'interaction du rayonnement et produire des radicaux libres, espèces chimiques extrêmement réactives capables d'endommager la structure de la molécule d'ADN proche. Cette

ionisation des molécules d'eau suivie de production de radicaux libres est appelée radiolyse de l'eau et est activement étudiée[35].

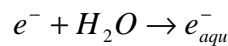
La première réaction est l'interaction entre le rayonnement ionisant et les molécules d'eau selon :



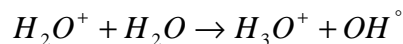
où $E_{ray.ionisant}$ est l'énergie apportée par le rayonnement ionisant.

Cette étape est appelée multi-ionisation car l'électron produit, s'il a suffisamment d'énergie, peut aller ioniser d'autres molécules d'eau.

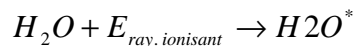
Une fois que cet électron a atteint son énergie de thermalisation (< 33 keV), il forme un complexe réducteur avec les molécules d'eau environnantes appelé électron aqueux : e_{aqu}^- .



L'ion H_2O^+ produit lors de la réaction primaire peut, quant à lui, réagir avec une molécule d'eau proche et produire un radical hydroxyle OH°



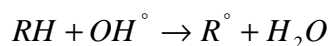
Mais lorsque le rayonnement ionisant interagit avec une molécule d'eau, il peut aussi exciter cette molécule qui, par la suite, pourra, soit se désexciter, soit se décomposer en produisant deux radicaux :



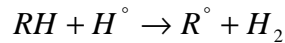
Ces radicaux peuvent se recombiner selon :



ou bien diffuser dans le milieu pour attaquer et endommager les structures biologiques proches. Par exemple, le radical OH° peut oxyder la molécule initiale et ainsi changer sa fonction chimique :



Le radical H° peut également modifier cette liaison et créer des pontages par formation de dimères :



Finalement, cette radiolyse de l'eau produit en premier lieu des espèces à durée de vie très courte ($H^\circ, OH^\circ, e_{aqu}^-$) mais extrêmement réactives et capable de causer des lésions aux systèmes biologiques, mais aussi des espèces à durée de vie plus longue (H_3O^+, H_2O_2, H_2), moins réactives, mais qui participent aussi au stress biologique de la cellule[36].

La figure I-5 fait un résumé des lésions qu'un brin d'ADN peut subir de manière directe ou indirecte de la part de rayonnements ionisants :

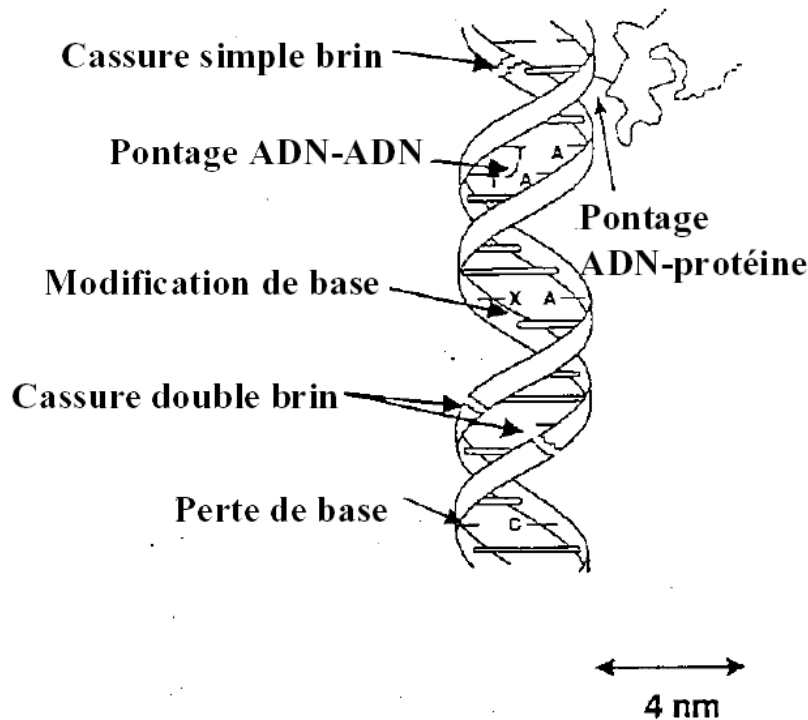
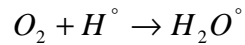


figure I-5 : Résumé des lésions subies par un brin d'ADN soumis à un rayonnement ionisant [37]

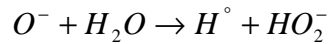
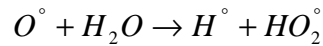
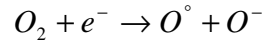
On estime [38] qu'environ 40% des effets infligés à l'ADN sont de type direct, alors que les 60% restants sont dus à des effets indirects.

I.C.3) Effet oxygène

Il est à noter que la présence d'oxygène contribue nettement à l'augmentation de la "cascade radicalaire". En effet, une molécule de dioxygène peut réagir avec les espèces en présence et créer une nouvelle espèce de radical :



L'oxygène peut aussi réagir avec un électron du milieu et augmenter significativement le nombre de radicaux produits :



Cet effet est appelé "effet oxygène". Il rend les tumeurs non hypoxiques, c'est-à-dire les tumeurs correctement irriguées par le sang et donc bien oxygénées, plus sensibles à un traitement de radiothérapie que de grosses tumeurs dont la masse centrale compacte, qui n'est plus irriguée, est nécrosée.

I.C.4) Le fractionnement

Cependant, les phénomènes de lésion cellulaire induits par les rayonnements ionisants que nous venons d'évoquer sont très similaires, qu'ils s'exercent sur des cellules normales ou sur des cellules tumorales. Même lorsqu'une différence de radiosensibilité existe entre les cellules d'une tumeur et celle des tissus sains qu'elle infiltre, cette différence n'est jamais suffisante pour qu'une dose de radiation ionisante, délivrée en une seule fois, soit capable de détruire cette tumeur sans affecter aussi les tissus sains. Il y a deux principes qui permettent d'obtenir un véritable effet différentiel, c'est-à-dire qui permettent de détruire plus de cellules tumorales que de cellules saines : le fractionnement et l'étalement des séances d'irradiation ainsi que la restriction de l'irradiation au seul volume tumoral.

Le fractionnement est un phénomène étudié depuis 1920[39], [40] et qui consiste à délivrer une faible dose à chaque séance de traitement, espacée de 6 à 24 heures de la séance suivante. Il permet la réparation moléculaire sélective des radiolésions au niveau de chaque type de cellule. Il assure donc la survie des tissus à renouvellement lent, tels que les tissus conjonctifs ou les parenchymes fonctionnels (foie, rein, poumon).

L'étalement du traitement sur plusieurs semaines permet, quant à lui, la réparation tissulaire par la repopulation cellulaire. Cet étalement permet la survie des tissus à renouvellement rapide (muqueuse, moelle osseuse...) et permet au patient de supporter une forte dose cumulée.

Grâce à ces mécanismes de réparation moléculaire et de restauration tissulaire, généralement plus performante dans les tissus sains, la répétition des séances d'irradiation va conduire, de séance en séance, à une accumulation de ces faibles différences. A la fin du traitement, la différence devient

telle que les tissus sains, bien qu'affectés par l'irradiation, auront la capacité de se restaurer, tandis que la tumeur aura accumulé suffisamment de lésions cellulaires pour finir par disparaître complètement.

La figure I-6 représente cet effet différentiel obtenu par le fractionnement du traitement :

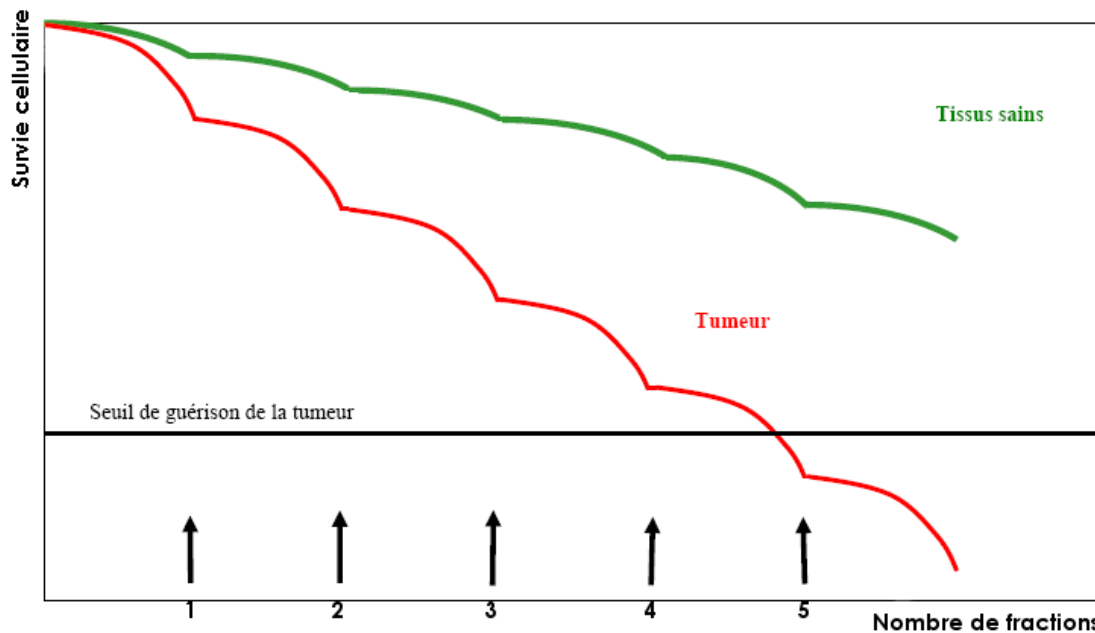


figure I-6 : Schéma illustrant l'évolution de la survie cellulaire en fonction de la progression d'une irradiation fractionnée, amplification cumulée sous l'effet différentiel.[41].. Les flèches indiquent les instants des fractions.-

I.C.5) Conformation tumorale

Toutes ces techniques de radiothérapie utilisent des faisceaux de photons, mais elles souffrent du fait que, comme spécifié à la fin de la section sur l'interaction photon-matière ci-dessus, un faisceau de photons traversant une cible n'est jamais totalement arrêté. Son intensité, ainsi que l'énergie déposée dans une cible homogène décroissent exponentiellement en fonction de la profondeur. Cela signifie que sur le parcours du faisceau, les tissus en amont et en aval du faisceau reçoivent, eux aussi, une dose qui ne leur est, a priori, pas destinée.

C'est ainsi que l'on s'aperçoit qu'il est illusoire d'espérer traiter une tumeur profonde avec un seul faisceau de rayons X. En effet, comme la dose décroît exponentiellement à partir de l'entrée de la cible et tout au long du parcours, les tissus superficiels en amont reçoivent alors plus de dose que le volume tumoral à traiter.

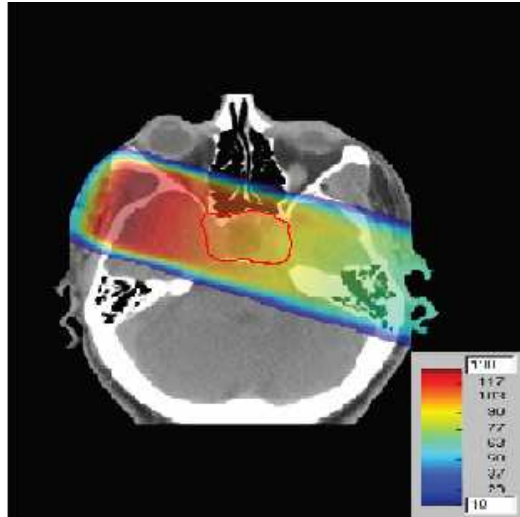


figure I-7 : Plan de traitement imaginaire montrant l'effet d'un seul faisceau d'irradiation avec des photons X. Les tissus sains en amont de la tumeur (à gauche) reçoivent plus de dose que la tumeur (zone contourée en rouge)

Un minimum de deux plans d'irradiation est donc nécessaire en radiothérapie des tumeurs profondes. Bien sûr, les produits de l'évolution technologique cités ci-dessus (RC3D, IMRT, CyberKnife) permettent de minimiser la dose déposée dans les tissus environnant la tumeur, en adaptant la forme du faisceau à la tumeur, mais aussi en multipliant les portes d'entrée, c'est-à-dire en augmentant le nombre de faisceaux incidents de manière à ce que seul le volume tumoral cumule la dose déposée par chacun des faisceaux.

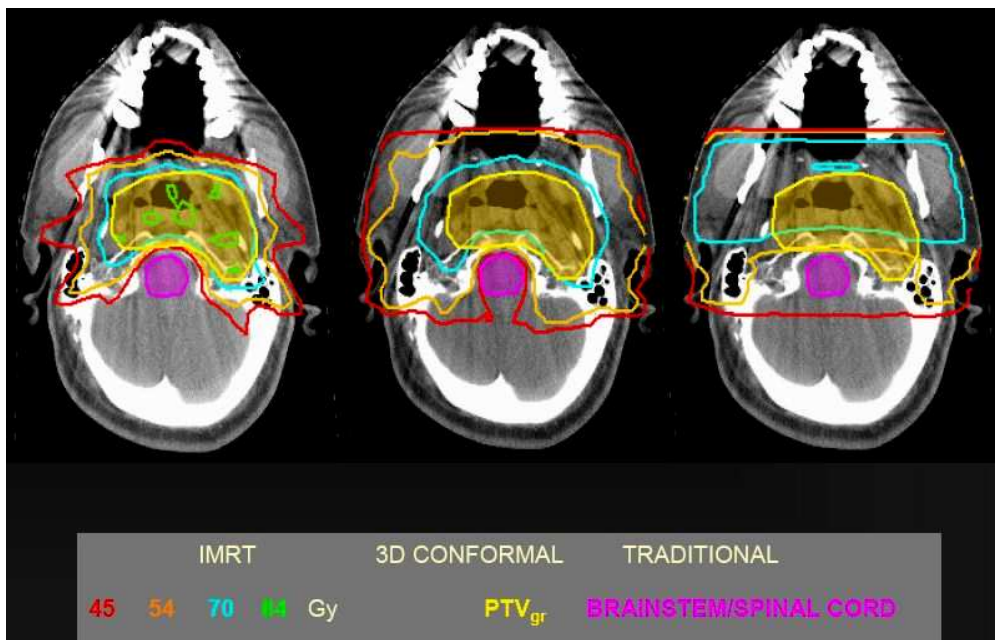


figure I-8 : Comparaison des trois techniques principales de radiothérapie d'après leurs plans de traitement [40]. À droite, la radiothérapie classique, sans conformation, n'irradie pas complètement la zone à traiter (jaune). De plus, l'organe à risque (violet) reçoit un surplus de dose. Au milieu, la RC3D permet d'irradier correctement ce volume concave. L'isodose 45 Gy reste très proche de l'organe à risque. Enfin, à gauche,

l'IMRT est la technique qui permet de se conformer au mieux au volume cible, de protéger l'organe à risque et permet même d'augmenter la dose déposée dans la tumeur (vert)

Cependant, il existe un autre type de radiothérapie n'utilisant pas, comme ci-dessus, des photons, mais un autre rayonnement ionisant aux propriétés très différentes : les faisceaux d'ions. Ce type de radiothérapie s'appelle l'hadronthérapie.

I.D) L'hadronthérapie

Bien que les progrès technologiques effectués dans le domaine de la radiothérapie permettent de plus en plus de conformer la distribution de dose au volume tumoral, une enquête faite dans les services de radiothérapie montre que, de nos jours, 5 à 10% des patients traités avec les meilleures techniques disponibles auront une probabilité d'échec local de 70% ou plus[42]. Ce phénomène est essentiellement dû à la radiorésistance intrinsèque de certaines tumeurs.

Depuis une vingtaine d'années, l'hadronthérapie est devenue une technique de plus en plus prometteuse pour traiter ce type de tumeurs radiorésistantes. Elle consiste à irradier les tumeurs, non plus à l'aide de faisceaux de photons mais avec des particules chargées, telles que des protons ou des ions carbone.

Avant d'aborder la description proprement dite de cette technique, faisons un rappel sur les bases physiques de l'interaction entre les particules chargées et la matière.

I.D.1) Dépôt d'énergie par les ions rapides

En traversant la matière, les particules chargées perdent progressivement de l'énergie. Au-delà de quelques MeV/u pour les ions, le processus majoritaire d'interaction du projectile avec le milieu est la collision inélastique avec le cortège électronique des atomes de la cible. La section efficace d'interaction est très élevée ($\sigma = 10^7$ à 10^8 barns), ce qui conduit à un dépôt d'énergie continu à l'échelle macroscopique. L'énergie est alors transférée au milieu sous forme d'excitation ou d'ionisation.

Les collisions inélastiques sont statistiques par nature. Mais à cause du nombre très important de ces collisions sur un parcours macroscopique, les fluctuations dans la perte d'énergie sont en général faibles. Le passage des ions dans la matière est donc caractérisé par la perte moyenne d'énergie par unité de longueur $\frac{dE}{dx}$. On appelle cette quantité "pouvoir d'arrêt" de la cible., ou Transfert d'Énergie Linéique (TEL).

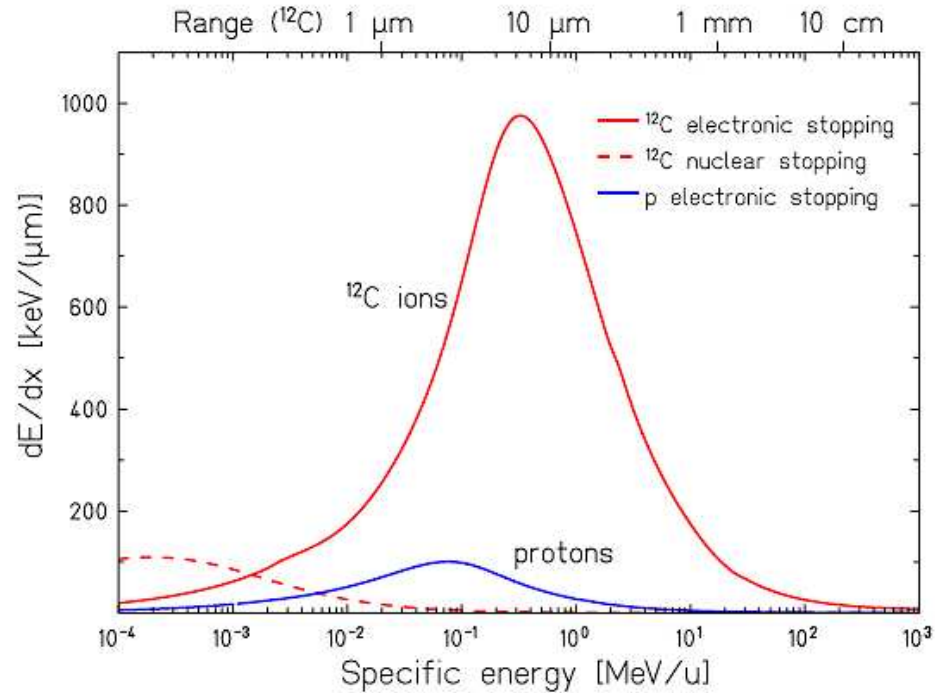


figure I-9 : Représentation du pouvoir d'arrêt $\frac{dE}{dx}$ de l'eau pour des ions carbone et des protons en fonction de leur énergie [43]. Le parcours des ions carbonés correspondant à l'énergie indiquée en bas est représenté en haut de la figure. On remarque deux régimes différents : le régime électronique, au dessus de quelques keV/u (trait plein rouge) et le régime nucléaire en dessous de cette énergie (trait pointillé rouge).

Tant que l'énergie de l'ion incident est supérieure à quelques MeV/u, le pouvoir d'arrêt électronique est décrit par la formule de Bethe-Bloch[44-46].

Voici son expression relativiste [47]:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 Z_i Z_p}{m_e v^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{\langle I \rangle} \right) - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 - \frac{C}{Z_i} - \frac{\delta}{2} \right]$$

Ici :

m_e : masse de l'électron

e : charge de l'électron

Z_p : numéro atomique de la particule incidente
cible

Z_i : numéro atomique du noyau

$\langle I \rangle$: potentiel moyen d'excitation

β : $\frac{v}{c}$ de la particule incidente

δ : correction de densité

c : correction d'écran

Dans ce régime, plus l'énergie de la particule diminue, plus la quantité d'énergie perdue par unité de longueur est importante. Ceci est traduit par le facteur $\frac{1}{v^2}$ dans la formule ci-dessus.

Lorsque l'énergie descend en dessous de quelque MeV/u, la vitesse de l'ion atteint le même ordre de grandeur que la vitesse orbitale des électrons du milieu. Cet ion, initialement débarrassé de tous ses électrons, commence à se rhabiller en capturant des électrons du milieu environnant, tout en continuant de subir des ionisations. On utilise, dans la formule de Bethe-Bloch, une charge effective Z_{eff} qui est inférieure à Z_i . Elle peut être décrite par la formule empirique suivante[48] :

$$Z_{eff} = Z_p \left[1 - e^{(-125 \cdot \beta \cdot Z_p^{-2/3})} \right]$$

Le maximum du pouvoir d'arrêt correspond à une vitesse de l'ion de :

$$v_p \approx Z_p^{2/3}$$

avec : $v_0 = \frac{e^2}{\hbar}$ la vitesse de Bohr. Selon le modèle de l'atome de Thomas-Fermi, cette valeur est typiquement égale à la vitesse moyenne des électrons de l'atome projectile neutre.

Ce maximum du pouvoir d'arrêt est atteint juste avant la fin du parcours des ions. Il vaut typiquement 350 keV/u pour les ions carbone.

En dessous de cette valeur, ce sont les mécanismes d'échange de charge qui gouvernent la perte d'énergie. A plus basse énergie encore, dans le domaine du keV/u, la vitesse du projectile est inférieure à la vitesse des électrons liés aux atomes. Les collisions élastiques avec les atomes (noyaux écrantés par les électrons) commencent à contribuer de manière significative à la perte d'énergie. On passe alors du régime du pouvoir d'arrêt électronique au pouvoir d'arrêt dit nucléaire. Les derniers microns du parcours sont dominés par ces interactions, mais n'apportent pas de contribution significative au dépôt d'énergie de la particule. Ce régime est, en général, négligé dans le cadre de la radiothérapie par ions légers[49].

I.D.1.i) Parcours des ions

Le dépôt d'énergie dans la cible en fonction de la profondeur se déroule, pour l'essentiel, dans le régime du pouvoir d'arrêt électronique. Le profil de dépôt d'énergie est caractéristique de l'interaction des ions avec la matière.

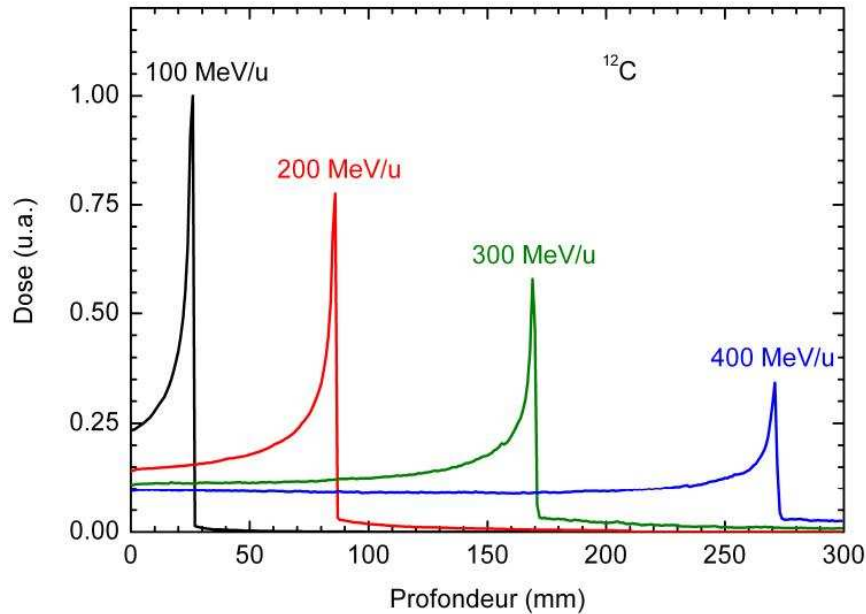


figure I-10 : Profil de dépôt de dose de quatre faisceaux d'ions carbone d'énergie différentes (100, 200, 300, 400 MeV/u) dans l'eau[50]. Ce profil est caractéristique du dépôt d'énergie de particules lourdes chargées dans la matière.

Il se caractérise par une perte d'énergie quasi-constante sur la première partie du parcours, puis par un maximum très fin situé en fin de parcours des ions. Ce maximum est appelé "pic de Bragg".

La longueur du parcours des ions est alors donnée par l'intégrale suivante:

$$R(E) = \int_0^E \frac{dE'}{dx}$$

Comme les ions sont peu diffusés (voir section I.D.1.ii) ci-dessous), on peut considérer que l'essentiel de leur parcours s'effectue en ligne droite. La longueur du parcours R est donc très proche de la valeur du parcours projeté sur l'axe du faisceau R_p .

Le parcours d'ions de masse atomique A et de numéro atomique Z possédant la même énergie par nucléon varie en A/Z^2 . La figure I-11 ci-dessous montre l'évolution du parcours projeté en fonction de l'énergie pour les protons et les ions carbone.

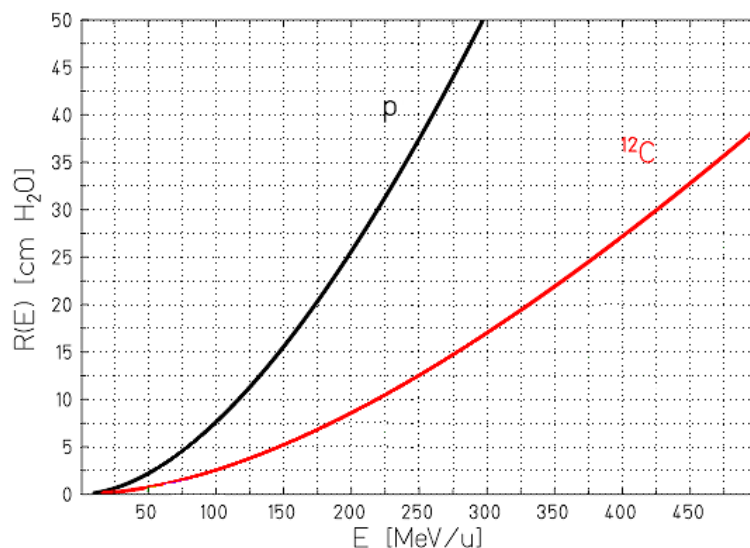


figure I-11 : Parcours projeté d'un faisceau de protons et d'ions carbone dans l'eau en fonction de leur énergie[43]

Les différences entre l'hadronthérapie et la radiothérapie par rayons X sont tout aussi bien physiques (balistique des ions) que biologiques (leur effet biologique relatif - EBR)

I.D.1.ii) Pic de Bragg et diffusion latérale

Comme nous l'avons vu ci-dessus, la radiothérapie conventionnelle souffre du fait qu'en raison de la nature du rayonnement utilisé (rayons X), la dose n'est pas spécifiquement déposée dans le volume-cible mais distribuée tout le long du parcours du faisceau dans le corps du patient.

Au contraire, le dépôt de dose d'un faisceau d'ions est caractérisé par un maximum situé juste avant la fin du parcours des ions incidents dans la cible, le pic de Bragg, qui offre la possibilité de pouvoir déposer de l'énergie sélectivement dans le corps du patient, en épargnant les tissus en aval de la zone tumorale tout en déposant moins de dose dans les tissus superficiels en amont de la tumeur à traiter. Ce dépôt sélectif de la dose est l'intérêt principal de l'hadronthérapie.

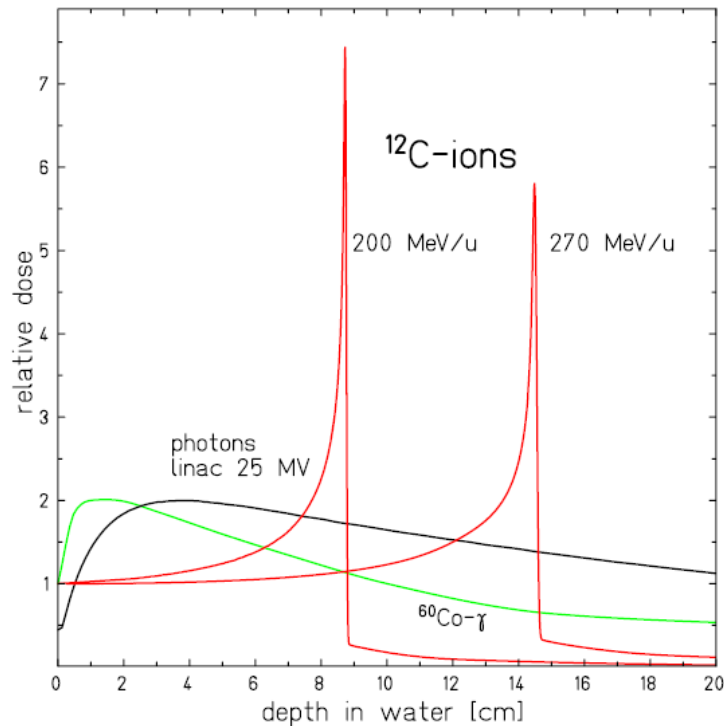


figure I-12 : Comparaison de différents profils de dépôt de dose pour 2 faisceaux d'ions carbone d'énergie différente ainsi que 2 faisceaux de photons X issus de technologies différentes (^{60}Co et accélérateur linéaire)[43]

I.D.1.iii) Dispersion longitudinale

La nature statistique du dépôt d'énergie par le projectile conduit à l'étalement en profondeur du faisceau (range straggling). Le profil de perte d'énergie calculé classiquement avec la formule de Bethe-Bloch est donc convolué, dans le cas de cibles épaisses qui nous concerne, par une gaussienne[51] dont l'écart-type vaut :

$$\sigma_{R_p} = R_p \frac{1}{\sqrt{M_p}} \cdot f\left(\frac{E_p}{M_p \cdot c^2}\right)$$

où R_p est le parcours projeté de l'ion,

M_p et E_p la masse et l'énergie cinétique du projectile,

f une fonction dépendant de la cible qui varie faiblement[52].

D'après la formule ci-dessus, cet effet d'incertitude statistique sur le parcours des ions incident sera d'autant plus grand que le parcours R_p sera important, c'est-à-dire que l'énergie initiale de l'ion est grande (pour un ion léger, $\sigma_R \approx 10^{-3} R_p$). La figure I-13 illustre cette augmentation de la dispersion pour deux énergies incidentes différentes d'un faisceau d'ions carbone dans l'eau.

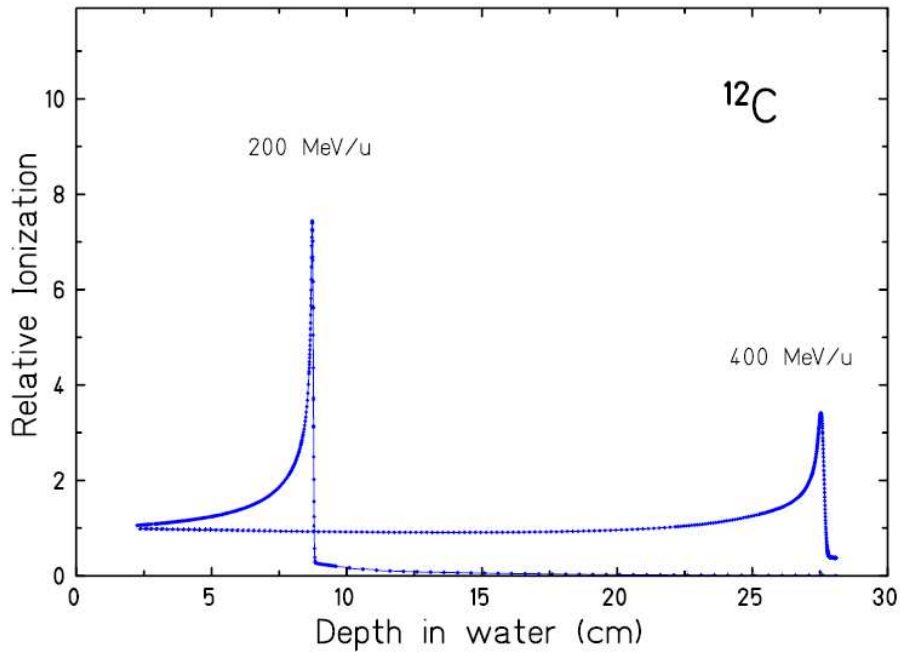


figure I-13 : Comparaison de la largeur du Pic de Bragg pour un faisceau d'ions carbone dans une cible d'eau à deux énergies différentes : 200 MeV/u et 400 MeV/u[43]. L'incertitude statistique sur le parcours des ions à 400 MeV/u contribue à élargir le pic de Bragg et à réduire sa hauteur.

De plus, à parcours identique, la dispersion du parcours sera d'autant plus importante que la masse de l'ion est faible. D'après la formule ci-dessus, cet effet est 3,4 fois plus important pour un faisceau de protons que pour un faisceau d'ions carbone. Ceci est illustré sur la figure I-14.

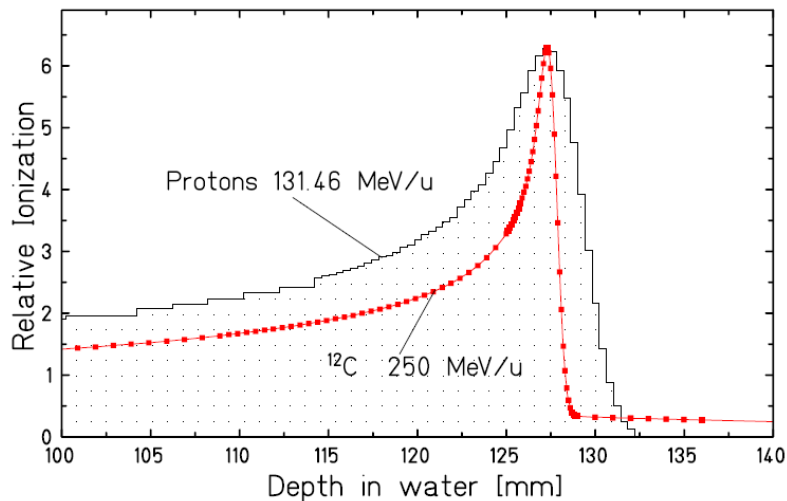


figure I-14 : Comparaison de la largeur du Pic de Bragg pour un faisceau d'ions carbone et un faisceau de protons de même parcours. Le pic de Bragg du faisceau de protons est environ trois fois plus large que le pic de Bragg du faisceau de carbone.[43]

D'autres effets physiques participent à l'incertitude sur la position du pic de Bragg tels la fragmentation nucléaire dans la cible qui produit des particules secondaires déposant de la dose au-delà du pic de Bragg.

I.D.1.iv) La fragmentation et les rayonnements secondaires

Le processus majoritaire d'interaction de l'ion avec le milieu est la collision inélastique avec les atomes de la cible. Comparée à ce processus, la probabilité qu'un noyau incident fasse une réaction nucléaire avec un noyau de la cible est bien plus faible. En effet, la section efficace de collision inélastique avec les atomes est de l'ordre de 10^7 barn[53] alors que la section efficace d'interaction nucléaire d'un ion ^{12}C de 380 MeV/u dans l'eau est de 1,4 barn[54]. Cependant, la probabilité d'interaction nucléaire est suffisamment élevée pour conduire à des effets significatifs dans le cas des longs parcours, (ici, le libre parcours associé est de 21 cm).

La figure I-15 illustre l'importance du taux de réactions nucléaires pour des ions incidents dans une cible d'eau ou de plastique PMMA suffisamment épaisse pour arrêter le faisceau primaire. Ce taux est inférieur à 10% à 80 MeV/u mais peut s'élever à 80% à 430 MeV/u.

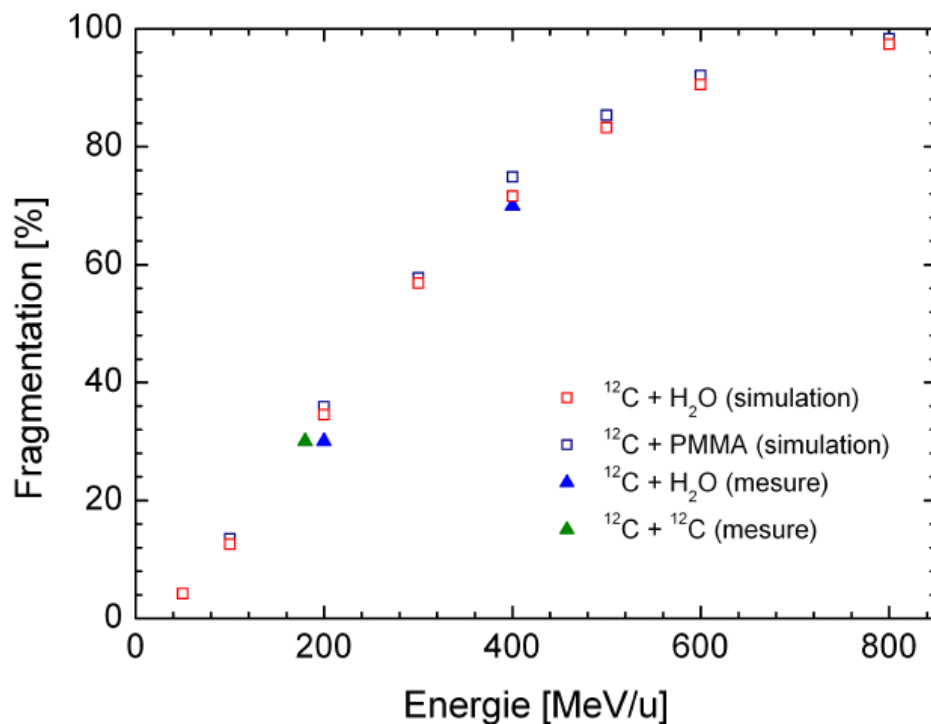


figure I-15 : Comparaisons entre les simulations du taux d'ions primaires subissant une fragmentation nucléaire dans différentes cibles et les mesures associées [50] .

A ces énergies, les effets de la collision nucléaire dépendront principalement du paramètre d'impact (c'est-à-dire de la distance minimum entre le noyau projectile et le noyau cible).

Pour un faible paramètre d'impact (collision frontale), les deux noyaux se brisent complètement en produisant des fragments légers et des nucléons isolés.

Lorsque la collision n'est pas centrale, mais périphérique, seule une partie de chaque noyau interagit vraiment avec l'autre. Ce processus aboutit alors à une fragmentation partielle des deux noyaux mis en présence ainsi que l'émission de fragments légers.

Pour des raisons géométriques, les collisions périphériques (où les noyaux ne perdent que quelques nucléons au maximum) seront plus fréquentes que les collisions centrales. Ce sont principalement ces réactions qui surviendront tout le long du parcours des ions incidents dans la cible biologique au cours de l'irradiation.

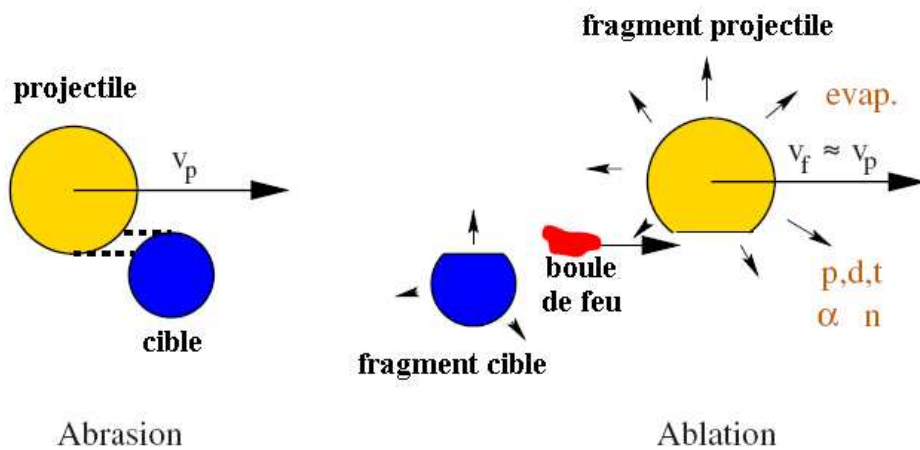


figure I-16 : Illustration d'une réaction de fragmentation dans le modèle d'abrasion-ablation dans le cas de collisions périphériques à haute énergie[55]

Dans le domaine d'énergie concernant l'hadronthérapie, des modèles physiques tels que le modèle d'abrasion-ablation[56] décrivent ce genre de collisions nucléaires. Nous reviendrons sur ces modèles dans le chapitre suivant.

Dans un premier temps, les nucléons appartenant aux deux parties des noyaux qui sont en regard l'une de l'autre sont arrachés et forment la "boule de feu". Les nucléons ne faisant pas partie de ces deux zones ne sont que faiblement affectés par la réaction.

Dans un deuxième temps, le fragment projectile et le fragment-cible se désexcitent par évaporation de nucléons de fragments légers (deuton, triton, alpha) et de photons γ .

Le fragment projectile poursuit ensuite son parcours avec une vitesse proche de celle qu'avait le projectile avant la réaction.

Plusieurs points d'importance dans le domaine de l'hadronthérapie peuvent être retirés des intensives recherche effectuées depuis trente ans à ce sujet [57-60] :

1) Tout d'abord, les réactions nucléaires qui ont lieu tout le long du parcours diminuent le nombre d'ions primaires du faisceau. Ces effets sont de plus en plus importants au fur et à mesure

que le faisceau pénètre dans la cible. Dans le cas d'un faisceau d'ions carbone de 290 MeV/u dans l'eau, seuls 52 % des ions primaires atteignent le pic de Bragg.

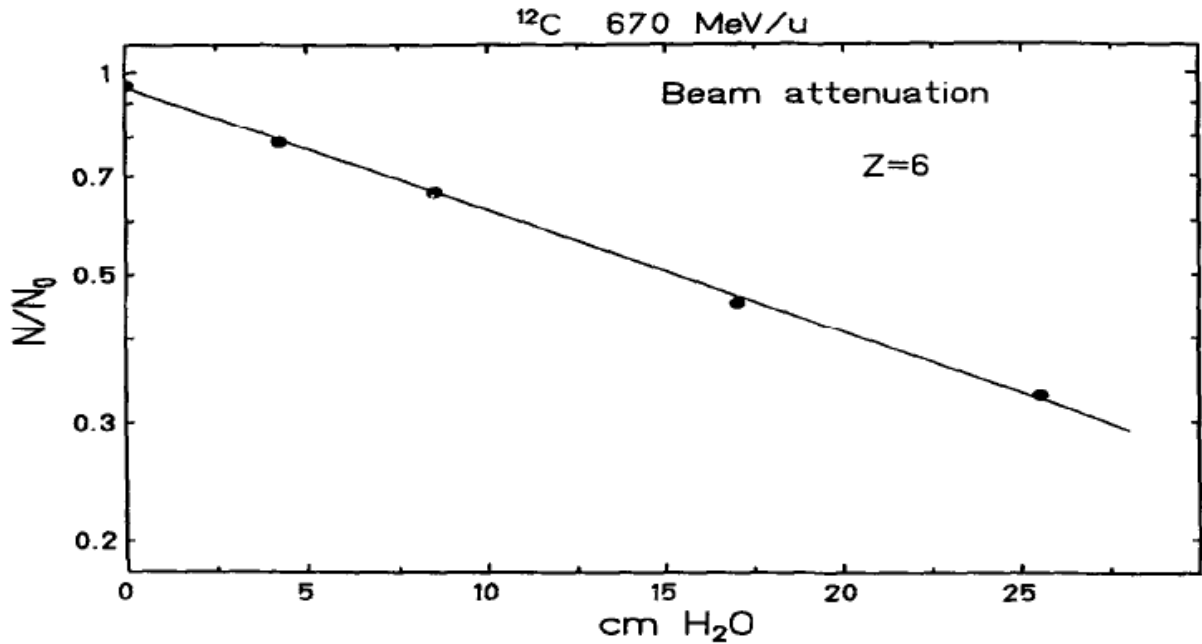


figure I-17 : Atténuation d'un faisceau d'ions carbone de 670 MeV/u en fonction de la profondeur dans une cible d'eau à cause de la fragmentation de ces ions [61]

Parallèlement, de plus en plus de fragments légers sont créés.

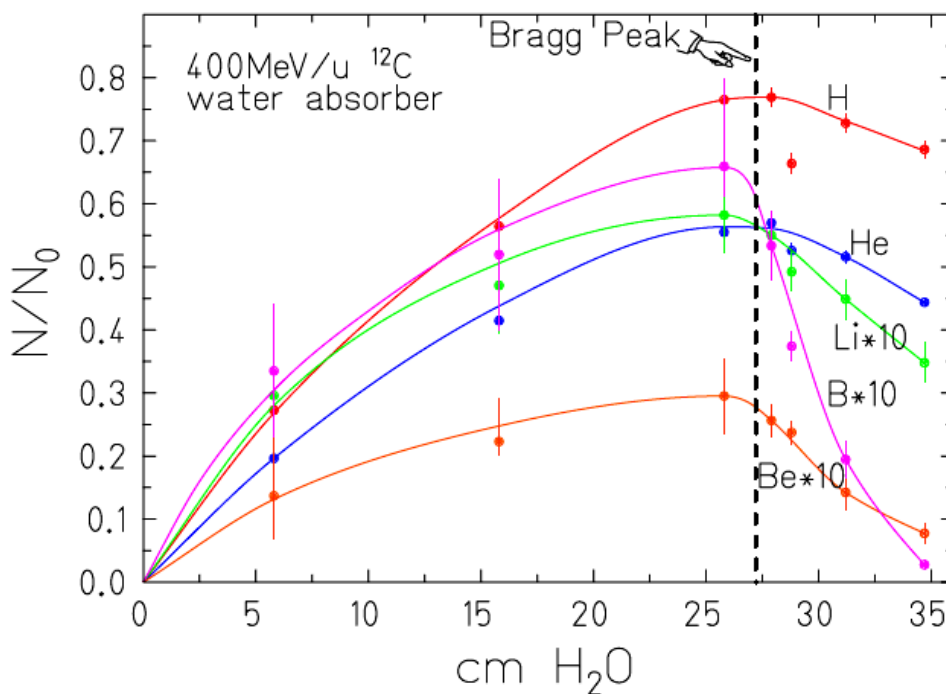


figure I-18 : Augmentation du nombre de fragments légers ($1 < Z < 5$) générés par les processus de fragmentation nucléaire le long du parcours des ions primaires (^{12}C de 400 MeV/u dans l'eau)[43]

2) Les fragments produits par ces interactions nucléaires et issus du projectile se déplacent avec une vitesse très proche de celle des ions primaires. Ceci implique deux choses :

a) Tout d'abord, si la masse du fragment projectile ne diffère que d'un neutron par rapport à l'ion primaire, c'est-à-dire qu'un isotope de l'ion primaire a été formé dans la réaction de fragmentation, alors cet isotope s'arrête lui aussi près du pic de Bragg. En effet, sa charge Z n'a pas changé et la perte d'énergie se fait, rappelons-le, majoritairement par collision inélastique avec les atomes et leur cortège électronique. La différence de masse (de 8% en cas de perte d'un neutron) induit un raccourcissement du parcours résiduel après la collision dans le même rapport, à vitesse initiale égale.

Or, une étude[62] a montré que parmi plusieurs éléments (^{12}C , ^{10}B , ^{14}N), le carbone était celui dont la section efficace de changement de numéro atomique lors de la fragmentation nucléaire était la plus faible. Un faisceau d'ions carbone aura donc préférentiellement tendance à perdre un ou plusieurs neutrons et former un isotope ^{11}C ou ^{10}C . Cet isotope s'arrêtera lui aussi peu avant le pic de Bragg. Ce fait sera d'importance dans la prochaine section sur le contrôle-qualité en hadronthérapie.

b) Si les fragments chargés produits ont un numéro atomique inférieur, alors leur parcours sera plus long. Ils produiront alors une "queue" de dépôt de dose au-delà du pic de Bragg. Dans le cas d'un faisceau d'ions carbone, l'hydrogène et l'hélium sont les deux fragments les plus produits. Comme ils ont un numéro atomique faible, leur parcours dans la matière sera le plus long (car le parcours varie en $1/Z^2$, voir section I.D.1)). Ils seront donc responsables de toute la partie distale de cette "queue de dose". Les autres fragments produits, quant à eux, s'arrêtent rapidement après le pic de Bragg.

Cet effet est illustré sur la figure I-19 :

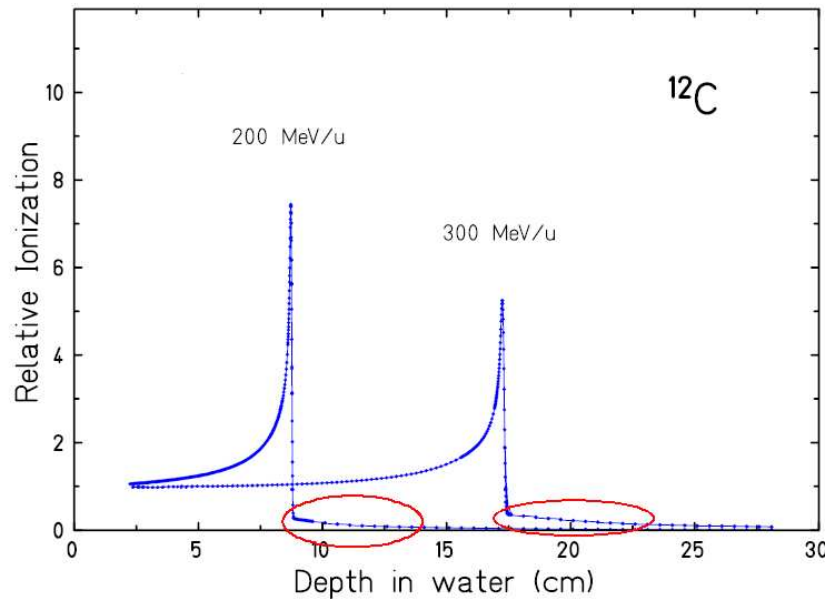


figure I-19 : Conséquence de la fragmentation nucléaire des ions incidents sur le profil de dépôt de dose. Les fragments légers produits ont un parcours qui se poursuit au-delà du pic de Bragg. Le dépôt de dose n'y est donc pas nul. Adapté de [43].

3) Enfin, la distribution angulaire des fragments produits est déterminée par la cinématique des réactions en jeu, mais dirigée principalement vers l'avant. Cette distribution est toutefois bien plus large que la diffusion latérale du faisceau primaire[63], [64].

L'étude de cette distribution angulaire fait partie des points que j'ai étudiés durant mon travail de thèse. Nous reviendrons sur ce point dans le prochain chapitre.

I.D.1.v) Dispersion latérale

Il est à noter qu'à cause de la diffusion coulombienne multiple (collisions élastiques) sur les noyaux (et, dans une bien moindre mesure, sur les électrons) du milieu traversé, les ions incidents ne se propagent pas parfaitement en ligne droite. Le transfert de quantité de mouvement conduit les ions incidents à être progressivement déviés de leur trajectoire initiale. La conséquence est que le faisceau d'ions subit une divergence latérale altérant sa focalisation.

La diffusion coulombienne multiple fut décrite par Molière en 1948[43]. Pour de faibles angles, la déviation du projectile peut être considérée comme la somme de petites déflections élémentaires. La distribution angulaire peut être approchée par une gaussienne[65] dont l'écart-type est donné par :

$$\sigma_{\theta}[\text{rad}] = \frac{14,1\text{MeV}}{\beta pc} Z_p \sqrt{\frac{x}{L_{\text{rad}}} \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10} \frac{x}{L_{\text{rad}}} \right)}$$

avec p la quantité de mouvement de la particule incidente,

x l'épaisseur du milieu traversé,

L_{rad} la longueur de radiation de ce milieu (e.g. 36,08 g/cm² pour l'eau).

Cette diffusion latérale dépend de la nature de la particule incidente et est d'autant plus importante que l'énergie de la particule est faible, que sa masse atomique est faible et que le matériau traversé possède un numéro atomique et une masse atomique élevés.

La figure I-20 montre l'évolution de cette diffusion latérale en fonction du parcours de différents ions dans une cible d'eau. On constate que la diffusion latérale d'un faisceau de protons est un peu plus de trois fois supérieure à celle d'un faisceau d'ions carbone. La faible déviation de particules lourdes chargées (carbone, par exemple) au travers d'une cible permet au faisceau thérapeutique de s'approcher plus près des organes à risque et constitue en cela un avantage net par rapport à un faisceau de protonthérapie.

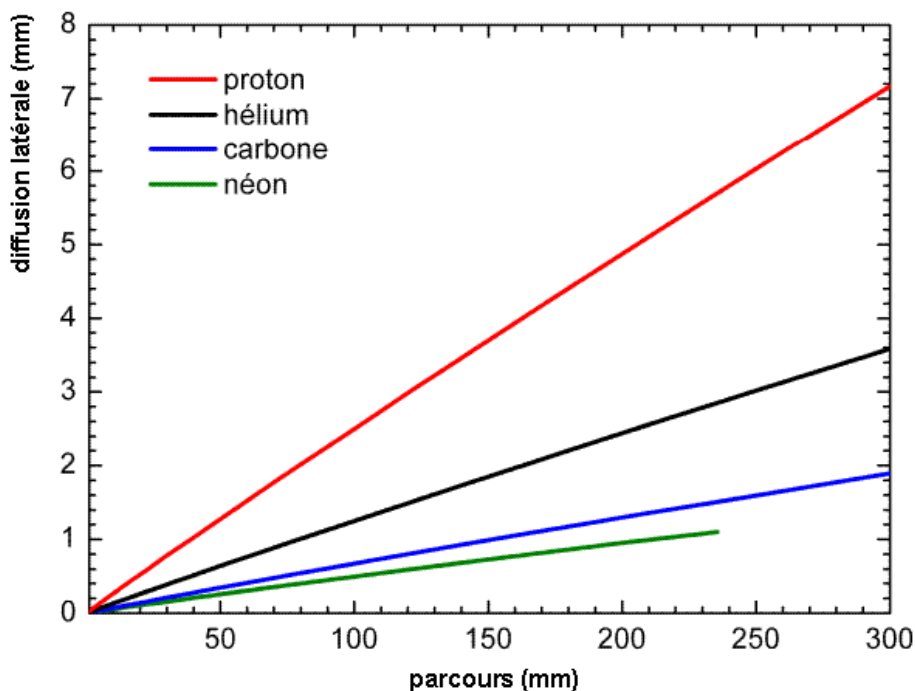


figure I-20 : Diffusion latérale (écart-type) de quatre faisceaux d'ions différents (proton, hélium, carbone et néon) en fonction de leur parcours dans l'eau[50]

I.D.2) Particularité de l'hadronthérapie : le pic de Bragg étalé (SOBP)

Le pic de Bragg, qui correspond au dépôt d'énergie maximal au bout du parcours des ions incidents, est très fin, en général de l'ordre de quelques millimètres. Afin de pouvoir irradier tout le volume tumoral en profondeur, il convient alors de superposer plusieurs pics de Bragg correspondant à des

énergies différentes du faisceau. Cette figure de dépôt de dose est appelée "pic de Bragg étalé" (ou Spread-Out Bragg Peak – SOBP).

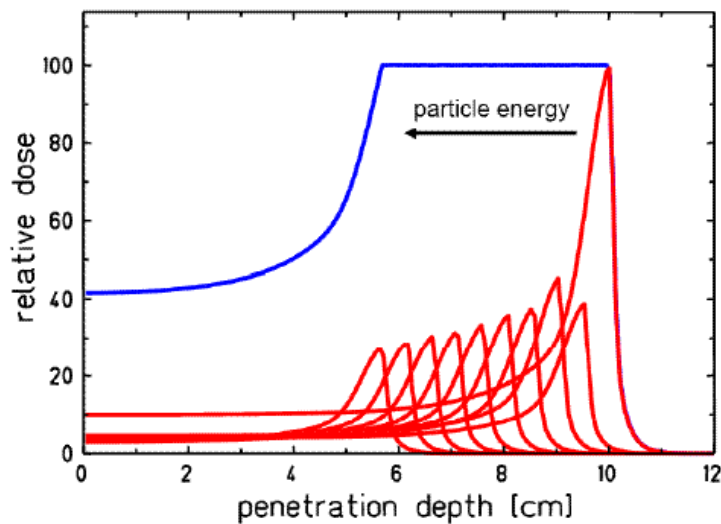


figure I-21 : Pic de Bragg étalé (SOBP). Cette figure de dépôt de dose résulte de la superposition de plusieurs pics de Bragg à différentes énergies (et donc différentes profondeurs)[66]

Ces différents pics de Bragg sont produits de deux manières différentes, en fonction de la technologie adoptée pour l'irradiation du patient.

Dans la première technique (passive) le faisceau incident ne possède qu'une seule énergie. Mais avant d'atteindre le patient, il passe au travers de différents éléments qui permettront d'irradier la zone tumorale sur toute sa profondeur (figure I-22). Ces éléments sont : le système de diffusion (scattering system) qui va élargir le faisceau et produire un profil transversal plat, le modulateur de parcours (range modulator), qui étale le pic de Bragg et crée le SOBP, et le range shifter qui permet d'ajuster le parcours et permet au SOBP de se trouver à la profondeur prévue dans le plan de traitement. Les deux éléments suivants sont uniques et créés pour chaque patient. Le premier est le collimateur qui sert à délimiter latéralement le faisceau à la surface correspondant au contour le plus large du volume à traiter. Le deuxième est le compensateur qui ajuste le faisceau au contour distal du volume à traiter en prenant en compte la géométrie et la composition des tissus.

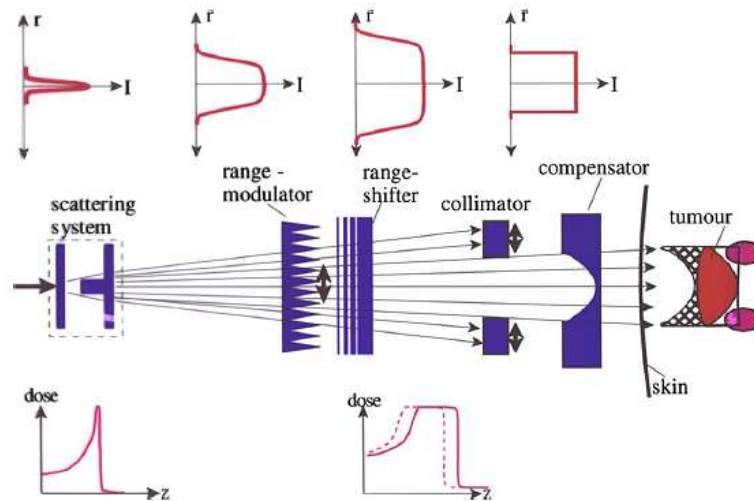


figure I-22 : Schéma d'un système d'irradiation entièrement passif [43] . Le faisceau est tout d'abord diffusé avant d'être mis en forme grâce à divers éléments placés sur la trajectoire du faisceau.

Cette technique possède l'avantage d'être la moins compliquée à implémenter.

Elle souffre toutefois de quelques défauts. Tout d'abord, pour chaque patient, il est nécessaire de construire un collimateur et un compensateur spécifique à la taille et la forme de la zone tumorale à traiter.

Un autre problème provient du fait que le SOBP possède une profondeur fixe, bien adaptée au milieu du volume tumoral, mais sensiblement trop grande pour les zones latérales de ce volume. Comme on peut le voir sur la figure I-22 ci-dessus , le compensateur permet d'empêcher un dépôt de dose dans les organes à risque en aval de la tumeur (ellipses violettes), mais au prix d'un surdosage net des zones latérales en amont de la tumeur (zones hachurées).

Enfin, l'interaction du faisceau avec les éléments de mise en forme du faisceau produisent des fragments chargés et des neutrons secondaires qui dégradent le profil de dépôt de dose dans le patient. Le rôle des neutrons en radiothérapie sera discuté plus loin dans la section I.D.6)(1).

La deuxième technique (active) consiste à utiliser un dispositif accélérateur capable de changer rapidement l'énergie et la direction du faisceau au cours de l'irradiation. Le volume tumoral est divisé en tranches, elles-mêmes subdivisées en volumes élémentaires appelés voxels. Chaque tranche correspond à une profondeur de la zone à traiter où l'énergie du faisceau est la même. Le faisceau délivre alors la dose prescrite dans chaque voxel.

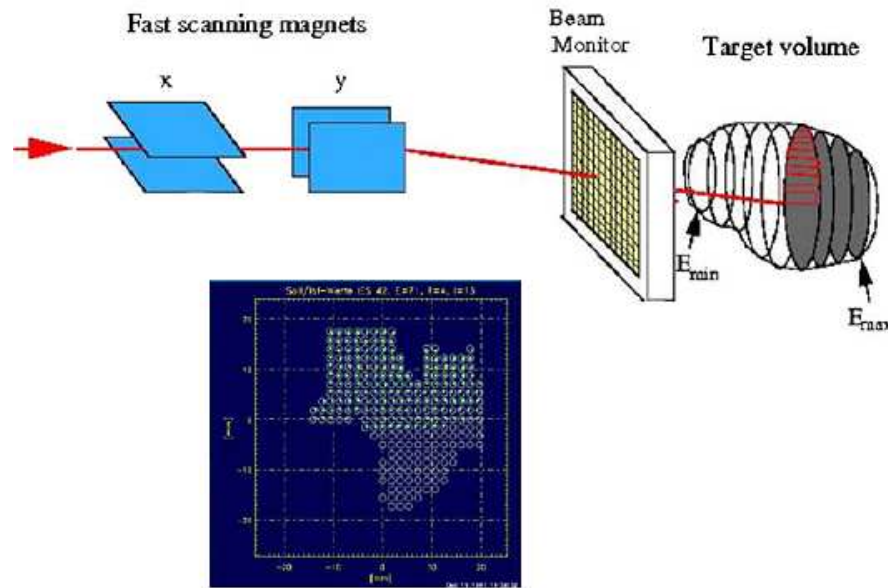


figure I-23 : Schéma d'un système d'irradiation entièrement actif (ici le raster scanning system du GSI) [43] . Le faisceau fin (pencil beam) balaie le volume tumoral latéralement et en profondeur. Chaque tranche est définie par une même énergie du faisceau. Ces tranches sont découpées en voxels remplis séquentiellement. L'encart bleu montre une tranche voxelisée dont la moitié supérieure a déjà été traitée (points verts)

Cette technique impose des procédures de contrôle-qualité et de sécurité très strictes. De plus, certaines propriétés du faisceau comme, par exemple, sa stabilité et le caractère reproductif de son positionnement sont impérativement requises.

Ces exigences remplies, les avantages de ce système sont nombreux :

Tout d'abord, aucun élément propre au patient (comme le collimateur ou le compensateur) n'est plus à construire. De plus, n'importe quel volume (quelle que soit sa forme) peut être traité.

La dose peut varier d'un voxel à l'autre, ce qui permet, par exemple, de prendre en compte les effets comme la variation de l'EBR dans le volume-cible.

Et enfin, la quantité de matière dans le faisceau avant le patient est minimale, ce qui permet de réduire la quantité de fragments secondaires et de neutrons produits juste avant le patient.

Notons que le modulateur de parcours (range modulator) est encore utilisé afin d'étaler le pic de Bragg sur une épaisseur de 3mm environ.

On donne le nom d'IMPT (Intensity Modulated Particle Therapy) à cette technique.

En conclusion, cette haute sélectivité dans la région où le maximum de dose doit être déposé représente un avantage très net de cette technique par rapport à la radiothérapie conventionnelle.

La figure I-24 permet de comparer deux plans de traitement de la même tumeur carcinoïde par l'IMRT (photons) et avec un traitement d'hadronthérapie par faisceau de protons.

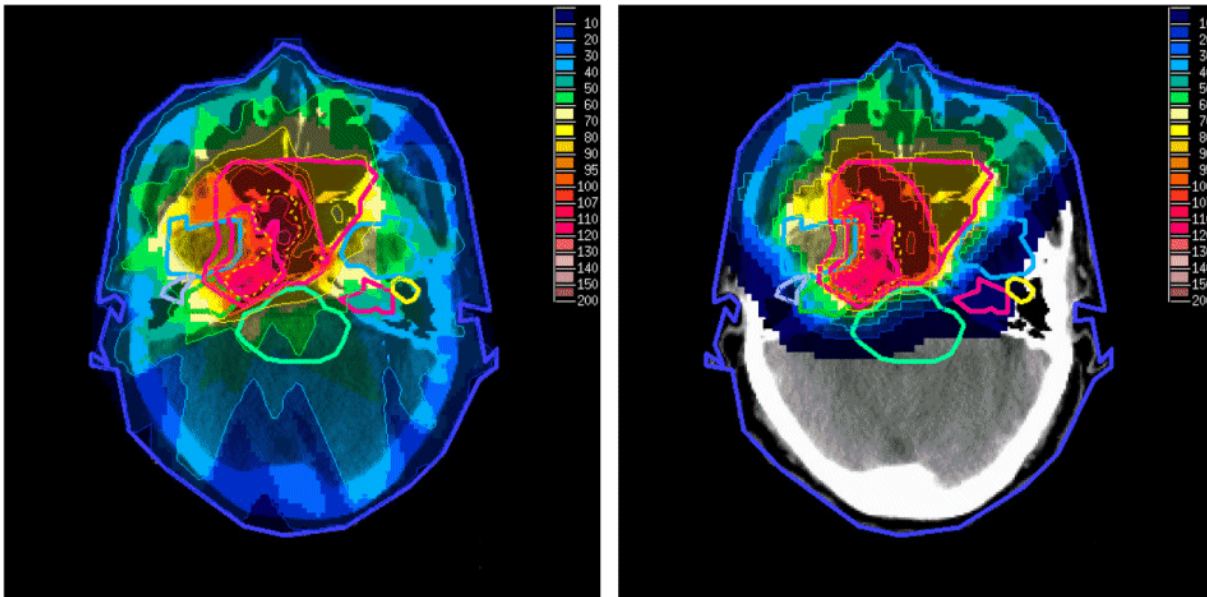


figure I-24 : Comparaison de la dose déposée lors d'un traitement par IMRT (gauche) et par protonthérapie (droite) d'un carcinome ORL[67]. On remarque que si la conformation à la zone tumorale est très bonne dans les deux cas, la balistique de la thérapie par ions chargés permet de déposer moins de dose en aval de la tumeur et ainsi de mieux préserver les tissus correspondant. Le nombre de portes d'entrée des différents faisceaux diminue aussi de 9 pour l'IMRT à 2 dans le cas de la protonthérapie.

I.D.3) L'efficacité biologique relative

L' Efficacité Biologique Relative (EBR) d'un type de rayonnement correspond au rapport entre la dose en photons nécessaire pour obtenir un effet biologique donné (par exemple 10% de taux de survie cellulaire) sur des cellules cancéreuses et la dose nécessaire pour obtenir le même effet avec ce rayonnement (par exemple un faisceau d'ions carbone).

Pour l'hadronthérapie par ions carbone, on définit donc l'EBR ainsi :

$$EBR = \frac{D_{rayonsX}}{D_{carbone}}$$

avec

$D_{rayonsX}$ la dose nécessaire pour un taux de survie cellulaire donné (souvent 10%) avec des rayons X,

$D_{carbone}$ la dose nécessaire pour obtenir le même taux de survie avec des ions carbone.

Cette valeur permet de comparer l'efficacité de différents rayonnements ionisants entre eux.

La différence dans le transfert d'énergie de ces deux types de rayonnement avec la matière provient de la différence de processus mis en jeu lors de leur interaction avec ce milieu.

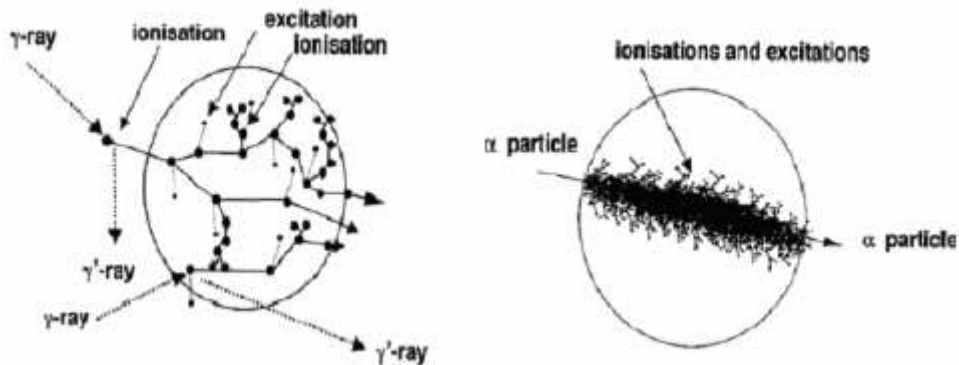


figure I-25 : Comparaison entre le transfert d'énergie à la cible par un photon (à gauche) et une particule lourde chargée (ici une particule alpha, à droite)[37]. L'ovale tracé sur ces deux schémas est de l'ordre de grandeur d'une cellule.

Comme nous l'avons décrit plus haut, le processus le plus probable lors de l'interaction de photons X avec la matière est l'effet Compton. Suivent ensuite l'effet photoélectrique et la production de paires. La section efficace de ces processus est relativement faible comparée à la section efficace de collisions inélastiques des ions avec les atomes de la cible.

Comme illustré dans la figure I-25, seules quelques ionisations sont induites dans la cellule. Chacun des quelques électrons produits pourra alors ioniser quelques autres molécules du milieu cellulaire, causer un dégât direct au brin d'ADN ou se thermaliser dans le milieu, mais la densité d'ionisation reste faible pour ce type de rayonnement.

Il en va autrement dans le cas des ions légers. En effet, l'énergie de ces ions est déposée dans la cellule de manière quasi-continue par ionisation ou par excitation des atomes du milieu. Les électrons secondaires diffusent alors radialement autour de la trace de l'ion, et comme la densité d'ionisation est très élevée, les dégâts causés à la cellule seront considérablement plus nombreux.

D'un point de vue macroscopique, on peut comparer la courbe de survie cellulaire de souches tumorales irradiées par des rayons X et par des ions :

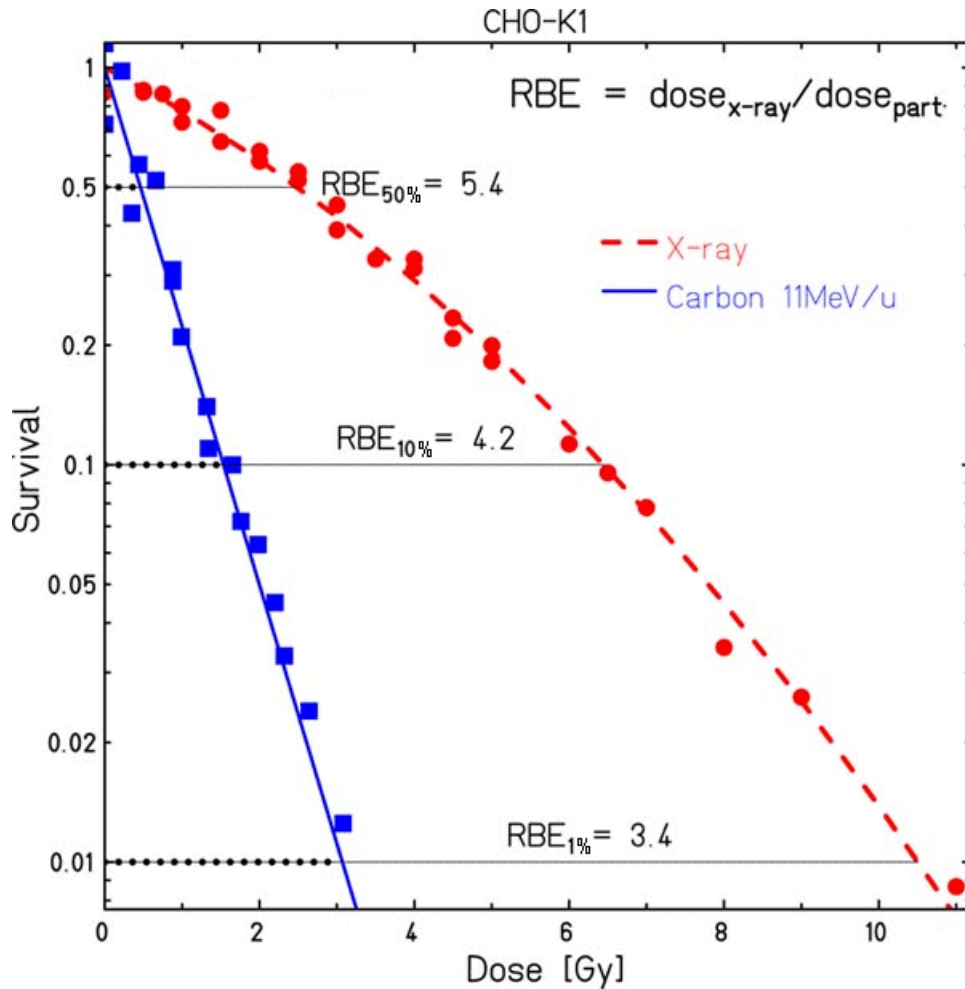


figure I-26 : Schéma comparant le taux de survie de cellules d'ovaires de hamster à une irradiation par carbone près du pic de Bragg (courbe bleue) et à une irradiation par photons X (courbe rouge)[43]

L'EBR dépend donc de la nature du rayonnement ou de la particule utilisés (que l'on compare aux rayons X de référence). Il dépend aussi de la convention choisie pour le calculer. La figure I-27 montre que plus le taux de survie choisi est bas, plus l'EBR est faible. Enfin, il dépend, pour une même particule, du transfert d'énergie linéique (TEL) de cette particule.

D'autres paramètres, tels que la lignée cellulaire en jeu ou l'oxygénation du tissu ("effet oxygène" décrit plus haut) font aussi partie de la liste de paramètres pouvant faire varier l'EBR.

La figure I-27 montre la dépendance de l'EBR en fonction du transfert d'énergie linéique :

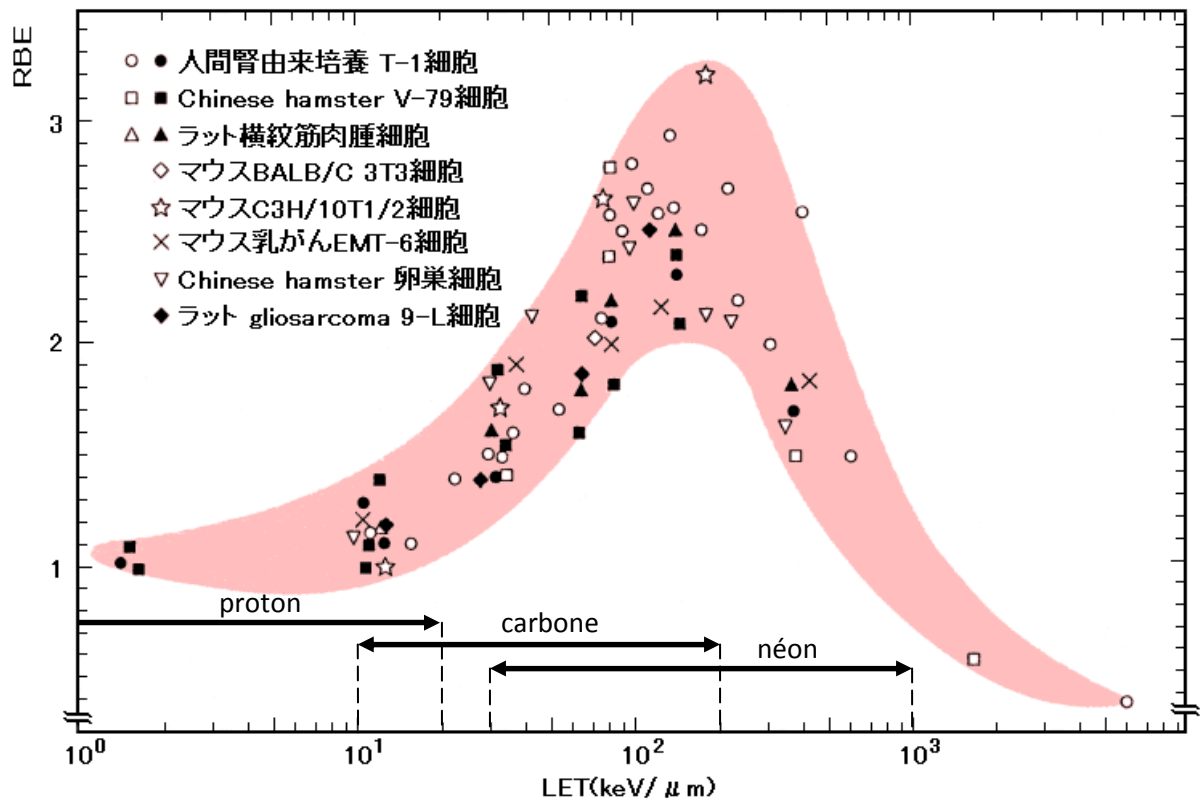


figure I-27 : Dépendance de l'EBR en fonction du transfert d'énergie linéique (Linear Energy Transfert – LET) pour différentes souches tumorales[68]. Jusqu'à 200 keV/μ, l'efficacité biologique augmente. Au-delà, elle chute drastiquement. Les plages de LET pour différents ions sont indiquées.

La chute de l'EBR au-delà de 200 keV/μm s'explique par le fait qu'au-dessus de cette valeur de TEL, l'énergie déposée dans la cellule est supérieure à celle nécessaire pour la tuer. Cette énergie supplémentaire est "perdue", d'un point de vue thérapeutique. L'efficacité des ions diminue alors[69]. Ce phénomène est appelé "Overkilling".

C'est typiquement le cas pour un faisceau de néon. Tout au long de son parcours dans la cible, le TEL augmente progressivement. En revanche, l'EBR n'augmente que sur la première partie du parcours. Il atteint son maximum bien avant le pic de Bragg, alors que l'ion ne s'est pas encore arrêté. Sur toute la fin de son parcours et jusqu'au pic de Bragg, l'effet d'overkill fait chuter l'EBR jusqu'à des valeurs proches de 1. Dans cette zone, l'effet bénéfique des faisceaux d'ions finit par disparaître.

C'est la raison pour laquelle on lui préfère l'ion carbone qui, à son TEL le plus élevé (au pic de Bragg) possède l'EBR maximal.

Finalement, en ce qui concerne l'ion carbone, plus il pénètre dans la cible, plus son énergie diminue, plus son TEL augmente et plus son efficacité biologique (c'est-à-dire sa capacité à tuer efficacement des cellules cancéreuses) augmente aussi. La conséquence, comme nous venons de le voir, est que les dégâts biologiques créés par un ion carbone sont plus importants à la fin de son parcours qu'au

début. Cela impose donc une correction à la planification du pic de Bragg étalé (SOBP) dont nous avons parlé plus haut.

En effet, si l'on planifie un SOBP à dose constante, alors le nombre de cellules tuées par unité de profondeur ne sera pas constant. Comme nous venons de le voir, la mort cellulaire (déterminée par l'EBR) est plus importante vers la fin du parcours qu'au début du volume à traiter, à dose donnée.

Si l'on veut que toute la zone tumorale soit stérilisée de manière homogène, alors il faut que la dose physique déposée dans le SOBP soit adaptée en fonction, c'est-à-dire relativement moins importante dans la partie distale de la tumeur.

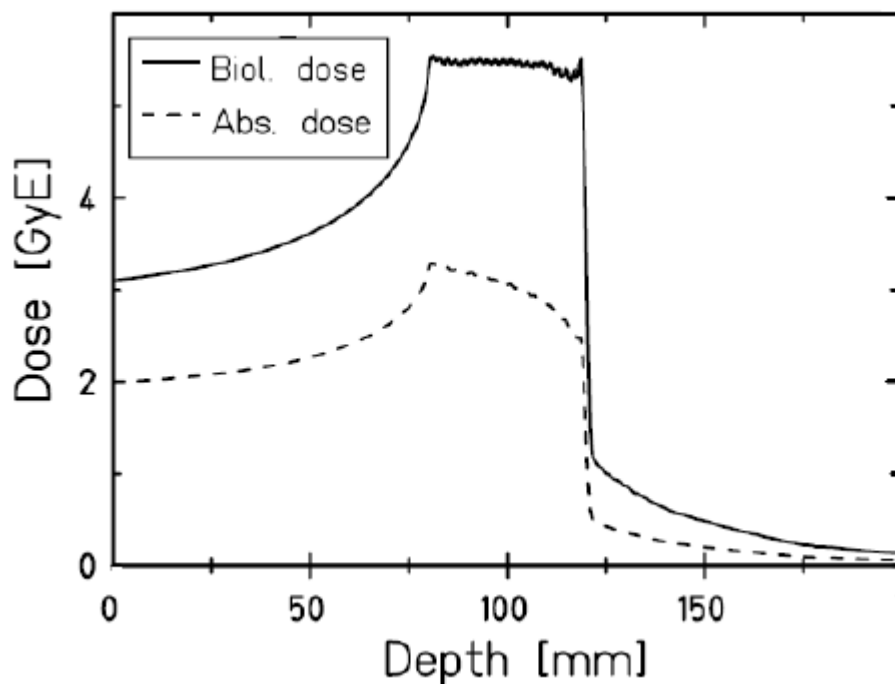


figure I-28 : Profils de dose physique et biologique en fonction de la profondeur de la cible traversée par un faisceau d'ions carbone. Afin d'obtenir un effet biologique (trait plein) constant sur toute la zone à traiter, il est nécessaire de déposer une dose physique (traits pointillés) non uniforme sur l'ensemble du volume tumoral. Ceci est dû à la dépendance de l'EBR en fonction du TEL[70].

I.D.4) Evolution de l'hadronthérapie

Le concept de l'utilisation en oncologie des particules chargées (protons, ions), fondé sur leurs propriétés balistiques et radiobiologiques a été proposé par R.R. Wilson en 1946[71]. Les premiers traitements chez l'homme ont été réalisés en 1954 dans le cadre d'une installation de recherche en physique nucléaire : le Lawrence Berkeley Laboratory (Californie, USA), tout d'abord en utilisant des protons, puis, pendant les 30 années qui suivirent, avec des noyaux de plus en plus lourds (hélium, néon, silicium, argon). Près de 2500 patient y furent traités.

En 1957, les premiers patients suédois ont été traités par protonthérapie au Gustaf Werner Institute (Université d'Uppsala, Suède)[72]. Depuis 1961 jusqu'à sa fermeture en 2002, le HCL (Harvard Cyclotron Laboratory) a aussi traité près de 9000 patients atteints du cancer.

En 1967, le Joint Institute for Nuclear Research de Dubna (Russie) a commencé à utiliser des faisceaux de protons à visée thérapeutique[73].

Le premier hôpital dédié à la protonthérapie a été créé en 1990 à Loma Linda, Californie.

En 1994, le National Institute of Radiological Science (NIRS) est créé à Chiba (Japon). Il fut le premier centre médical dédié au traitement des cancers par ions carbone. Des études cliniques d'escalade de dose et d'hypofractionnement y furent conduites chez plus de 1200 patients pour une large variété de tumeurs et continuent à y être menées. De 1997 à 2009, le Centre de Recherche sur les ions lourds du GSI (Darmstadt, Allemagne) a traité des patients par ions carbone[74].

Entre-temps, le premier centre médical dédié à l'hadronthérapie proton et carbone (HIBMC) a été ouvert en 2001 dans la préfecture de Hyogo au Japon.

Actuellement, seuls trois centres d'hadronthérapie par ions carbone sont opérationnels dans le monde. Parmi ceux-là, deux se situent au Japon (Hyogo et Chiba). Le troisième (HIT) se situe à Heidelberg en Allemagne et a traité son premier patient en 2009. Des centres tels que le GSI, le LBNL-Berkeley et le HIRFL-Lanzhou (Chine) ne sont pas des centres purement cliniques, et seules des irradiations expérimentales y sont ou ont été menées.

Les centres de protonthérapie sont plus nombreux. On compte actuellement sept centres aux Etats-Unis, trois en Russie et au Japon, deux en Allemagne et en France (Nice et Orsay), un en Suisse, en Chine, en Italie, en Suède, en Afrique du Sud, au Canada et en Corée.

Enfin, plusieurs centres de traitement par hadronthérapie par ions carbone sont en cours de développement dans différents pays : le centre ETOILE en France, le Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) en Italie, le MedAustron Austrian Ion Therapy en Autriche, les centres PTC-Marbourg et NROCK-Kiel en Allemagne, le Shanghai Hadrontherapy Center en Chine et le Gunma center au Japon.

En 2010, un rapport du PTCOG (Particle Therapy Co-Operative Group, qui rassemble tous les centres d'hadronthérapie), affichait les statistiques suivantes[75] : au 25 mars 2010, un nombre total de 78 275 patients ont bénéficié d'une thérapie par ions, dont 67 097 en protonthérapie, 7 151 par ions carbone, 2 054 par ions hélium et 1 973 ont été traités avec d'autres ions.

I.D.5) Indications médicales

Selon le rapport préliminaire de la Haute Autorité de Santé publié en février 2010[76], l'hadronthérapie par ions carbone est a priori destinée au traitement des tumeurs inopérables ou incomplètement résecables et radiorésistantes entourées de tissus sains radiosensibles.

A ce jour, les principales indications qui ont été identifiées dans la littérature sont les suivantes :

- Carcinomes adénoïdes cystiques ;
- Tumeurs des sinus de la face et des glandes salivaires ;
- Mélanome muqueux ;
- Chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne ;
- Sarcomes du squelette axial et des tissus mous, non résecables ou en résection incomplète ;
- Récidives locales non résecables des cancers du rectum ;
- Hépatocarcinomes de grande taille (diamètre supérieur à 4-5cm) ;
- Mélanomes choroïdes et tumeurs oculaires ;
- Tumeurs de la prostate ;
- Tumeurs du col de l'utérus ;
- Tumeurs pulmonaires non à petites cellules de stade I.

La synthèse des principales données médicales issues du National Institute of Radiological Science (NIRS – Japon) et du Gesellschaft for Schwerionenforschung (GSI-Allemagne) a été publiée sur le site du GSI (www.gsi.de/forschung/bio/). Le tableau ci-dessous[77] compare les résultats cliniques entre la radiothérapie conventionnelle et le traitement par hadronthérapie.

Indication	Critère clinique	Résultats	Résultats	Résultats
		Photons	Ions (NIRS)	Ions (GSI)
Carcinomes du nasopharynx (stade avancé)	Survie à 5 ans	40 – 50 %	63 %	
Chordome	Taux de contrôle local	30 – 50 %	65 %	70 %
Chondrosarcome	Taux de contrôle local	33 %	88 %	89 %

Glioblastome	Temps de survie moyen	12 mois	16 mois	
Mélanome choroïde	Survie à 5 ans	95 %	96 % + préservation de l'oeil	
Tumeur du sinus paranasal	Taux de contrôle local	21 %	63 %	
Carcinome pancréatique	Temps de survie moyen	6,5 mois	7,8 mois	
Tumeur du foie	Survie à 5 ans	23 %	100 %	
Tumeur des glandes salivaires	Taux de contrôle local	24 – 28 %	61 %	77,5 %
Carcinome des tissus mous	Survie à 5 ans	31 – 75 %	52 – 83 %	

Tableau 1 : Comparaison de l'efficacité des traitements par radiothérapie conventionnelle et des traitements par hadronthérapie carbone dans deux centres de traitement (NIRS et GSI).

Ce tableau montre une efficacité du traitement par ions carbone au moins similaire à celle de la radiothérapie et nettement plus efficace dans le cas de certaines tumeurs (foie, sinus). Il apparaît que la thérapie par ions carbone est sensiblement plus efficace que la radiothérapie conventionnelle pour les tumeurs ORL (tête, nez, base du crâne), du squelette axial, du foie, du pancréas, des glandes salivaires et des tissus mous. Dans le cas des traitements les plus efficaces, le taux de contrôle local peut être multiplié par trois (tumeur du sinus) par rapport au traitement par radiothérapie où le taux de survie à 5 ans peut atteindre 100% (tumeur du foie). Ces résultats impressionnants confirment l'utilité de l'utilisation d'ions légers dans le traitement de tumeurs radiorésistantes et/ou hypoxiques.

En parallèle, des études d'escalade de dose et d'hypofractionnement ont été effectuées[78]. L'hypofractionnement consiste à traiter la tumeur en un petit nombre de fractions, ce qui implique de déposer plus de dose à chaque fraction. La figure I-29 illustre le fait que le RBE diminue lorsque la dose déposée augmente.

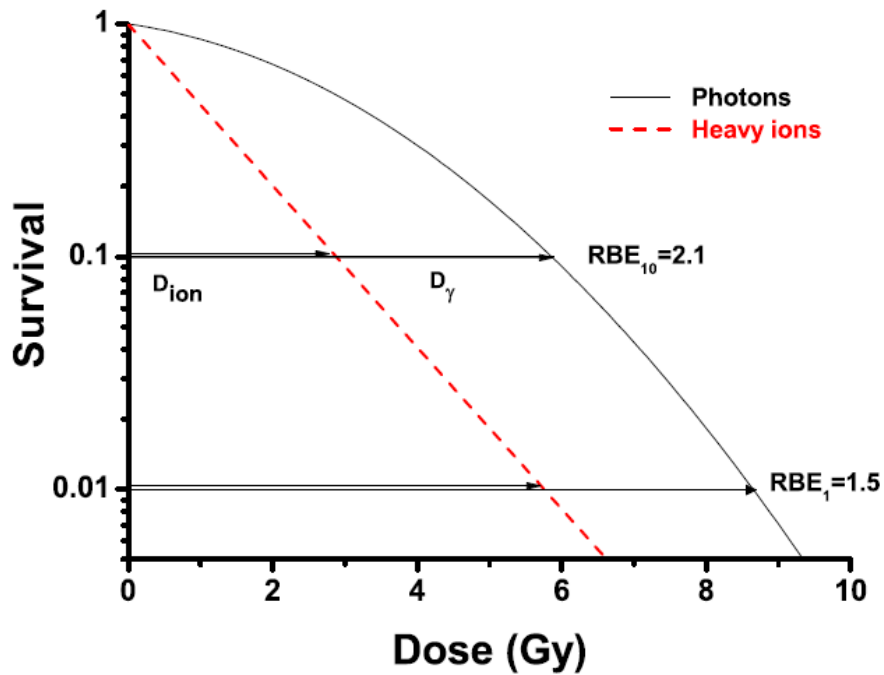


figure I-29 : Illustration de la variation du RBE en fonction de la dose déposée[43]. Dans cet exemple fictif, le RBE est de 2,1 pour de faibles doses (rapport calculé au niveau où seules 10% des cellules survivent). Si la dose augmente (1% des cellules initiales survivent), le RBE chute à une valeur de 1,5.

Des expériences effectuées dans ce sens ont effectivement montré qu'en traitement par ions carbone, une augmentation de la dose par fraction avait tendance à diminuer le RBE des tissus sains et des tissus tumoraux[79], [80]. Toutefois, le RBE des tumeurs ne diminue pas aussi vite que le RBE des tissus sains, ce qui conduit à augmenter le ratio thérapeutique lorsque des traitements hypofractionnés sont effectués dans le cadre de thérapies par ions carbone.

Ainsi, au National Institute of Radiological Science (Japon), le traitement des tumeurs pulmonaires non à petites cellules est passé de 90 GyE déposés en dix-huit fractions étalées sur cinq semaines (1994) à 60 GyE en quatre fractions sur une semaine en 2000, puis 44 GyE déposés en une seule fraction à partir de 2003[78].

Le contrôle local atteint 89,7 % pour le traitement en quatre fractions sur une semaine. Les études se poursuivent encore concernant le traitement en une seule fraction, mais à ce jour, il semble que le contrôle local ait encore augmenté sans apparition d'effets secondaires.

Finalement, il apparaît que la totalité des pathologies recensées par la Haute Autorité de Santé sont étudiées et traitées par ions carbone avec des avantages plus ou moins nets (voir paragraphe I.D.5)). D'après son rapport, " les données contrôlées comparatives disponibles en 2007 étaient insuffisantes pour une conclusion définitive sur l'efficacité de l'hadronthérapie, protons et ions lourds. Les auteurs ont estimé que l'hadronthérapie par ions lourds relevait encore de la recherche clinique." Toutefois, " selon les rapports technologiques les plus récents, la technologie d'hadronthérapie par ions

carbone est qualifiée de technologie prometteuse en raison de ses meilleures propriétés balistiques et biologiques par rapport aux autres techniques de radiothérapie."

I.D.6) Le contrôle-qualité en hadronthérapie

En raison des propriétés balistiques et biologiques d'un faisceau d'ions carbone, toute déviation du plan de traitement établi avant l'irradiation peut avoir de sévères répercussions sur le patient.

En effet, la partie distale du dépôt de d'énergie est caractérisée par un fort gradient. Cette chute brutale du dépôt d'énergie dans la cible permet de traiter des tumeurs proches d'organes à risque. Mais toute erreur dans ce dépôt peut impliquer, soit un surdosage dans un de ces organes à risque, soit un sous-dosage dans la zone tumorale à traiter.

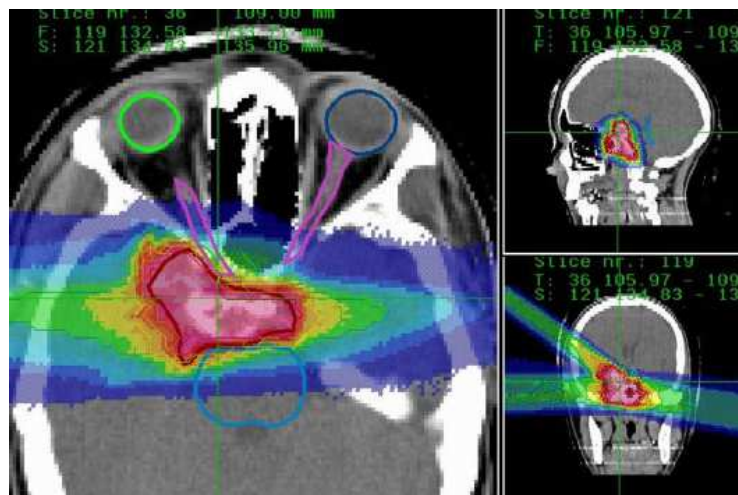


figure I-30 : Distribution de dose biologique dans le plan de traitement d'une tumeur de la base du crâne (GSI, Darmstadt)[43]. On remarque la proximité des organes à risque : les nerfs optiques (contourés en violet) et le tronc cérébral (bleu clair) par rapport à la zone tumorale à traiter (contourée en rouge).

Les incertitudes sur la position du pic de Bragg proviennent de plusieurs facteurs tant physiques que biologiques.

Pour un faisceau de taille donnée finie (de l'ordre du cm^2), l'effet de dispersion du parcours longitudinal est plus important dans la réalité clinique que le seul effet statistique décrit section 1.D.1.iii), car lors du traitement, les ions incidents ne traversent pas un milieu homogène : la variation de la densité électronique rencontrée d'un ion à l'autre induit une dispersion.

Toutefois, il a été montré[81] que les effets de « range straggling » restent faibles (ou, au pire, du même ordre de grandeur) lorsqu'on les compare à la dispersion en impulsion du faisceau causée par les dispositifs de distribution du faisceau de l'accélérateur.

Des incertitudes cliniques peuvent aussi intervenir entre l'élaboration du plan de traitement et les séances d'irradiation, comme les erreurs de positionnement, le changement d'anatomie du patient entre deux séances (prise de poids, encombrement sinusal...) ou le mouvement des organes.

Le faisceau d'ions primaire étant arrêté totalement dans le patient, ceci rend difficile d'opérer un contrôle-qualité sur le faisceau (dépôt de dose, profondeur du pic de Bragg) et de détecter un écart éventuel entre le traitement prescrit et la distribution de dose effective. La seule manière de réaliser ce contrôle est d'utiliser les rayonnements secondaires émis lors de la fragmentation des ions primaires tout au long de leur parcours dans le corps du patient.

L'ensemble des techniques permettant d'opérer ce contrôle-qualité peut être divisé en deux parties : Celles qui permettent une vérification a posteriori du bon déroulement du traitement (Tomographie par Emission de positons) et celles qui visent un contrôle-qualité en temps réel (rayonnements prompts : rayons gamma et particules chargées). Avant d'étudier ces deux types de modalités de contrôle, il est utile de discuter brièvement de l'impact des neutrons sur la dose et son imagerie.

(1) Cas des neutrons

La question du rôle des neutrons en radiothérapie est toujours sujette à discussion[82], [83]. En hadronthérapie (proton, carbone), des neutrons sont produits par réaction nucléaire, soit dans les voies du faisceau lorsque les particules incidentes interagissent avec les éléments de mise en forme du faisceau, soit directement à l'intérieur du patient.

Concernant la problématique des neutrons générés dans le système de distribution du faisceau, la dose déposée dans le patient n'est importante que dans le cas de vieilles installations où les éléments de modulation du faisceau (range shifter) sont placés très près du patient[84], [85]. Dans les autres, les mesures de dose déposée par les neutrons en protonthérapie [86] ou en thérapie par ions carbone [55] montrent des taux très faibles (respectivement 2 mSv/Gy au PSI en irradiation proton et 8 mGy/Gy_{traitement} au GSI, soit moins de 1% de la dose totale déposée)

Finalement, il apparaît que la dose déposée par les neutrons dans un traitement par ion dépend fortement des éléments placés dans la ligne du faisceau en amont du patient [87] mais reste faible dans les installations récentes.

D'un point de vue radiologique, les neutrons sont très pénétrants (car ils sont neutres et n'interagissent avec les noyaux que s'ils en sont proche) mais possèdent un transfert d'énergie linéique bien plus important que les rayons X, principalement à cause des noyaux secondaires de recul générés lors de processus de diffusion élastique [88].

Les neutrons ont, un temps, été envisagés afin de soigner des tumeurs cancéreuses. L'avantage de la neutronthérapie par rapport à la radiothérapie est que les neutrons déposent plus d'énergie que les rayons X (par création de protons de recul qui sont des particules de haut TEL) et qu'en cas de dommage dans le noyau de la cellule, la probabilité d'occasionner une cassure double-brin de l'ADN est plus forte qu'avec les rayons X.

Cependant, le risque de complication sur les tissus sains avoisinant est aussi plus important qu'en radiothérapie conventionnelle. Tout d'abord parce qu'une partie des tissus sains (graisse, parenchyme cérébral...) est riche en hydrogène et que les protons font un excellent modérateur (puisque une seule interaction peut suffire pour que les neutrons leur transfèrent toute leur énergie), mais aussi parce que le RBE des neutrons est très élevé (de l'ordre de 5)[89]. Et contrairement à un faisceau de particules chargées, un faisceau de neutrons ne s'arrête pas strictement à la profondeur de la tumeur. Cela accroît le risque de surdose dans les tissus sains en aval de la tumeur.

Des études ont montré que dans la plupart des cas, l'utilisation de neutrons ne confère pas d'avantage clinique évident[90], [91]. Il apparaît que la neutronthérapie n'est efficace que dans des cas particuliers de cancers superficiels, à faible croissance et entourés de peu de tissus sains, comme le cancer de la glande parotide[92].

Il est à noter qu'un type particulier de radiothérapie vectorisée utilise les neutrons. Il s'agit de la thérapie vectorisée par capture de neutron. Le principe est d'utiliser une molécule ayant une haute affinité avec les cellules cancéreuses à laquelle on lie un atome de ^{10}B . Lors de l'irradiation par un faisceau de neutrons, le bore absorbe un neutron et se scinde en une particule alpha (1,47 MeV) et un ion Lithium (0,84 MeV) qui déposent alors leur énergie dans le tissu proche.

Parmi tous les noyaux dont la section efficace de capture de neutron est élevée, le ^{10}B a été choisi pour utilisation thérapeutique car : il n'est pas radioactif et est présent en grande quantité dans la nature (20% du Bore naturel), les particules émises lors de la réaction de capture neutronique ont un haut TEL, et donc une grande capacité à induire la mort des cellules proches, leur parcours moyen est de 12 microns, ce qui permet de restreindre leur efficacité à la seule zone chargée en ^{10}B , et enfin, la chimie du bore, très bien maîtrisée maintenant, permet de l'incorporer facilement à différents vecteurs moléculaires.

I.D.6.ii) Contrôle-qualité a posteriori

(1) Principe de la Tomographie par Emission de Positons (TEP)

La TEP est une technique d'imagerie en médecine nucléaire utilisée afin de mesurer l'activité métabolique d'un organe après injection d'un produit radioactif. Le principe de son utilisation repose sur le fait que la molécule-traceur injectée possède un atome radioactif β^+ (atome pauvre en neutrons) qui va se désintégrer en émettant un positon. Ce positon se thermalise rapidement (quelques millimètres dans la matière biologique, par exemple, pour le positon issu de la désintégration du ^{18}F très utilisé en médecine nucléaire) puis s'annihile rapidement avec un électron du milieu. Le résultat de cette annihilation produit deux photons gamma de 511 keV émis simultanément dans la même direction mais de sens opposé (avec une dispersion angulaire dont la largeur à mi-hauteur vaut $0,5^\circ$ [93]).

Ces deux photons gamma peuvent alors être détectés en coïncidence sur une couronne de capteurs (scintillateurs, photomultiplicateurs et électronique front-end). Si deux capteurs opposés émettent chacun un signal dans une fenêtre temporelle de quelques nanosecondes, alors la position de ces capteurs définit une ligne de réponse sur laquelle est supposée se trouver la position de la désintégration radioactive. En multipliant le nombre de lignes de réponse, des algorithmes (analytiques ou itératifs) peuvent reconstruire la distribution des émetteurs β^+ dans le plan de la couronne de détection.

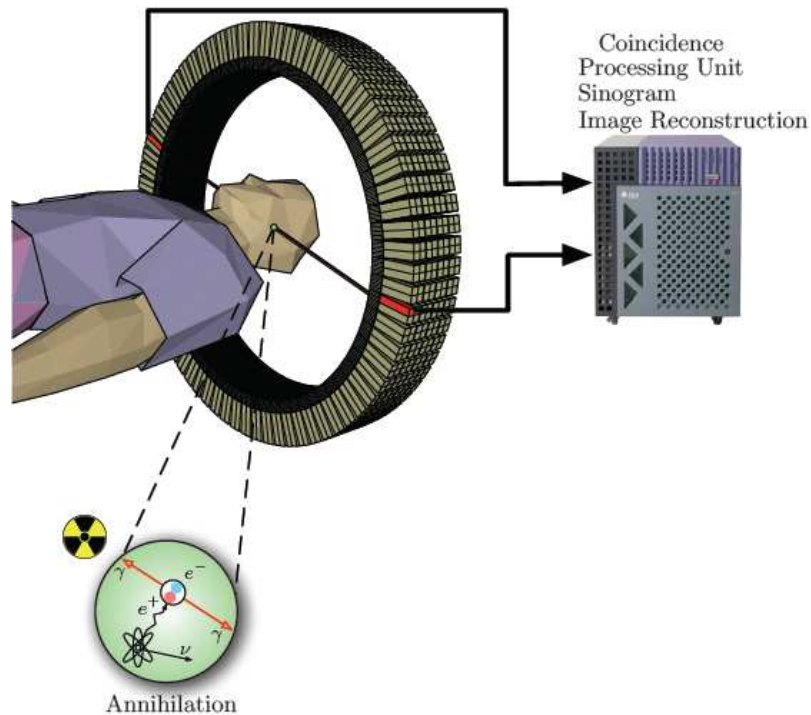


figure I-31 : Principe d'un dispositif TEP : une couronne de capteurs détecte deux photons gamma en coïncidence issus de l'annihilation d'un positron provenant de la désintégration radioactive d'un isotope dans le corps du patient. Le signal est ensuite traité par des algorithmes qui permettent de reconstruire l'image de la distribution des émetteurs β^+ [93]

(2) Utilisation de la TEP dans le contrôle du dépôt de dose en hadronthérapie

En hadronthérapie, aucun isotope radioactif n'est injecté au patient avant ou après l'irradiation. Ils sont produits au cours du traitement lors de processus de fragmentation nucléaires entre les noyaux du faisceau et ceux de la cible. Les ions ^{12}C du faisceau incident produisent des isotopes radioactifs ^{10}C (demi-vie : 19,3 s) et ^{11}C (demi-vie : 20,3 min) qui conservent pratiquement la même vitesse que le projectile initial et vont donc s'accumuler dans la cible juste avant le pic de Bragg (voir section I.D.1.iv)). Durant l'irradiation, des noyaux de la cible subissent aussi des fragmentations et produisent des isotopes. Dans la matière biologique, riche en carbone et en eau, ces isotopes seront aussi des isotopes du carbone ^{10}C et ^{11}C auxquels viendront s'ajouter d'autres espèces comme, par exemple, le noyau ^{15}O (demi-vie : 122,4 s). Ces noyaux, initialement au repos, resteront proches de leur lieu de production et produiront un profil d'activité β^+ plat tout au long du parcours du faisceau dans la cible.

Ceci aboutit, pour un faisceau d'ions carbone, à un profil d'activité β^+ séparé en deux zones distinctes : plat tout le long du parcours avec un pic d'activité juste avant le pic de Bragg, tel qu'illustré dans la figure I-32.

Dans le cas d'un faisceau de protons, il n'y a pas de fragmentation des noyaux projectiles. On n'observe donc pas de pic à la fin du parcours.

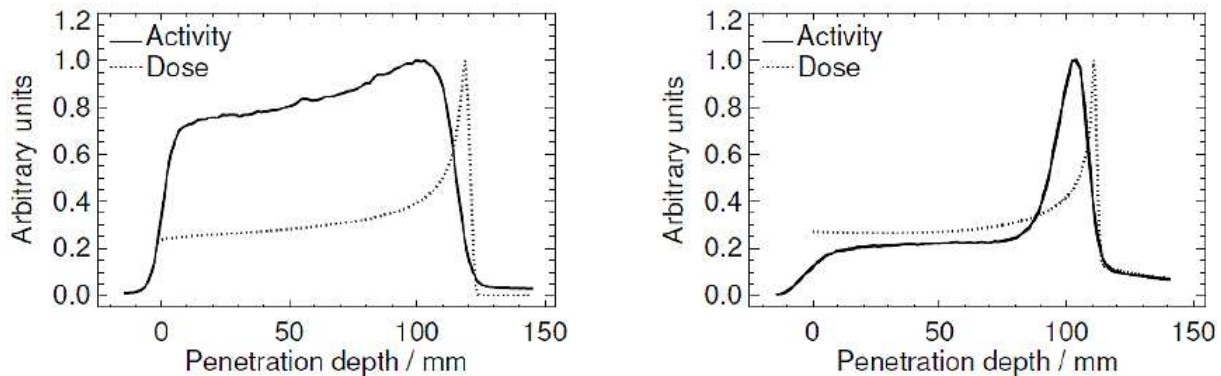


figure I-32 : Profil d'activité β^+ dans une cible de PMMA pour un faisceau de carbone (259 MeV/u) à droite et un faisceau de protons (140 MeV/u) à gauche[81]. Dans les deux cas, les noyaux de la cible ont interagi avec le faisceau et produit des isotopes dont l'activité a été détectée le long du parcours. Dans le cas du carbone, se rajoutent les isotopes issus de la fragmentation des projectiles qui s'accumulent en fin de parcours.

Le principe du monitoring de dose par dispositif TEP consiste donc, après irradiation du patient, à comparer la distribution d'activité β^+ mesurée et la distribution d'activité β^+ simulée lors du plan de traitement[94]. En cas de différence entre les deux distributions, une nouvelle acquisition scanner du patient est réalisée afin de vérifier s'il y a eu des changements anatomiques sensibles. Le cas échéant, un nouveau plan de traitement est effectué sur la base de ces changements et le traitement peut se poursuivre.

Actuellement, l'acquisition se fait de deux manières différentes : Au NIRS (Japon), le patient est déplacé après irradiation jusqu'à un dispositif de TEP conventionnel proche où l'acquisition est réalisée. Au GSI (Allemagne), un dispositif dédié appelé in-beam PET (Positron Emission Tomograph) a été développé. Ce système est disposé autour du patient et procède à l'acquisition de l'activité β^+ pendant et après l'irradiation. A cause de l'encombrement du patient et du matériel de positionnement et de contention, ce système n'est pas un anneau complet mais est constitué de deux têtes de détection disposées à 180° l'une de l'autre[95], [96] (figure I-33).



figure I-33 : Dispositif de détection TEP en ligne développé en sortie du faisceau thérapeutique au GSI[97]

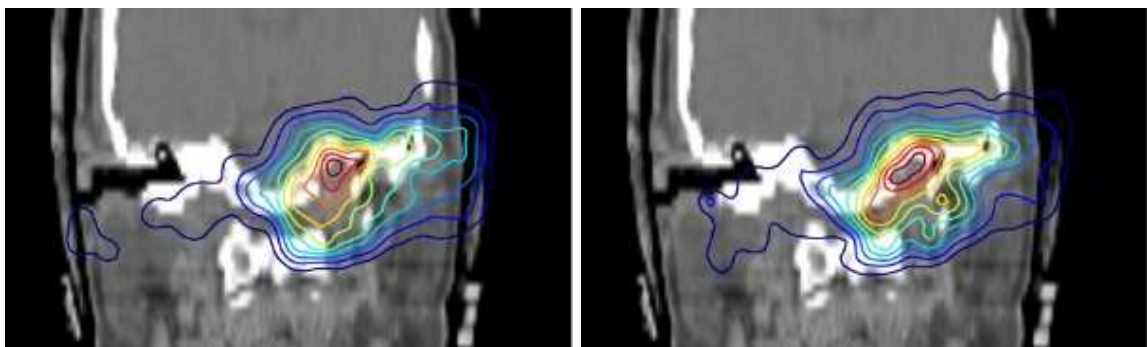


figure I-34 : Comparaison entre l'activité β^+ prédite par le plan de traitement (à gauche) et mesurée (à droite) après l'irradiation d'un chondrosarcome de la base du crâne par un faisceau de carbone au GSI[98].

Un exemple de comparaison entre une image d'activité prédite en fonction du TPS et de l'activité mesurée en ligne après le traitement est illustré sur la figure I-34. L'intérêt de ce système est que l'acquisition peut avoir lieu durant l'irradiation, entre les périodes d'extraction du faisceau (faisceau extrait pendant quelques secondes toutes les dix secondes, typiquement), ce qui permet de bénéficier du signal venant des isotopes à courte durée de vie (^{15}O , par exemple). Par contre, les deux têtes de détection couvrent un faible angle solide (8% de 4π) [56]. Or, il a été démontré que dans ce genre de dispositif, les paramètres les plus importants sont la géométrie du détecteur et la statistique de comptage[99].

De la même manière, le dispositif installé au NIRS bénéficie de plus de statistique grâce à l'anneau entier utilisé pour imager l'activité β^+ , mais cette solution implique de déplacer le patient, ce qui pose le problème du repositionnement du patient entre l'irradiation et l'acquisition TEP. Un autre problème à prendre en compte est celui du "wash-out" biologique, c'est-à-dire qu'en fonction des

tissus, les isotopes à longue durée de vie peuvent être déplacés de leur lieu de dépôt par des processus biologiques comme le flux sanguin, par exemple. La distribution d'activité β^+ mesurée s'en trouve modifiée [100], [101].

Il est à noter que malgré le fait que la distribution d'activité β^+ avec un faisceau de protons ne caractérise pas aussi bien la fin du parcours qu'avec des ions carbone (voir fig. 33 ci-dessus), le monitoring de dose par activation β^+ est aussi utilisé en protonthérapie [81], [102]. Dans ce domaine, l'absence du pic dans la partie distale de la distribution est compensée, en quelque sorte, par le fait que l'activité β^+ induite par les protons par unité de dose est trois fois plus élevée que celle induite par les ions carbone.

I.D.6.iii) Contrôle-qualité en temps réel

(1) La TEP temps réel

Malgré l'évolution de la technique de Tomographie par Émission de Positons permettant d'enregistrer l'activité β^+ pendant l'irradiation du patient (TEP en ligne), le temps de reconstruction de l'image à l'aide d'algorithmes dédiés ne permet pas d'obtenir d'information en temps réel. En effet, ce temps de calcul atteint encore plusieurs dizaines de minutes.

De récents développements en termes d'électronique rapide [103] et de cristaux scintillants ultra-rapides [104] permettent d'espérer utiliser le temps de vol entre les deux photons émis par l'isotope β^+ .

Dans l'utilisation conventionnelle de la TEP, la position du lieu de désintégration sur la ligne de réponse n'est pas connue. Elle est considérée comme équiprobable sur toute cette ligne. Mais une mesure directe de la différence de temps d'arrivée des deux photons sur les détecteurs de la couronne TEP permet d'avoir une indication immédiate sur le lieu d'émission et ainsi alléger considérablement le temps de calcul de la reconstruction d'image.

La résolution spatiale de cette technique dépend de la plus petite différence Δt mesurable sur le temps d'arrivée des photons.

$$\Delta x = \Delta t \cdot \frac{c}{2}$$

Ainsi, une résolution temporelle de 200 ps sur la mesure du temps de vol donne une précision de 3 cm sur la reconstruction du lieu de d'annihilation du positon.

Cette technique pourrait permettre, à l'avenir, d'envisager l'utilisation d'une TEP en ligne et en temps réel pour la quantification de la dose déposée en hadronthérapie carbone.

Comme précisé dans le paragraphe précédent, la statistique de comptage est l'un des paramètres les plus importants de cette technique car il influe directement sur le rapport signal/bruit. Or, l'amélioration de ce rapport signal/bruit dépend de Δx [105] :

$$Gain_{\text{signal/bruit}} = \sqrt{\frac{D}{\Delta x}},$$

avec D la dimension radiale de l'objet à imager,

Δx la résolution spatiale de la TEP temps de vol.

Pour un objet de 30 cm (typiquement l'épaisseur d'un être humain) et une résolution spatiale de 3 cm, le gain atteindrait 3,1.

De plus, les artefacts liés à la géométrie incomplète d'un système de détection comme celui du GSI seraient considérablement atténués [104].

Mais aussi intéressante que soit cette technique, des progrès sont encore à réaliser avant de pouvoir disposer d'un détecteur capable d'imager le dépôt de dose dans le patient pendant l'irradiation.

(2) Imagerie SPECT des gamma prompts

Comme cités dans la section I.D.1.iv), les modèles de fragmentation nucléaire décrivent la désexcitation du fragment projectile et du fragment-cible par évaporation de fragments légers ou par émission de photons prompts, en fonction de leur énergie de désexcitation.

Ces photons prompts sont émis en un temps extrêmement court après l'interaction des deux noyaux, de l'ordre de 10^{-21} s. On peut donc considérer qu'ils sont émis au point de fragmentation. Or, il apparaît que le taux de production de gamma prompts est fortement corrélé au parcours des ions dans la cible (figure I-35). Une détection du profil d'émission de ces gamma prompts devrait donc permettre de monitorer en temps réel le dépôt de dose d'un faisceau d'hadronthérapie.

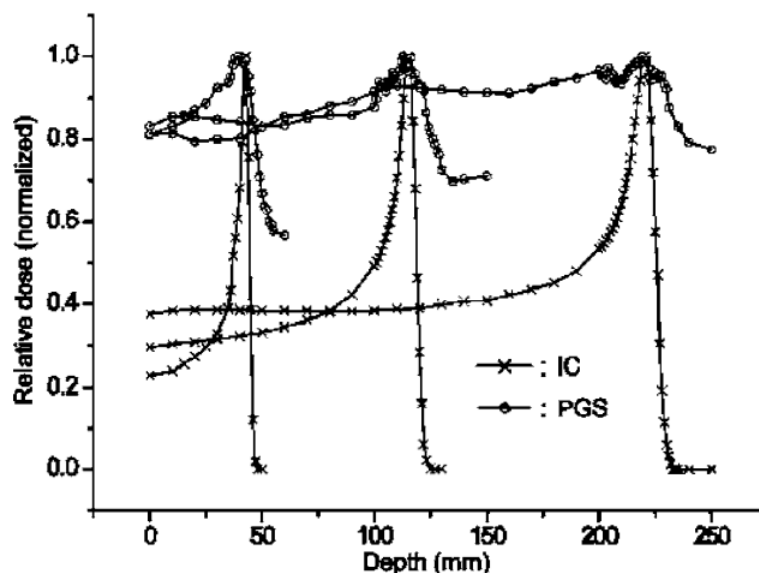
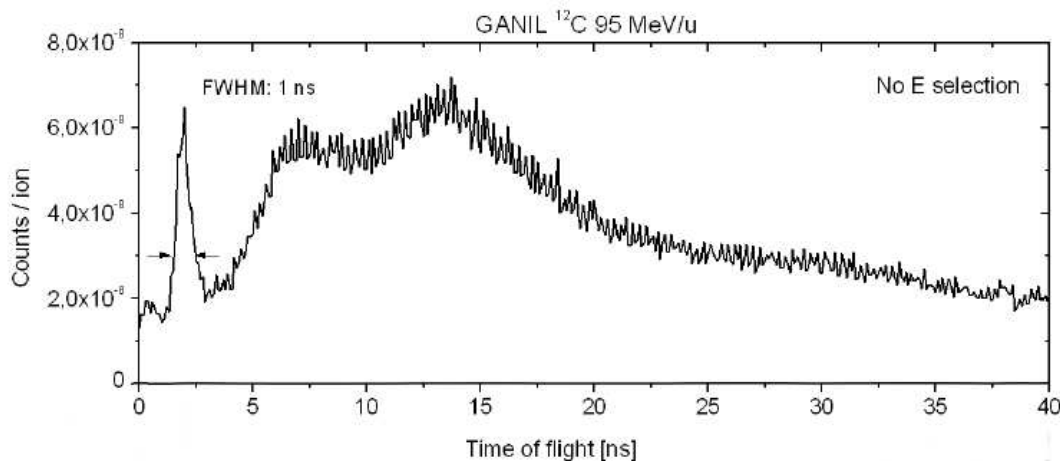


figure I-35 : Profil longitudinal de dépôt de dose mesuré (croix) pour trois faisceaux de protons d'énergie différente (100, 150 et 200 MeV) comparés au taux de rayons gamma détectés (cercles) en fonction de la profondeur de la cible[106]. On remarque que les deux profils (dose (IC) et taux de gamma (PGS)) sont fortement corrélés à l'endroit du pic de Bragg.

Ces mesures ont d'abord été effectuées en 2006 par une équipe coréenne avec un faisceau de protons en utilisant un détecteur de gamma collimaté sur une cible de polymère (PMMA). Les résultats sont montrés sur la figure I-35. Ces premières mesures ont mis en évidence la difficulté d'obtenir ces profils d'émission gamma à cause du bruit de fond induit par les neutrons produits dans la cible. La solution a alors été de blinder le système de détection. Le scintillateur était entouré de plomb et de la paraffine et du carbure de bore étaient utilisés pour ralentir et capturer les neutrons produits.

Le problème de ce système est qu'il est très difficilement transposable dans un milieu clinique, à cause, par exemple, du château de plomb et des couches de paraffine nécessaires pour la qualité des mesures. Ce système est très lourd, encombrant et difficilement mobile s'il s'agit d'effectuer un scan complet sur toute la profondeur du parcours des ions.

En 2007, notre groupe a utilisé un procédé différent afin de pouvoir procéder à ces mesures de taux de production gamma-prompts en hadronthérapie carbone. Il s'agit d'utiliser la différence de temps de vol entre les gammas et les neutrons. Ces derniers, en tant que particules massives, mettront un temps plus long pour atteindre le détecteur. Il est alors possible de différencier chaque espèce et ainsi isoler le signal utile sans avoir à blinder le dispositif[107]. Les résultats de mesures préliminaires



réalisées au GANIL sont présentés sur la figure I-36 et la figure I-37.

figure I-36 : Spectre de temps de vol mesuré au GANIL pour un faisceau pulsé de carbone d'énergie 95 MeV/u sur une cible d'eau. On remarque la différence claire entre le signal des gammas prompts (pic à gauche du diagramme) et le signal des neutrons (bosse à droite élargie à cause de leur spectre polyénergétique).

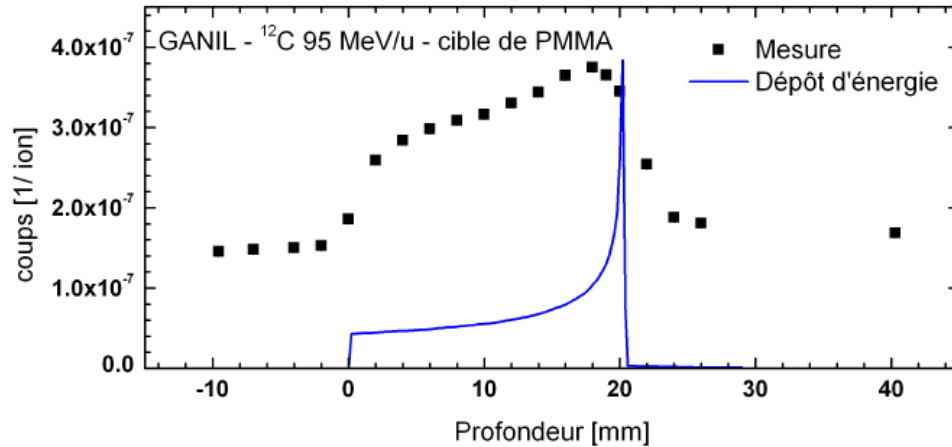


figure I-37 : distribution de gammas prompts en fonction de la profondeur de la cible. Ici encore, on constate une corrélation nette avec le parcours des ions (illustré par la superposition du pic de Bragg à ce diagramme).

L'inconvénient de ce système est qu'il utilise aussi un système de collimation afin de ne détecter que les gammas qui viennent en droite ligne de la portion du parcours des ions à mesurer. Ceci limite grandement l'efficacité de ce genre de système.

Une autre solution développée actuellement dans mon groupe est l'utilisation d'une caméra Compton pour la mesure des gammas prompts (figure I-38). Cette technique, sans collimation, permettrait d'améliorer d'au moins deux ordres de grandeur l'efficacité de détection tout en augmentant la résolution spatiale du point d'émission des gammas.

Dans son utilisation la plus classique, une caméra Compton est constituée de deux détecteurs capables de donner la position de l'interaction avec le photon ainsi que l'énergie déposée. Ces deux détecteurs sont appelés diffuseur et absorbeur. Le photon gamma subit une diffusion dans le premier et est absorbé dans le second. La mesure de la position de l'interaction dans chacun des deux détecteurs ainsi que l'énergie déposée (en supposant que toute l'énergie a été déposée dans les deux éléments) permet de reconstruire la position des rayons incidents[108].

Dans notre cas, la nature polyénergétique du rayonnement prompt détecté ainsi que le fait qu'il n'est pas émis en un seul point mais tout le long du parcours des ions implique de modifier le dispositif en ajoutant un diffuseur de plus[109], afin d'obtenir l'information sur le cône d'émission à l'aide de deux diffusions Compton.

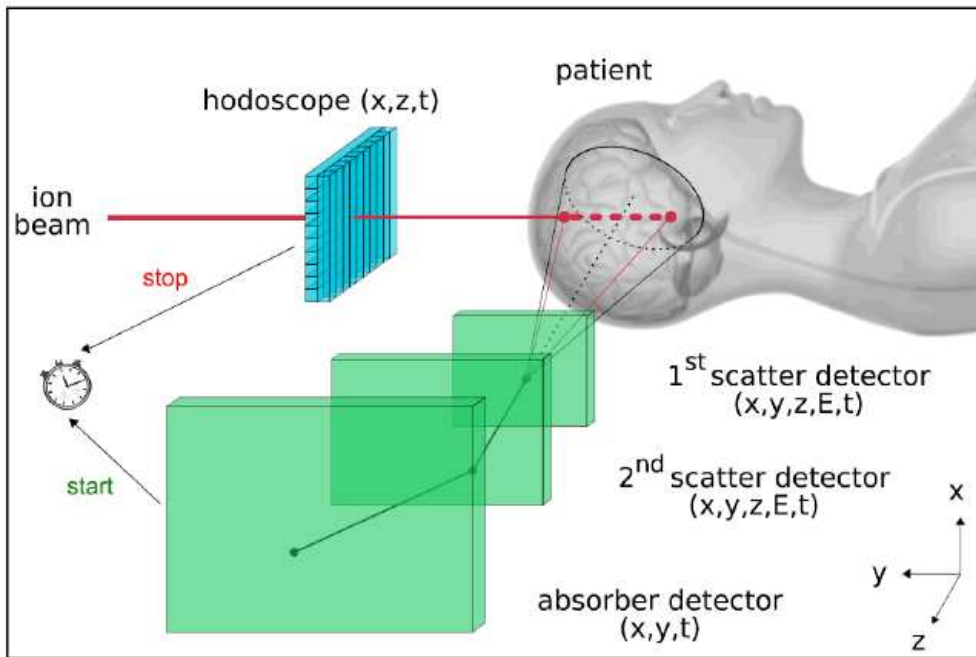


figure I-38 : Schéma d'une caméra Compton utilisée en hadronthérapie. Le gamma prompt produit diffuse dans les deux premières plaques puis est absorbé dans la troisième. L'intersection des trajectoires reconstruites avec la direction de l'ion incident donne la position du lieu d'émission du gamma prompt.

Il est alors possible de calculer l'angle de diffusion du photon dans chacun des deux détecteurs ainsi que son énergie avant qu'il n'atteigne chacun des 3 éléments diffuseurs. L'ensemble de toutes les trajectoires possibles se regroupe de nouveau sur un cône et l'intersection de ce cône avec la trajectoire de l'ion (donnée par un hodoscope de faisceau développé dans le groupe) donne la position d'émission du rayon gamma. Ceci, bien sûr, sans oublier les sources potentielles d'incertitudes de cette technique (résolution spatiale de l'hodoscope, diffusion latérale des ions incidents, diffusion du photon dans le patient, dépôt d'énergie partielle dans les diffuseurs...).

Actuellement, les simulations de ce dispositif, pour une source ponctuelle dont le spectre est celui des gamma prompts, donne une efficacité de $1,5 \cdot 10^{-5}$ photon reconstruit par photon émis. D'autres configurations sont actuellement à l'étude pour augmenter cette efficacité, notamment en utilisant une seule diffusion Compton, le photon diffusé ayant une forte probabilité d'être totalement absorbé dans le détecteur absorbeur.

(3) Les fragments secondaires chargés

Le principe de contrôle du faisceau thérapeutique par détection de fragments chargés revient à trouver la trajectoire des fragments issus d'un point de fragmentation afin de reconstruire la position de ce vertex (figure I-39). Au cours du traitement, l'ensemble des vertex obtenu donnera une information pertinente sur la distribution de dépôt d'énergie dans le patient au moment de l'irradiation et plus particulièrement sur la position du pic de Bragg.

Pour ce faire, deux techniques de reconstruction sont possibles.

La première utilise un hodoscope de faisceau placé avant la cible qui permet de tracer la ligne de vol de chaque ion incident. L'intersection de cette ligne avec la trajectoire d'un fragment chargé donne la position du point de fragmentation. Dans cette technique, il suffit de détecter un seul fragment chargé pour remonter à la position du vertex. Ce mode de détection est appelé "mode simple".

Toutefois, cette technique est limitée par le fait que les fragments, eux aussi, induisent des fragmentations nucléaires dans la cible au-delà du pic de Bragg et en dehors de la stricte ligne du faisceau. Il peut alors être nécessaire d'utiliser plusieurs trajectoires issues d'un même point d'interaction afin de reconstruire, non plus sur une ligne de vol, mais en 3 dimensions, la position des points de fragmentation du faisceau avec la cible. Ici, la détection d'au moins deux fragments chargés issus du lieu de fragmentation est nécessaire. J'appellerai par la suite cette technique "mode coïncidence".

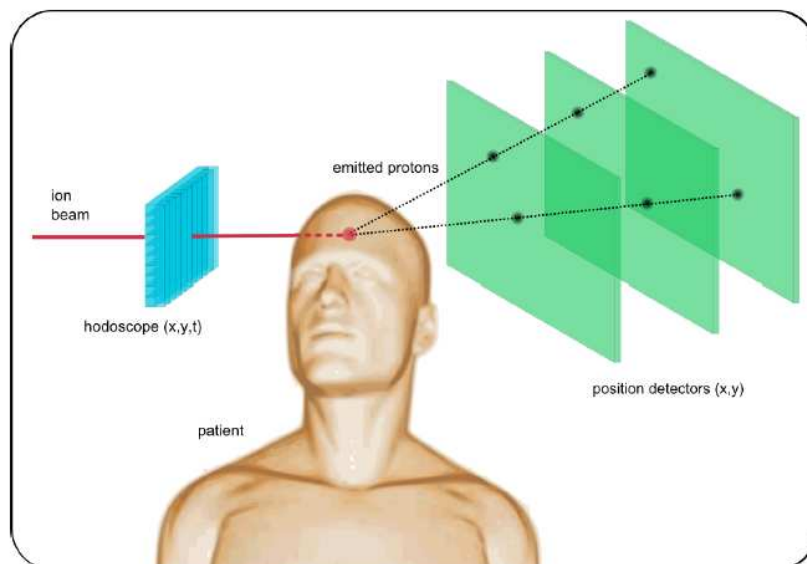


figure I-39 : Schéma du dispositif d'imagerie par reconstruction de vertex. L'hodoscope situé en amont du patient donne la direction de chaque ion incident. Le vertex d'interaction se trouve à l'intersection de cette ligne avec une trajectoire (mode "simple proton") ou plusieurs trajectoires (mode "double proton") de fragments secondaires chargés.

Il est nécessaire d'utiliser plusieurs détecteurs fins pixellisés pour reconstruire la trajectoire des fragments chargés issus de l'interaction du faisceau d'ions primaire avec le patient. Chaque détecteur permet ainsi de connaître les coordonnées d'un point de ces trajectoires.

Mais la qualité de la reconstruction de la position du lieu de fragmentation sera altérée par plusieurs phénomènes comme la diffusion des fragments chargés dans la cible ou l'existence de réactions nucléaires secondaires induites par les fragments. Ces lieux de fragmentation secondaire fournissent

des informations peu pertinentes dans le contexte d'un monitoring du parcours des ions incidents. Afin de pouvoir dimensionner le dispositif, des simulations ont aussi été effectuées avec l'outil GEANT4.

Le prochain chapitre développe plus en détail le principe de l'interaction noyau-noyau ainsi que les modèles physiques utilisés dans les simulations effectuées.

Ces simulations ont été validées en mesurant le taux de comptage ainsi que la distribution en énergie des protons secondaires lors d'irradiations à faible, moyenne et haute énergie (dans le domaine de l'hadronthérapie, c'est-à-dire entre 75 et 350 MeV/u). Le taux de coïncidences de particules chargées a aussi été mesuré et simulé.

L'ensemble de ces résultats expérimentaux, ainsi que leur comparaison avec les données simulées seront exposés dans le chapitre III.

Enfin, l'étude de faisabilité de la technique d'imagerie par reconstruction de vertex sera présentée dans le chapitre IV.

Chapitre II Processus et modèles physiques

L'interaction des ions carbone avec la matière met en jeu des processus physiques, électromagnétiques et nucléaires que nous allons décrire dans la première partie de ce chapitre. Puis, dans une deuxième partie, après avoir choisi l'outil de simulation qui sera utilisé dans cette étude parmi les différents codes Monte-Carlo existants, nous décrivons les modèles physiques associés à ces différents processus.

II.A) Processus physiques aux énergies de l'hadronthérapie

II.A.1) Processus électromagnétiques

La majorité des processus électromagnétiques en jeu lors d'une hadronthérapie a été présentée au premier chapitre : la perte d'énergie des ions dans la matière par interaction avec les électrons de la cible, leur déflexion lors des diffusions électroniques et nucléaires et les effets photoélectrique, de diffusion Compton et de création de paires pour les rayons gamma.

À ces processus s'ajoutent les processus d'interaction des électrons avec la matière : les diffusions élastiques ou inélastiques sur les atomes et le rayonnement de freinage (Bremsstrahlung), essentiellement dans le champ des noyaux cible.

II.A.2) Processus hadroniques

Dans le domaine d'énergie de l'hadronthérapie, le taux de fragmentation des ions primaires dans la cible n'est pas du tout négligeable. De 8 % pour un faisceau d'ions carbone de 80 MeV/u dans l'eau, ce taux s'élève à 70% lorsque l'énergie des ions incidents atteint 400 MeV/u .

Après avoir décrit les généralités physiques sur les collisions nucléaires, je discuterai des différences entre collisions à faible énergie et à haute énergie. Enfin, je donnerai les modèles physiques utilisés dans cette étude pour simuler le passage des ions dans la matière et les interactions nucléaires entre les ions projectiles et la cible.

II.A.2.i) Généralités

(1) Cinématique des collisions nucléaires

Les deux paramètres principaux d'une collision nucléaire sont les suivants : l'énergie disponible dans le centre de masse E_{cm} et le paramètre d'impact b . Dans le cas des expériences de physique nucléaire avec des cibles fixes, on utilise souvent en pratique l'énergie cinétique du projectile E_p (dans le référentiel du laboratoire) plutôt que l'énergie disponible dans le centre de masse E_{cm} . Ces deux grandeurs sont liées par la relation suivante :

$$E_{cm} = \frac{\mu}{(A_p + A_c)} E_p$$

où μ est la masse réduite ($\mu = \frac{A_p A_c}{A_p + A_c}$), A_p et A_c désignant respectivement le nombre de nucléons du noyau projectile et du noyau cible.

L'énergie totale E du système « noyau projectile – noyau cible » peut s'écrire :

$$E = E_{ent} + E_{cm} + E_{int} + E^*$$

où E_{ent} est l'énergie cinétique du centre de masse, E_{int} est l'énergie potentielle d'interaction des noyaux et E^* est l'énergie d'excitation communiquée à la matière nucléaire lors de la collision. Par définition, E_{ent} est constant tout au long de la réaction nucléaire alors que l'énergie cinétique disponible dans le centre de masse est convertie progressivement en énergie potentielle d'interaction coulombienne puis, lorsque la barrière coulombienne du noyau est franchie, en énergie d'excitation nucléaire E^* si la réaction est inélastique.

Au contact entre les deux noyaux, on peut considérer que E_{int} est égale à la barrière coulombienne E_{Coul} :

$$E_{int} \approx E_{Coul} = \frac{e^2 Z_p Z_c}{r_0 \sqrt[3]{(A_p + A_c)}}.$$

avec $r_0 = 1,12 \text{ fm}$, e la charge élémentaire de l'électron, Z_p et Z_c désignant respectivement le nombre de nucléons du noyau projectile et du noyau cible.

Temps caractéristiques intervenant lors d'une réaction nucléaire

Dans un noyau au repos, l'énergie de Fermi (énergie de l'état quantique occupé le plus élevé) permet de définir un temps caractéristique τ_{tr} de traversée du noyau par un nucléon. τ_{tr} est de l'ordre de $30 - 40 \text{ fm}/c$ ($1 \text{ fm}/c = 3,3 \cdot 10^{-24} \text{ s}$). [110].

L'évaluation du temps de recouvrement des deux noyaux est délicate car ce processus ne se résume pas seulement à un simple effet géométrique. Il faut tenir compte des interactions entre les nucléons du projectile et de la cible, interactions qui ralentissent la pénétration du projectile dans la cible. Ce temps est toutefois estimé à quelques dizaines de fm/c [110].

Les interactions entre nucléons durant la phase de recouvrement ont aussi pour effet de "chauffer" la matière nucléaire. Cette matière se "refroidit" ensuite par thermalisation des nucléons, puis

évaporation de particules légères. La durée de cette phase de thermalisation est assez proche de la durée de recouvrement des noyaux.

Enfin, outre les effets thermiques, la collision entraîne des effets mécaniques, en particulier des effets de compression et de dilatation des noyaux. L'échelle de temps caractéristique de ces processus est donnée par la période des résonances géantes (en particulier de la résonance géante monopolaire). Elle est de l'ordre de $\tau_{\text{monopolaire}} = 70 \text{ fm}/c$ [110].

On note donc l'absence de processus dominant en temps, ce qui implique une prise en compte simultanée des différents effets dans la description des interactions noyau-noyau.

(2) Description du mouvement des nucléons

Deux échelles de longueur sont importantes pour définir le type de modèle utilisé pour décrire la réaction : le libre parcours moyen λ des nucléons dans le noyau et la longueur d'onde de De Broglie λ_B .

La pertinence d'une description en particules indépendantes dans le noyau tient à la valeur du libre parcours moyen λ des nucléons dans le système. Plus λ est grand, plus les nucléons sont indépendants les uns des autres, et plus un modèle de particules indépendantes se justifie [110]. Dans ce cas, en première approximation, les nucléons ne ressentent que l'effet du potentiel moyen dans le noyau. Les modèles décrivant le mouvement des nucléons dans ces conditions sont appelés modèles de champ moyen.

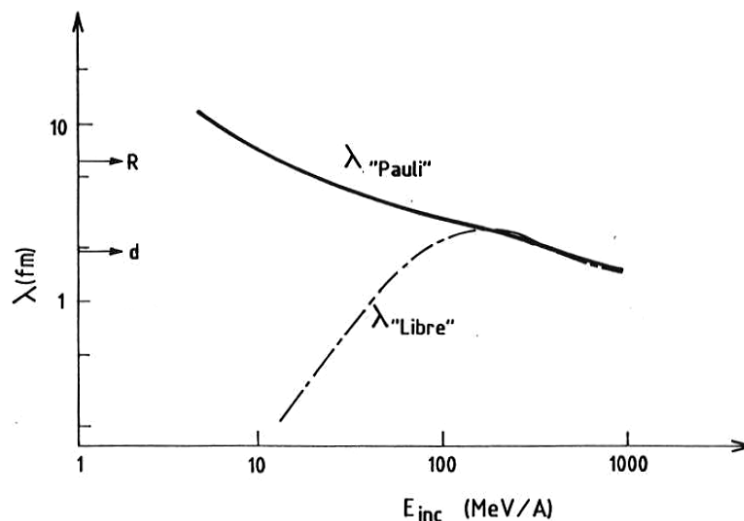


figure II-1 : libres parcours moyen d'un nucléon dans un noyau avec et sans prise en compte du principe d'exclusion de Pauli (notés respectivement λ_{Pauli} et λ_{libre}) (adapté de [110]). R correspond au rayon du noyau et d est la distance typique entre les nucléons.

La figure II-1 présente l'évolution des libres parcours moyen des nucléons dans un noyau en fonction de leur énergie, avec et sans prise en compte du principe d'exclusion de Pauli (notés respectivement λ_{Pauli} et λ_{libre}). λ_{libre} tend vers zéro lorsque l'énergie du nucléon décroît car la section efficace nucléon-nucléon « libre » tend vers l'infini. La prise en compte du principe de Pauli rend peu probables les interactions entre nucléons à faible énergie, et les libres parcours moyen sont finalement de l'ordre de grandeur de la taille du noyau à basse énergie. Dans le domaine d'énergie typique de l'hadronthérapie, le libre parcours moyen des nucléons est de l'ordre de la distance d entre les nucléons. La modélisation des réactions nucléaires nécessite par conséquent la prise en compte des interactions nucléons-nucléons.

La longueur d'onde λ_B de De Broglie des nucléons donne, quant à elle, une mesure du comportement plus ou moins quantique des nucléons. Elle décroît, elle aussi, avec l'énergie du faisceau. La longueur d'onde de De Broglie s'écrit :

$$\lambda_B = \frac{h}{p}$$

où p est l'impulsion de la particule.

Au repos, $\lambda_B \approx 5 \text{ fm}$. Pour des énergies de faisceau typiquement supérieures à 100-200 MeV/u, λ_B devient comparable, voire petite, devant la distance moyenne entre nucléons. Leur comportement classique prend alors le pas sur le comportement quantique.

Il existe donc deux manières de décrire les interactions noyau-noyau en fonction de leur énergie. Les valeurs élevées de λ et de λ_B à basse énergie suggèrent la pertinence des approches de champ moyen quantique. Au contraire, les valeurs faibles de λ et de λ_B à haute énergie permettent des descriptions classiques fondées sur les processus élémentaires nucléon-nucléon plutôt que sur le champ moyen. La désexcitation de la matière nucléaire (après collision des noyaux) est traitée dans le dernier paragraphe de cette partie consacrée à la physique hadronique.

II.A.2.ii) Interaction noyau-noyau et pré-équilibre

(1) Interactions noyau-noyau à faible énergie

Dans cette section, on considère que l'énergie du projectile est du même ordre de grandeur que l'énergie de la barrière coulombienne. Nous sommes donc dans un domaine d'énergie où des approches de champ moyen quantique sont le plus appropriées.

Le paramètre d'impact b permet de définir trois types d'interaction noyau-noyau : les collisions distantes, périphériques ou centrales[111].

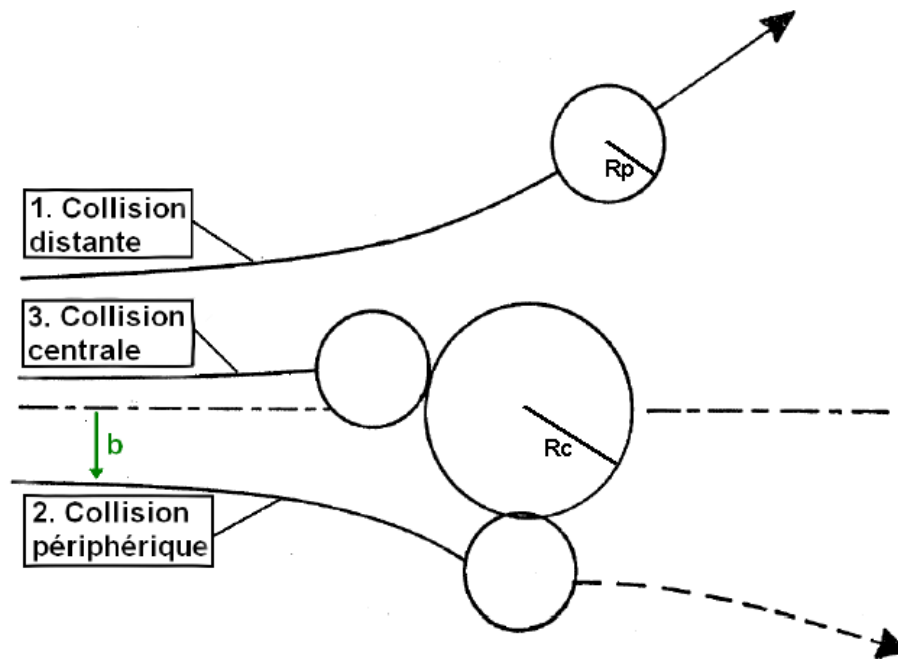


figure II-2 : schéma représentant les trois types d'interaction noyau-noyau. Si b est grand devant $R_c + R_p$, il s'agira d'une collision distante. Si b est de l'ordre de $R_c + R_p$, on aura affaire à une collision périphérique. Lorsque b tend vers 0, la collision est dite centrale.

Si le paramètre d'impact est grand devant la taille des noyaux cible et projectile, la réaction est largement dominée par l'interaction coulombienne entre les deux noyaux, à cause de la faible portée de l'interaction nucléaire. Il s'agit de la diffusion élastique de Rutherford (diffusion coulombienne)[112]. D'autres effets existent toutefois, comme le transfert de nucléons par effet tunnel [113] ou l'excitation nucléaire coulombienne[114].

Si b est proche ou inférieur à $R_p + R_c$, les interactions entre les deux noyaux sont inélastiques. Les nucléons incidents peuvent transférer suffisamment d'impulsion aux nucléons du noyau cible pour que la structure des deux noyaux soit profondément altérée.

Plus b est petit, plus une part importante de l'énergie cinétique du projectile est convertie sous forme d'énergie d'excitation du système. Dans le cas d'une collision périphérique où b est proche de $R_p + R_c$, les noyaux gardent globalement leur identité mais échangent matière, impulsion et énergie. Une grande partie de l'énergie cinétique disponible est ainsi dissipée dans les degrés de liberté collectifs et nucléoniques. Durant cet échange, on peut se représenter le système comme une sorte d'état moléculaire à deux noyaux en rotation sur lui-même avec en général un moment angulaire élevé. L'échange d'énergie et de nucléons a lieu au niveau de la zone de recouvrement entre les deux noyaux.

Dans les réactions centrales, c'est-à-dire pour un paramètre d'impact petit devant $R_p + R_c$, l'identité des deux noyaux entrant en collision est perdue au profit de la formation d'un système excité unique. A basse énergie (typiquement en dessous de 20-30 MeV/u), les deux noyaux se fondent en un seul noyau. On parle de réaction de fusion complète.

(2) Interaction noyau-noyau à haute énergie

Si l'énergie du faisceau est très supérieure à l'énergie de la barrière coulombienne, la contribution des processus distants diminue au profit des collisions centrales et périphériques [115].

À partir du moment où l'énergie du faisceau dépasse quelques dizaines de MeV/u, les réactions de collision centrales ne conduisent plus à une fusion "douce" comme c'est le cas à basse énergie. Seule une fraction des deux noyaux fusionne en un résidu excité. L'autre fraction dissipe l'énergie d'excitation élevée du système en émettant des particules rapides en début de collision, avant même que la fusion ait eu lieu. Cette émission est appelée émission "de pré-équilibre" pour signifier que ces particules ne sont pas émises par un système thermiquement équilibré.

Aux énergies de faisceau supérieures, de l'ordre de 100 MeV/u, les échelles de temps caractéristiques de la phase de recouvrement des deux noyaux diminuent et il devient de moins en moins évident que le système ait le temps de se thermaliser pour former un noyau chaud. Il peut alors se produire une vaporisation du système sous forme d'un gaz de particules légères (nucléons, deutons...).

Ce processus de vaporisation complète des deux noyaux reste toutefois assez rare. Il survient uniquement si l'énergie d'excitation est élevée ($E^* > 9$ MeV/u). Ce cas spécifique de collisions centrales à haute énergie d'excitation est rare (0,1% des cas d'interaction nucléaire [116]).

La figure II-8 (paragraphe II.B.3.ii)(1)(a) ci-après) montre l'évolution en temps d'une collision de noyaux ^{12}C sur ^{12}C à 85 MeV/u dans une configuration quasi-frontale.

Cependant, pour des raisons principalement géométriques, la grande majorité de ces collisions sont périphériques. Elles représentent environ 90% des interactions noyau-noyau entre les ions incidents et la cible.

Afin d'avoir une meilleure idée du mécanisme de réaction nucléaire à haute énergie, il est intéressant de dire quelques mots sur le modèle d'abrasion-ablation qui permet de décrire ce genre de collisions de manière intuitive [117], [118]. Dans la première partie de la réaction ("abrasion"), seuls les nucléons appartenant à la zone de recouvrement appelée "boule de feu" (qui dépend du paramètre d'impact b et de la taille des noyaux) sont effectivement impliqués dans le processus collisionnel. Ces nucléons sont arrachés de la cible et du projectile et sont entraînés avec une vitesse inférieure à

celle du résidu du projectile (quasi-projectile). Ils sont appelés nucléons "participants". Lors de cette phase, les interactions entre les nucléons chauds de la zone de recouvrement produisent des photons γ . (bremsstrahlung nucléaire) et des nucléons isolés.

Les résidus du projectile et de la cible (quasi-cible) sont, quant à eux, considérés comme non affectés par la réaction entre les deux noyaux.. On les appelle "spectateurs" de la réaction.

Cette phase est très rapide. Le temps caractéristique est donné par la formule :

$$\tau_{abrasion} = \frac{2(R_p + R_c)}{v_p}$$

avec R_p et R_c les rayons des noyaux projectile et cible et v_p la vitesse du projectile. Typiquement, pour une énergie du projectile de 100 MeV/u, ce temps est de l'ordre de $50 \text{ fm}/c$.

La deuxième phase de la réaction ("ablation") est un processus plus long (de 10^3 à $10^8 \text{ fm}/c$) qui correspond à la désexcitation des fragments spectateurs, c'est-à-dire le quasi-projectile et la quasi-cible (voir figure II-3 ci-dessous). Elle est décrite dans la section suivante.

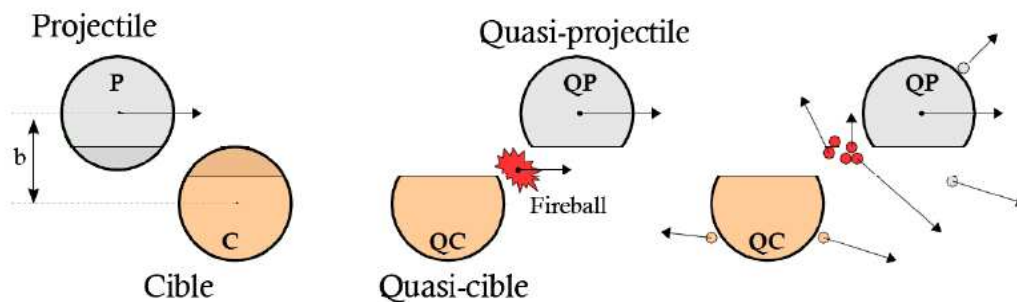


figure II-3 : description schématique du modèle d'abrasion-ablation[119]. La première étape montre le noyau projectile et le noyau cible avant la collision périphérique. La zone de recouvrement est illustrée par les deux portions grisées sur les noyaux. Les nucléons appartenant à cette zone sont appelés « participants ». Les autres sont « spectateurs » par rapport à la réaction. La collision elle-même est appelée étape d'abrasion (deuxième étape sur le schéma). Les nucléons participants forment la "boule de feu" qui produit des rayons gamma et des nucléons chauds. Les deux quasi-noyaux restant (quasi-projectile et quasi-cible) se désexcitent ensuite lors de la phase d'ablation en évaporant des nucléons.

Le modèle d'abrasion-ablation a le mérite de décrire de manière relativement intuitive les réactions nucléaires périphériques à hautes énergies. Sa simplicité l'empêche en revanche de rendre compte des mécanismes complexes induits par le comportement individuel des nucléons. En effet, comme nous l'avons mentionné au paragraphe I.A.2.i), les réactions nucléaires à des énergies supérieures à quelques centaines de MeV/u nécessitent la prise en compte de ce comportement individuel des nucléons puisque le libre parcours moyen et la longueur d'onde de De Broglie des nucléons sont de l'ordre de la distance entre les nucléons.

(3) Phase de pré-équilibre

Une réaction de pré-équilibre est un processus qui se déroule en plusieurs étapes, contrairement aux réactions directes comme la diffusion inélastique, les réactions d'échange de charge ou d'abrasion. L'état initial est un système dit « chaud » et excité. Alors que le système tend vers un équilibre statistique de l'énergie entre les différents nucléons, des particules sont émises. Le système passe par des états intermédiaires en complexité, impliquant initialement très peu de degrés de liberté. Les particules sont émises avant que l'énergie du système ne soit répartie équitablement.

Vient ensuite la phase de désexcitation, lorsque l'énergie interne du système résiduel est distribuée équitablement entre tous les degrés de liberté internes du système.

II.A.2.iii) Désexcitation

Les mécanismes de désexcitation des noyaux varient en fonction de leur énergie d'excitation et de leur taille.

Quelle que soit leur taille, les noyaux fortement excités se cassent en plusieurs fragments (E^* typiquement supérieure à 3 MeV/u).

Pour des énergies d'excitation inférieures, outre la fission pour les noyaux lourds, la matière nucléaire se désexcite en émettant des neutrons et des particules chargées légères ($Z=1,2$) provenant de la surface du noyau excité ($\tau > 300 \text{ fm}/c$) et des photons de haute énergie (résonances dipolaires géantes)[120]. Une fois que l'énergie d'excitation du noyau est en dessous du seuil d'émission de particules, les noyaux terminent leur désexcitation par émission de photons.

II.B) Simulations

Les simulations des phénomènes physiques en jeu dans les processus d'interaction entre les ions et la matière en hadronthérapie occupent une place importante, autant dans les systèmes de planification de traitement que comme outil de recherche et de développement. Ces deux domaines sont caractérisés par deux approches différentes de la simulation. Les opérateurs de systèmes de planification ont besoin d'outils rapides, au prix de la flexibilité du programme. Au contraire, les codes Monte-Carlo permettent de simuler des configurations plus complexes et plus variées mais nécessitent des temps de calculs bien plus grands.

Après avoir introduit ces deux types d'outils de simulation, je présenterai les différents modèles physiques utilisés par la suite pour simuler les processus électromagnétiques et nucléaires dans cette étude.

II.B.1) Systèmes de planification de dose

La plupart des plans de traitement utilisent des codes déterministes pour optimiser le dépôt de dose dans le patient de manière rapide. La plupart des centres de traitement ont développé des systèmes de planification de traitement. On peut citer par exemple le code "ProGam" du centre de protonthérapie russe ITEP et les codes TRiP et HIPLAN développés respectivement au GSI [121-123] et dans le centre japonais HIMAC [124].

L'avantage majeur de ces codes est que le temps de calcul de la planification du traitement est compatible avec leur utilisation en routine clinique (de l'ordre de quelques minutes). Cela permet d'optimiser les plans de traitement en lançant plusieurs fois le calcul pour différentes configurations du faisceau incident. Ces étapes répétées en situation clinique jusqu'à la convergence vers un plan de traitement optimal imposent des algorithmes de calcul rapide.

L'inconvénient de l'utilisation de ces codes analytiques vient du fait qu'ils sont basés sur des données mesurées ou calculées au préalable puis intégrées une fois pour toutes dans les logiciels de planification de traitement. La précision de ces codes n'est donc pas garantie dans le cas de géométries complexes (notamment des zones de densités fortement hétérogènes) sensiblement différentes des conditions dans lesquelles les données tabulées dans le programme de planification ont été prises.

II.B.2) Les codes Monte-Carlo et GEANT4

La méthode Monte Carlo est utilisée lorsqu'il est trop complexe d'obtenir des solutions analytiques exactes à un problème donné. Dans le cas de l'interaction des particules avec la matière, elle consiste à suivre l'histoire de chacune des particules produites au cours de la simulation : à chaque changement de milieu et à chaque interaction, le prochain événement subi par la particule est tiré aléatoirement dans des distributions de probabilité prédéfinies. Le principal inconvénient de cette méthode est que quelle que soit la grandeur que l'on cherche à évaluer, sa précision est d'autant plus grande que la statistique de tirage est importante. Les temps de calcul peuvent donc être extrêmement longs. Dans le cas de la planification d'un traitement, ces temps de calcul sont actuellement trop longs pour que la méthode Monte Carlo puisse être utilisée en routine clinique.

Toutefois, l'utilisation de simulations Monte-Carlo se développe dans le cadre clinique. On peut citer par exemple les profils de dose correspondant à chacun des spots d'une planification de traitement par balayage actif du faisceau (« Active scanning ») : ces simulations Monte Carlo peuvent servir de référence pour vérifier ou comparer plusieurs plans de traitement analytiques.[125]

Actuellement, les applications Monte Carlo utilisées dans le domaine médical simulent principalement les interactions des électrons et des photons avec la matière. Les codes les plus

utilisés en radiothérapie conventionnelle sont EGS (Electron Gamma Shower, développé au National Research Council of Canada [126]) et PENELOPE (PENetration and Energy Loss of Positrons and Electrons, développé à l'université de Barcelone[127]).

En ce qui concerne les codes dits généralistes qui décrivent l'interaction de l'ensemble des particules avec la matière, ils ont été développés pour la plupart dans le domaine de la physique des hautes énergies. Leur domaine de validité a été étendu pour certains d'entre eux aux domaines d'énergie d'intérêt pour la hadronthérapie.

MCNP (pour "Monte Carlo N-Particles") a été initialement développé pour des applications militaires par le laboratoire National de Los Alamos qui reste détenteur du code source [128]. Il contenait, initialement, des bibliothèques basées sur des données expérimentales permettant de simuler les interactions des neutrons avec la matière, des électrons et des photons. Ce code a été ensuite utilisé dans plusieurs domaines tels que la radioprotection, l'instrumentation ou la simulation de réacteurs nucléaires. Depuis 1994, la version évoluée du code MCNPX simule aussi le transport de particules chargées. En 2008, de nouveaux modèles d'interactions noyau-noyau ont été intégrés[129]. MCNPX a ainsi été utilisé par exemple pour modéliser la ligne de faisceau du Centre de Protonthérapie d'Orsay afin de prédire la distribution tridimensionnelle de dose déposée dans une cible d'eau[130]. Il est à noter que MCNPX n'est maintenant plus distribué en Europe mais seulement aux Etats-Unis.

PHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System) est un outil de simulation de transport de particules chargées et d'ions lourds[131]. Il simule les interactions hadron-noyau jusqu'à 200 GeV, les collisions noyau-noyau de 10 MeV/u à 100 GeV/u et les neutrons de basse énergie jusqu'à 10 eV. Les calculs de sections efficaces totales de réaction utilisent la formule de Shen, la perte d'énergie moyenne des ions dans la matière est basée sur le code SPAR et le traitement des collisions nucléaires d'ions lourds est réalisé par le code JQMD. Un effort particulier a été effectué pour reproduire les distributions de dose des ions aux énergies de l'hadronthérapie [132]. Ce code a permis, notamment, de simuler la ligne de faisceau dédiée à la thérapie par ions carbone du centre HIMAC au Japon.

SHIELD-HIT (Heavy Ion Transport) est un outil dédié à la simulation des ions dans la matière. À l'origine, le code SHIELD permettait de simuler les interactions noyau-noyau dans un domaine d'énergie s'étendant de 1 MeV/u jusqu'à 1 TeV/u[133]. Le besoin croissant d'outils de simulation dans le domaine de l'hadronthérapie a poussé les auteurs de SHIELD à développer un nouvel outil (SHIELD-HIT) qui prend en compte notamment les fluctuations de perte d'énergie et la diffusion coulombienne multiple des ions qui sont responsables de la diffusion du faisceau dans la cible. Les distributions de dépôt d'énergie et les processus de fragmentation nucléaire (dans le cadre de

l'hadronthérapie) ont été étudiés [134], [135] avec ce code au centre GSI (Allemagne) et HIMAC (Japon).

FLUKA (FLUKtuierende KAskade) a été développé par le Centre Européen sur la Recherche Nucléaire (CERN) et l'Institut Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) en langage FORTRAN pour simuler le transport de particules dans la matière[136]. Il a évolué d'un code initialement conçu pour les expériences en physique des hautes énergies pour devenir l'un des plus utilisés en hadronthérapie[137]. Outre sa capacité à reproduire la fragmentation et les dépôts de dose lors d'irradiations utilisant des faisceaux de protons et d'ions carbone, il permet aussi de simuler des géométries voxelisées issues d'images de scanner CT (Computed Tomography). Il a aussi été utilisé pour étudier la distribution d'activité β^+ générée par les processus de fragmentation de faisceaux thérapeutiques[138].

GEANT4 (GEometry And Tracking) est un outil de simulation Monte Carlo utilisant la programmation orientée objet (C++). Développé au CERN par une collaboration internationale de physiciens, d'informaticiens et d'ingénieurs, ses domaines d'application vont de la physique des hautes énergies aux applications médicales, l'astrophysique ou la physique des accélérateurs [139]. GEANT4 est développé sans licence d'utilisation, ce qui signifie que son code source est disponible et librement téléchargeable par tous les utilisateurs.

Dans le domaine médical, GEANT4 a été utilisé pour des applications en radiothérapie, médecine nucléaire et dans le domaine de l'hadronthérapie[140-142].

L'outil de simulation utilisé dans cette étude est GEANT4. Cet outil de simulation est le plus utilisé dans notre groupe, ce qui m'a permis de profiter de l'expertise et du soutien de mes collègues. De plus, il est open-source, libre de droit et constamment mis à jour par une large communauté scientifique et technique. Enfin, il possède une grande flexibilité d'utilisation et permet de définir la géométrie de l'expérience et de choisir parmi les différents modèles physiques disponibles les modèles les plus adaptés au problème considéré.

On peut mentionner également le code PosGen développé au GSI [143] et dédié à la simulation de l'activité β^+ générée lors de l'interaction d'un faisceau d'ions carbone avec le corps du patient. Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, la comparaison des distributions d'activité β^+ simulées et mesurées par une TEP en ligne a permis de vérifier le traitement reçu par la quasi-totalité des patients traités au GSI (environ 400).

La plupart de ces outils de simulation Monte Carlo font l'objet d'améliorations permanentes. En ce qui concerne les modèles physiques, des travaux de validation sont menés de manière plus ou moins intensive en confrontant les résultats des simulations à des données expérimentales. Actuellement la

physique électromagnétique est modélisée dans l'ensemble des codes avec une précision suffisante pour décrire correctement les dépôts d'énergie à une échelle inférieure au millimètre. Des travaux sont en cours pour améliorer la description des processus d'interaction électron-matière à très basse énergie (inférieure à la dizaine de keV) dans le cadre de travaux sur la microdosimétrie. La physique hadronique est particulièrement difficile à modéliser et aucun code ne permet actuellement de simuler l'interaction des ions avec la matière avec une précision compatible avec l'exigence du domaine médical (de l'ordre du pourcent). La section suivante présente les modèles physiques disponibles dans GEANT4.

II.B.3) Les modèles physiques dans GEANT4

Les développeurs de GEANT4 ont souhaité développer un outil modulaire avec une approche « open source ». Ceci les a conduits à rendre disponibles un maximum de modèles physiques dans GEANT4 tout en laissant à l'utilisateur le soin de choisir le modèle qui lui semble le plus pertinent pour chaque processus. La liste des différents processus physiques définis par l'utilisateur dans la simulation est appelée "Physics List".

Les deux sections suivantes présentent les principaux modèles électromagnétiques et hadroniques pertinents dans le cadre de simulation pour l'hadronthérapie.

II.B.3.i) Physique électromagnétique

(1) Vue d'ensemble

Le Tableau 2 présente les différentes classes qui gèrent la modélisation des interactions électromagnétiques.

Dans le cas des rayons gamma, le traitement de chaque processus est géré par une classe : l'effet photoélectrique, la diffusion Compton et la production de paire pour les gammas. C'est également le cas du rayonnement de freinage (pour les électrons et les positons) et du processus d'annihilation pour les positons. En revanche, les processus de diffusions élastique ou inélastique des électrons et des ions sont modélisés par des classes qui traitent de la perte d'énergie (et donc de la production d'électrons secondaires) et de la déflexion de ces particules. En effet, pour des raisons évidentes de complexité de modélisation et de temps de calcul, il est impossible de traiter chacune des interactions (ionisations et excitations atomiques, moléculaires ou du gaz d'électrons).

Processus physique	Particules		Classes	
Effet photoélectrique	γ		G4PhotoElectricEffect	
Diffusion Compton			G4ComptonScattering	
Création de paires			G4GammaConversion	
Annihilation	e^+		G4eplusAnnihilation	
Bremsstrahlung	$e^+ - e^+$		G4eBremsstrahlung	
Diffusion élastique ou inélastique (ionisation, excitation)	Perte d'énergie	$e^+ - e^+$	G4eIonisation	
		Ions	$Z < 2$	G4hIonisation
			$Z \geq 2$	G4IonIonisation
	Déflexion	Ions - $e^+ - e^+$	G4MultipleScattering	

Tableau 2 : classes de GEANT4 gérant les processus électromagnétiques.

(2) Particules secondaires

À chaque pas élémentaire de la simulation ("step"), GEANT4 compare l'énergie des rayonnements secondaires éventuellement produits lors des interactions à une énergie seuil (appelé "cut en énergie", paramétrable par l'utilisateur). Dans le cas, par exemple, d'une diffusion inélastique d'un ion ou d'un électron, ou d'une diffusion Compton, un électron secondaire est simulé si l'énergie qui lui est transmise est supérieure à cette énergie seuil. Si ce n'est pas le cas, l'énergie transférée (moins l'énergie de liaison de l'électron) est soustraite à l'énergie de la particule incidente (l'ion, l'électron ou le photon). Des seuils d'énergie différents peuvent être choisis pour les photons et pour chacune des particules de la simulation. Ces seuils correspondent en pratique au libre parcours moyen des photons et aux parcours des particules dans le milieu dans lequel ils ont été produits.

Il est à noter que la perte d'énergie (et donc la production de particules secondaires) des ions est traitée de manière différentes en fonction de la charge des ions : pour les particules telles que $Z < 2$ (protons, deutons, tritons), G4hIonisation ; pour les particules de numéro atomique $Z \geq 2$ (alpha et ions de masse supérieure), G4IonIonisation.

Geant4 permet également de modifier le seuil de l'énergie de production des particules secondaires. Ce seuil correspond à un parcours donné en fonction du matériau et nos simulations utilisent les valeurs par défaut qui sont de 1 mm pour les photons, les électrons et les positons ce qui correspond à une coupure en énergie suffisamment élevée (respectivement 3 keV, 350 keV et 340 keV dans de l'eau et 3 keV, 390 keV et 375 keV dans du PMMA) pour permettre une réduction du temps de calcul.

De plus, il est possible de fixer le pas maximum lors de la simulation et puisque le dépôt local d'énergie est calculé à chacun des pas de la simulation, choisir un pas plus court permet de simuler la distribution du dépôt de dose de façon plus précise. J'ai utilisé un pas de 1 mm pour simuler les dépôts de dose.

(3) Packages standard et « Low energy »

Remarquons que pour des applications spécifiques (comme la microdosimétrie [144]) où une modélisation fine des processus électromagnétique doit être effectuée à des énergies inférieures au keV, il existe deux « packages » de classes dits "Low Energy" qui contiennent des classes que l'on peut appeler à la place de celles du package standard. Ces classes "Low Energy" héritent des classes standard et étendent la validité des modèles jusqu'à 100 eV. De plus, des processus supplémentaires, comme la diffusion Rayleigh pour les photons, peuvent être rajoutés à la liste des processus déjà simulés.

(4) Déflexion des particules

La classe permettant de simuler la diffusion multiple est commune à toutes les particules chargées. Il s'agit de G4MultipleScattering. Il est à noter que les processus électromagnétiques implémentés dans GEANT4 sont encore soumis à des études et subissent des évolutions permanentes de la part de la communauté scientifique. Il a été montré [145], par exemple, que l'algorithme de multiple scattering (basé sur la théorie de Lewis) implémenté dans GEANT4 dépend de la taille du pas élémentaire de la simulation, paramètre dont elle devrait être indépendante. De plus, la gestion de la diffusion multiple en bord de volume physique n'est pas correctement effectuée non plus.

Ce processus de diffusion multiple est à prendre en compte car c'est lui qui va être responsable du changement de trajectoire des particules secondaires dans la cible avant leur détection dans la méthode d'imagerie par reconstruction de vertex (chapitre IV). Il conditionnera donc la résolution de cette méthode.

Vérifier que GEANT4 décrit correctement la diffusion multiple aurait nécessité des mesures spécifiques avec des mesures angulaires du faisceau transmis. Ceci est en dehors du cadre de ce travail. Néanmoins, j'ai pu faire une telle vérification à partir de données publiées. J'ai reproduit le dispositif décrit par C. Michelet et al [146] et décrit dans la figure II-4 ci-dessous.

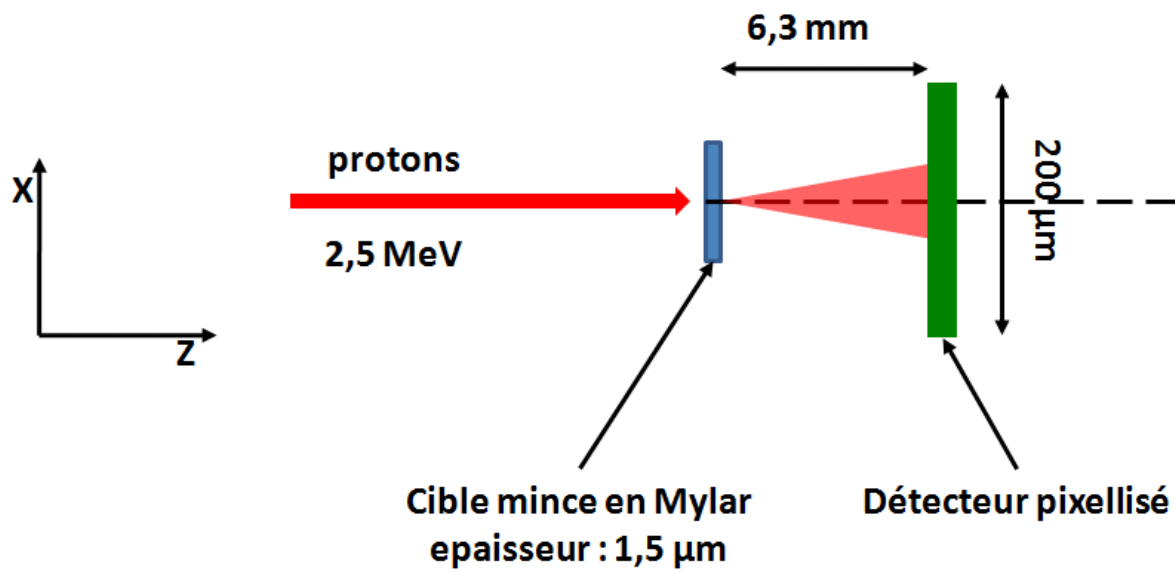


figure II-4 : Dispositif de mesure de la diffusion de protons de 2,5 MeV sur une feuille mince de Mylar (densité : $1,39 \text{ g/cm}^3$) de 1,5 microns d'épaisseur. Le détecteur se trouve à 6,3 mm de la cible. Il fait $200 \mu\text{m}$ de largeur (axe X) et $10 \mu\text{m}$ de hauteur (axe Y). D'après [146]

La figure II-5 montre la comparaison entre les données issues de l'expérience de diffusion de protons et la simulation correspondante réalisée avec l'outil GEANT4.

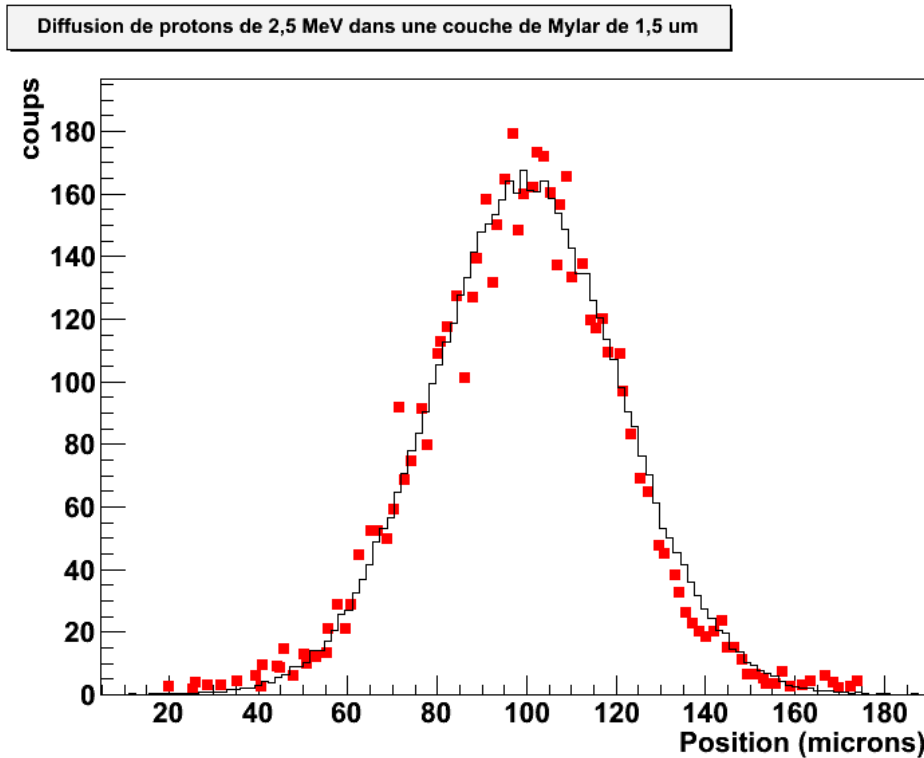


figure II-5 : Diffusion d'un faisceau quasi-pontuel de protons de 2,5 MeV sur une couche de Mylar (densité : $1,39 \text{ g/cm}^3$, épaisseur : 1,5 micron). Le détecteur se trouve à 6,3 mm de la couche de Mylar. Points : données d'après ref. [146] ; histogramme : simulation GEANT4

Les deux distributions (simulées et expérimentales) ont été analysées avec une fonction d'ajustement gaussienne. Le Tableau 3 ci-après donne la valeur de la largeur à mi-hauteur de ces deux distributions.

	Largeur à mi-hauteur (microns)
Données expérimentales	$21,3 \pm 0,2$
Données simulées	$20,7 \pm 0,04$

Tableau 3 : Largeur à mi-hauteur de la distribution de protons observée sur le détecteur et simulée.

L'écart entre les résultats de la simulation et les données expérimentales est de 2.8%. On constate un bon accord entre les deux.

Le modèle retenu dans le cadre de mon travail a été le package électromagnétique standard dont le domaine de validité s'étend du keV à la centaine de GeV. En effet, les particules considérées dans cette étude sont les particules chargées primaires et secondaires issues de réactions de fragmentation nucléaire. Dans ce cadre, le choix déterminant se fait sur les modèles de physique nucléaire à utiliser dans la simulation.

II.B.3.ii) Physique hadronique

Le traitement d'une collision entre deux noyaux se traite en trois étapes distinctes qui correspondent aux 3 phases d'une collision décrites dans la première partie de ce chapitre : la collision nucléaire en tant que telle, la phase de pré-équilibre et la désexcitation des produits de la réaction.

Grâce au caractère modulaire de la programmation C++, l'utilisateur de GEANT4 peut intervenir à toutes les étapes du traitement d'une collision nucléaire. Ceci permet notamment à celui-ci d'améliorer les paramètres des modèles de manière à mieux reproduire les données expérimentales, notamment les taux de détection de rayons gamma prompts [120]. Dans une utilisation plus conventionnelle de GEANT4, l'utilisateur choisit en pratique un « package » qui regroupe les trois étapes du traitement de la collision nucléaire et qui porte le nom de la première étape : modèle d'abrasion-ablation, modèle de cascade intra-nucléaire, modèle QMD, etc. Nous présentons ici les choix effectués pour nos modélisations.

Tout d'abord, afin de connaître la probabilité qu'une interaction nucléaire entre le projectile et la cible ait lieu, l'utilisateur doit sélectionner un jeu de sections efficaces parmi les quatre jeux disponibles dans GEANT4 : Tripathi [147], Shen [148], Kox [149] et Sihver [150]. Ces sections efficaces sont implémentées dans GEANT4 sous la forme de formules semi-empiriques [151]. Le Tableau 4 donne la liste des modèles de sections efficaces totales de réaction disponibles ainsi que leur domaine de validité :

Nom du modèle	Domaine de validité	Masse des particules simulées
Tripathi	10 MeV/u – 1 GeV/u	$A \geq 1$
Tripathi Light	10 MeV/u – 1 GeV/u	$A < 4$ (d, t, ^3He , ^4He)
Shen	10 MeV/u – 10 GeV/u	$A \geq 1$
Kox	10 MeV/u – 10 GeV/u	$A \geq 1$
Sihver	>100 MeV/u	$A \geq 1$

Tableau 4 : Liste des cinq types de sections efficaces totales de réaction disponibles dans GEANT4

Une étude au sein du groupe [152] a montré que le modèle de section efficace de Shen est valide dans le domaine de l'hadronthérapie. Au cours de ma thèse, une comparaison entre sections efficaces mesurées et simulées pour la réaction $^{12}\text{C} - ^{12}\text{C}$ a été effectuée dans mon groupe [50] et a permis de vérifier la validité des choix de modèles dans les simulations développées dans notre groupe (cf. chapitre 3).

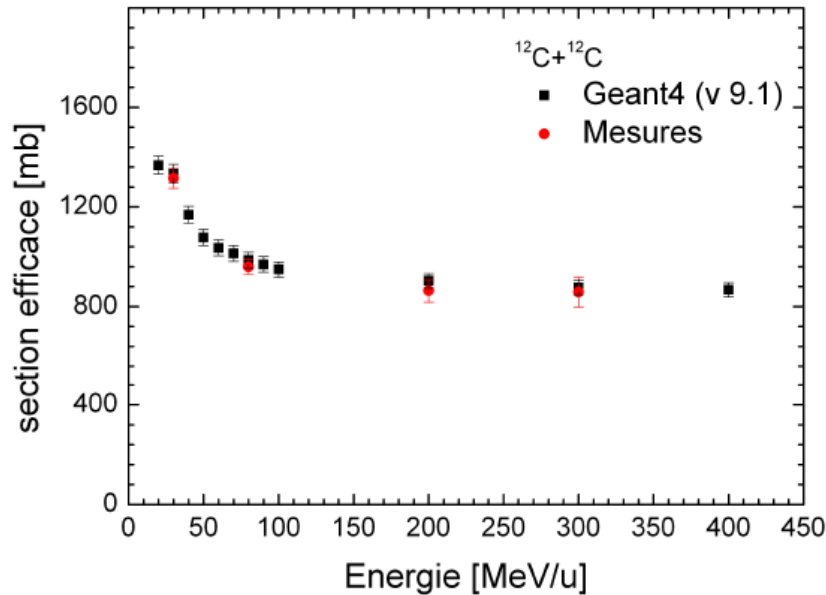


figure II-6 : Comparaison entre sections efficaces mesurées (rouge) et simulées (noir) pour la réaction $^{12}\text{C}-^{12}\text{C}$ en fonction de l'énergie du projectile. Un bon accord (inférieur à 10%) est observé sur l'ensemble de l'intervalle de test (tiré de [120]).

Nous avons donc également utilisé cet ensemble de sections efficaces pour notre étude.

Il convient ensuite de choisir le modèle de collision nucléaire le plus approprié.

(1) Modèles de collision nucléaire

(a) Le modèle de Cascade Binaire

Ce modèle a été initialement développé pour décrire l'interaction nucléaire d'un nucléon (proton ou neutron) avec un noyau (classe « G4BinaryCascade »). Il a ensuite été étendu à l'ensemble des ions (classe « G4BinaryLightIonReaction »).

Le modèle de la cascade intra-nucléaire [153] est un modèle « microscopique », c'est-à-dire qu'il décrit la réaction nucléaire comme une suite de collisions entre les nucléons des deux noyaux.

Les noyaux sont décrits par un modèle tridimensionnel de Z protons et A nucléons. Ils sont supposés sphériques et isotropes. La distribution et l'impulsion des nucléons des noyaux avant la collision sont déterminées de la manière suivante : la position r_i est choisie aléatoirement dans le noyau suivant une distribution de densité nucléaire $\rho(r)$ et l'impulsion de chaque nucléon est choisie aléatoirement entre 0 et l'impulsion de Fermi. $p_{Fermi}(r) = \hbar \sqrt{3\pi^2\rho(r)}$

Le modèle de cascade binaire utilise une approche statistique (de type Boltzmann) pour décrire le comportement des nucléons, : le système est considéré comme dilué avec des interactions entre nucléons de courte portée (hypothèse du chaos moléculaire). Dans un tel système, la durée d'une

collision est faible devant l'intervalle de temps entre deux collisions (*a fortiori*, devant le temps de relaxation « macroscopique » du système). Il n'y a donc pas de corrélation entre deux particules qui entrent en collision. À cette description de système dilué s'ajoutent la modélisation d'un champ nucléaire dans lequel évoluent les nucléons (qui ne sont donc pas complètement libres) et la prise en compte du principe d'exclusion de Pauli qui régit l'état final des nucléons.

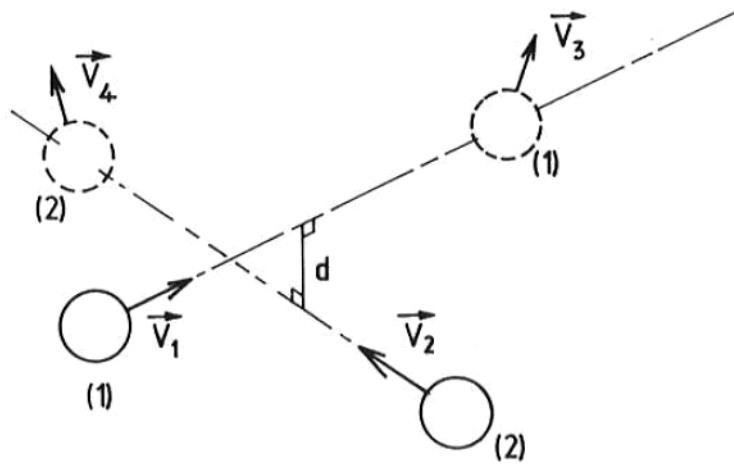


figure II-7 : représentation d'une collision de deux nucléons dans l'algorithme de cascade intranucléaire [110]

Concrètement, dans le cas d'une réaction nucléaire entre un proton et un noyau, le proton incident entre dans le noyau avec un paramètre d'impact tiré aléatoirement. Son énergie est modifiée pour prendre en compte le fait qu'elle vient de passer la barrière coulombienne. Il est alors transporté dans le champ du noyau modélisé par un champ scalaire moyen indépendant du temps [154] (en cela, par exemple, ce modèle diffère du modèle de QMD) dont la valeur vaut :

$$V(r) = \frac{(p_{Fermi}(r))^2}{2m_N}$$

où m_N est la masse d'un nucléon.

Les interactions du proton avec les nucléons du noyau cible sont traitées séquentiellement. La figure II-7 représente schématiquement une collision entre deux nucléons de l'algorithme de Cascade Intranucléaire. On considère deux nucléons de vitesse \vec{v}_1 et \vec{v}_2 . La distance d'approche de ces nucléons qui correspond à la distance minimum entre leurs deux trajectoires est calculée. La collision a effectivement lieu si elle vérifie trois conditions :

- la distance d'approche doit être inférieure à une distance maximale d_{max} liée à la section efficace

σ d'interaction nucléon-nucléon ($d_{max} = \sqrt{\sigma/4\pi}$)

- Si l'impulsion des particules ne dépasse pas l'impulsion de Fermi, l'interaction n'a pas lieu et le nucléon projectile est transporté jusqu'au prochain nucléon cible du noyau.

- les états finaux, tirés aléatoirement dans des distributions de probabilité tabulées qui respectent les lois de conservation de l'impulsion et de l'énergie, doivent vérifier le principe d'exclusion de Pauli.

Si l'interaction est autorisée, la collision entre les deux nucléons a lieu et des particules secondaires sont créées. Toutes les particules secondaires sont alors suivies et traitées comme de nouvelles particules primaires. La cascade s'arrête lorsque l'énergie d'excitation du noyau descend en-dessous du seuil de 75 MeV (par émission de particules) ou lorsque l'énergie moyenne des nucléons est inférieure à 15 MeV/u [155].

Comme cela a été mentionné précédemment, si le projectile est un ion léger, il est traité par une extension du modèle de cascade binaire. Dans GEANT4, ce modèle est géré par la classe `G4BinaryLightIonReaction`. Le noyau le plus léger est considéré comme étant le projectile.

Toujours dans GEANT4, si l'énergie de l'ion projectile est inférieure à 50 MeV/u, la cascade binaire n'est plus considérée comme valide et la classe `G4BinaryLightIonReaction` opère une fusion du projectile et de la cible.

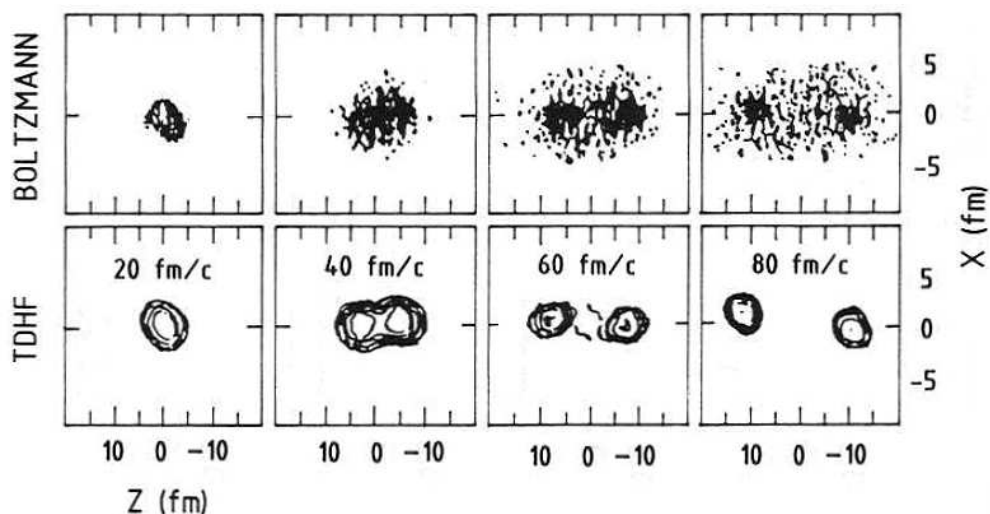


figure II-8 : évolutions temporelles d'une réaction nucléaire quasi centrale entre deux noyaux de carbone. L'énergie est de 85 MeV/u et le paramètre d'impact est de 1 fm. Deux approches sont comparées : un calcul de champ moyen quantique (TDHF) et un autre modèle de Cascade Binaire (équation de Boltzmann nucléaire). Le modèle de Cascade Binaire est plus réaliste. Il conduit à une forte dissipation de l'énergie par évaporation de nucléons (adapté de [156]).

La figure II-8 présente l'évolution temporelle d'une réaction nucléaire quasi centrale (^{12}C sur ^{12}C à 85 MeV/u) pour deux modèles de cascade binaire. La collision nucléaire correspond aux trois premières cartes de distributions de nucléons (jusqu'à un temps de 60 fm/c). La dernière carte correspond à l'étape de pré-équilibre (voir section II.B.3.ii)(2) plus loin dans ce chapitre). Dans le cas

du calcul de champ moyen quantique (TDHF), les deux noyaux se traversent. Il y a transparence. Au contraire, le modèle de Cascade Binaire conduit à l'émission de nucléons rapides et des particules légères (protons, deutons, tritons...).

(b) Le modèle QMD

Ce modèle est une extension du modèle classique de dynamique moléculaire avec des corrections quantiques. Il offre une description microscopique de la collision où chaque nucléon participant à la réaction est vu comme un paquet d'onde subissant des collisions avec les nucléons dans le milieu nucléaire. Contrairement au modèle de cascade binaire, le potentiel nucléaire dépend du temps et évolue au cours de la réaction.

Le modèle QMD est plus précis que le modèle de cascade binaire mais aux dépens du temps de calcul. La simulation d'un faisceau d'ions légers (typiquement du carbone) sur une cible composée d'un matériau équivalent tissu est environ deux fois plus longue si on utilise le modèle QMD par rapport au modèle de Cascade Binaire.

Le tableau ci-dessous décrit les différentes étapes du modèle QMD dans GEANT4. Ces étapes seront expliquées par la suite.

G4QMDReaction ::ApplyYourself(projectile,target)
<ul style="list-style-type: none"> • Paramètre d'impact maximal b_{max} calculé à partir de la section efficace de Shen • Paramètre d'impact de la réaction choisi aléatoirement : $b_{reaction} \in [0 , b_{max}]$ • Initialisation de l'espace de phase : <ul style="list-style-type: none"> - G4QMDGroundStateNucleus(Z,A) - G4QMDMeanField meanField->SetSystem(projectile+target) : construction du champ moyen paramétrisable - G4QMDCollision collision->SetMeanField(meanFiel)
<ul style="list-style-type: none"> • for (G4int I = 0 ; I < 100 fm/c : i++) <ul style="list-style-type: none"> meanField->DoPropagation(1 fm/c) : Evolution temprelle de l'espace de phase collision->CalKinematicsOfBinaryCollisions(1 fm/c) : Collisions + blocage de Pauli • Clustering <ul style="list-style-type: none"> $R_{coal} = 4 \text{ fm}$ • Création d'un ensemble de fragments excites (A,Z,E*)

Tableau 5 : Les différentes étapes de la méthode G4QMDReaction ::ApplyYourself() dans GEANT4

(i) Initialisation de l'espace de phase

La collision est effectuée pour un paramètre d'impact b donné. Le paramètre d'impact maximal b_{max} est calculé à partir de la section efficace de Shen, donnée par l'équation :

$$\sigma_R = \pi R^2 \left[1 - \frac{B}{\mathcal{E}_{CM}} \right]$$

où R est le rayon d'interaction, et B est la barrière d'interaction noyau-noyau.

Le paramètre d'impact maximum est calculé à partir de cette section efficace comme suit :

$$b_{max} = \sqrt{\frac{\sigma_R}{\pi}}$$

La seconde étape consiste à initialiser le centroïde de chaque paquet d'onde (r_a, p_a) afin de construire l'état fondamental initial. Par ailleurs, comme le modèle QMD est basé sur un système d'interactions à N corps dans un potentiel, la définition de ce potentiel est fondamentale. C'est de lui, en effet, que découlera la dynamique du système.

Le potentiel total est donné par :

$$V_{i,j} = V_{Coul} + V_{Yuk} + V_{loc}^{(2)} + V_{loc}^{(3)} + V_{MDI}$$

- V_{Coul} représente le potentiel coulombien (interactions entre particules chargées):

$$V_{Coul} = \sum_i \sum_{j \neq i} V_{i,j}^{Coul} \text{ avec } V_{i,j}^{Coul} = \frac{e^2}{r_{i,j}} \text{erf} \left(\frac{r_{i,j}}{2\sqrt{L}} \right)$$

- V_{Yuk} est le potentiel de Yukawa (interactions nucléaires) :

$$V_{Yuk} = t3 \cdot \frac{e^{r1-r2/m}}{r1-r2/m}$$

- $V_{loc}^{(2)}$ permet de prendre en compte l'interaction de Skyrme à deux corps :

$$V_{loc}^{(2)} = t1 \cdot \delta(r1-r2)$$

- $V_{loc}^{(3)}$ permet de prendre en compte l'interaction de Skyrme à trois corps :

$$V_{loc}^{(3)} = t2 \cdot \delta(r1-r2) \cdot \delta(r1-r3)$$

- V_{MDI} représente une interaction supplémentaire dépendante de la quantité de mouvement

(ii) Evolution temporelle du système :

La procédure de propagation est gérée par la méthode `G4MeanField::DoPropagation()`. La durée totale d'évolution du système est définie à 100 fm/c et le pas de calcul vaut 1 fm/c. La procédure de collision est gérée par la méthode `CalKinematicsOfBinaryCollisions` de la classe `G4QMDCollision`.

Après 100 fm/c, la procédure de propagation est stoppée. La méthode `G4QMDMeanField::DoClusterJudgment()` vérifie alors si deux noyaux sont suffisamment proches dans l'espace de phase. Si tel est le cas, on les associe à un même cluster. Deux conditions sont requises : Une condition sur la distance séparant les deux noyaux ($r_{\min} = 4 \text{ fm}$) et une condition sur la quantité de mouvement ($p_{\min} = 0,0966 \text{ GeV}$). p_{\min} est déduit du paramètre r_{\min} , conformément au principe d'incertitude d'Heisenberg :

$$\frac{r_{\min} \cdot p_{\min}}{2} < \hbar c$$

Le facteur $\frac{1}{2}$ est ici introduit pour tenir compte de la nature fermionique des nucléons.

(2) Modèle de pré-équilibre

À l'issue de la collision nucléaire, la matière nucléaire est très excitée, sans structure. Les modèles de pré-équilibre décrivent la phase de transition de cette matière nucléaire très excitée vers des noyaux plus ou moins excités. En général, chaque modèle de cascade intranucléaire est couplé avec un modèle de pré-équilibre. Dans le cas des modèles de la cascade binaire et de QMD, le même modèle de pré-équilibre est utilisé : le modèle « Precompound » [157] basé sur le modèle de l'exciton [158].

Ce modèle nécessite la connaissance de plusieurs grandeurs associées à la quasi-cible : Sa charge, sa masse, son impulsion, son énergie d'excitation et le nombre n d'excitons (nombre de nucléons perdus par la cible plus le nombre de trous créés dans la distribution des nucléons restants).

Tout d'abord, un nombre d'excitons d'équilibre n_{eq} est déterminé.

Si $n < n_{eq}$, le noyau n'est pas à l'équilibre. Pour y parvenir, il y a compétition entre les transitions nucléaires non radiatives dans le noyau et l'émission de particules légères.

Dans le premier cas, l'algorithme choisit parmi toutes les transitions nucléaires qui respectent les règles de sélection sur le nombre d'excitons ($\Delta n = +2, -2, 0$)

Dans le deuxième cas, six canaux d'émission sont possibles. Ils conduisent alors à l'émission de protons, deutons, tritons, ^3He et ^4He . Cette particule émise est enregistrée comme produit de la réaction. Le nombre d'excitons est alors recalculé et de nouveau comparé au nombre d'excitons d'équilibre n_{eq} .

Ce processus s'arrête lorsque le système atteint l'équilibre statistique $n = n_{eq}$.

(3) Modèle de désexcitation

L'algorithme qui gère la désexcitation des fragments est commun au modèle de cascade binaire et au modèle QMD...

À la fin de la phase de pré-équilibre, la quasi-cible est supposée avoir atteint un état d'équilibre où l'énergie d'excitation est partagée par un grand nombre de nucléons. Un noyau issu de la phase de pré-équilibre est caractérisé par sa masse, sa charge et son énergie d'excitation, sans mémoire de la voie qui a conduit à sa formation.

Quatre canaux de désexcitation sont disponibles dans Geant4 : le Fermi break-up (canal dominant des fragments excités), la multifragmentation, l'évaporation (minoritaire pour les noyaux légers) et l'émission d'un ou plusieurs photons à la fin de phase de désexcitation.

La figure II-9 est un diagramme du processus itératif appliqué par la classe *G4ExcitationHandler* de Geant4 qui gère la désexcitation des fragments excités. On peut considérer deux cas de figure : le fragment est considéré comme « lourd » si $A > 17$, sinon on considère que c'est un fragment léger.

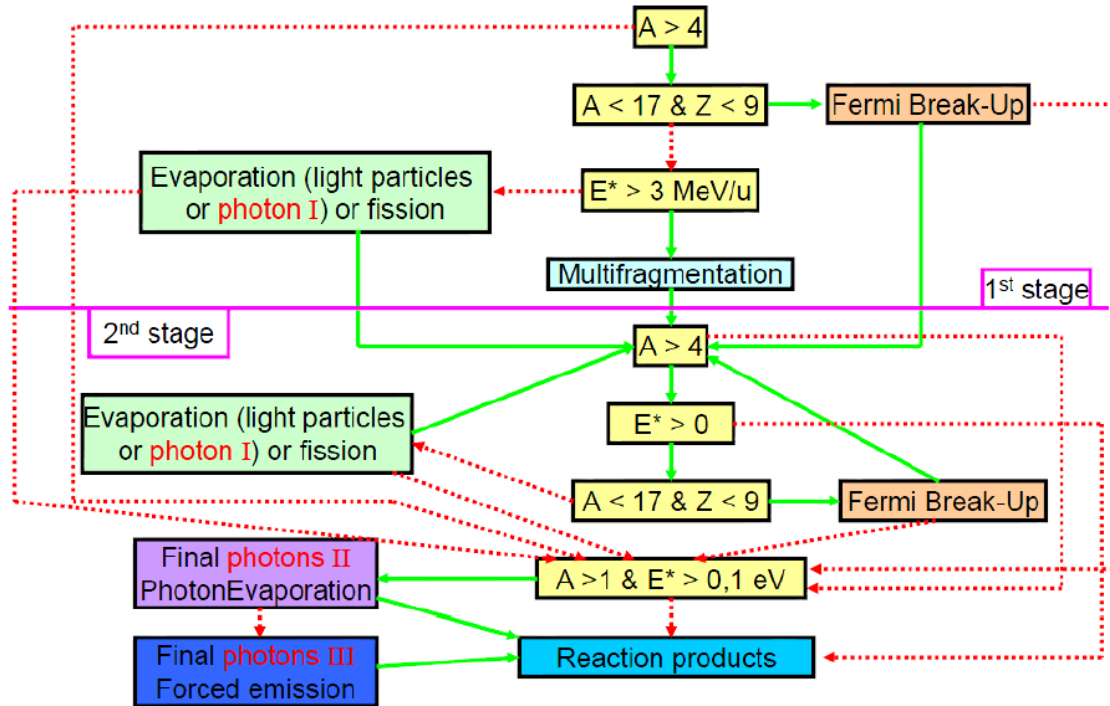


figure II-9 : diagramme du processus itératif gérant la désexcitation du noyau excité, lorsque les conditions sont vérifiées elles sont représentées par des flèches vertes dans le cas contraire des flèches rouges en pointillé sont utilisés . Adapté de [159]

Lorsque le fragment est lourd ($A > 17$), si l'énergie d'excitation est élevée (typiquement $E_* > 3\text{MeV/u}$), le modèle de multifragmentation s'applique. Le fragment se casse en plusieurs nouveaux fragments de masses intermédiaires. Si l'énergie d'excitation est plus basse ($E_* < 3\text{MeV/u}$) la désexcitation du fragment est traitée par le modèle d'évaporation : la quasi-cible ou le quasi-projectile est désexcité par l'émission de particules légères (protons, neutrons, deutrons, tritons et noyaux d'hélium). L'évaporation produit des fragments dont l'énergie d'excitation est continue. L'émission de photons en compétition avec l'évaporation de particules est également prise en compte à ce stade, mais avec une probabilité d'émission très faible.

Dans le cas de noyaux légers ($A < 17$), le canal de désexcitation par fragmentation est traité par le Fermi break-up. Le noyau léger est cassé en plusieurs fragments légers. Ces fragments sont soit dans leur état fondamental soit excités avec une énergie d'excitation discrète. Lorsque le Fermi break-up n'est pas activé, les fragments légers excités sont traités par l'évaporation.

À la fin du processus de désexcitation, si le fragment est encore excité et que l'émission de particules n'est plus permise, le canal d'évaporation de photon est choisi. Ce processus est divisé en deux parties : l'évaporation "discrète" grâce aux transitions nucléaires radiatives et l'évaporation "continue" à travers la résonance dipolaire géante.

À la fin de la réaction, le quasi projectile et la quasi-cible sont à l'équilibre et désexcités. De nombreux fragments légers ont été émis qui interagissent ensuite avec la cible en y déposant de l'énergie.

Ces fragments légers sont le sujet de cette étude. Leur utilisation dans l'optique d'un monitoring du dépôt de dose en temps réel par la méthode de reconstruction de vertex est discutée dans la suite.

II.B.3.iii) Multiplicité et énergie des protons secondaires

La méthode d'imagerie par reconstruction de vertex étudiée dans le chapitre IV est basée sur la détection de fragments chargés issus de réactions nucléaires entre les ions du faisceau incident et les noyaux de la cible. Les prédictions des deux modèles d'interaction noyau-noyau présentés dans cette section (Binary Cascade et QMD) seront confrontées aux données expérimentales dans le chapitre III.

Dans ce paragraphe, je commencerai la comparaison entre ces deux modèles à l'aide de plusieurs grandeurs caractéristiques : la distribution des fragments produits, la multiplicité des protons et le spectre des protons produits. Pour cela, j'ai simulé plusieurs irradiations d'une cible mince de PMMA (1 mm d'épaisseur) par un faisceau d'ions ^{12}C de différentes énergies (75, 150 et 300 MeV/u). L'ensemble des particules secondaires créées dans la cible est enregistré. Dans chacune de ces simulations, 10^7 ions carbone ont été simulés.

(1) Distribution des fragments produits

La figure II-10 permet de comparer la nature et la quantité de fragments légers émis pour un faisceau incident de 75 MeV/u lorsqu'on utilise le modèle Binary Cascade ou QMD. La figure II-11 permet la même comparaison pour une énergie du faisceau incident de 300 MeV/u.

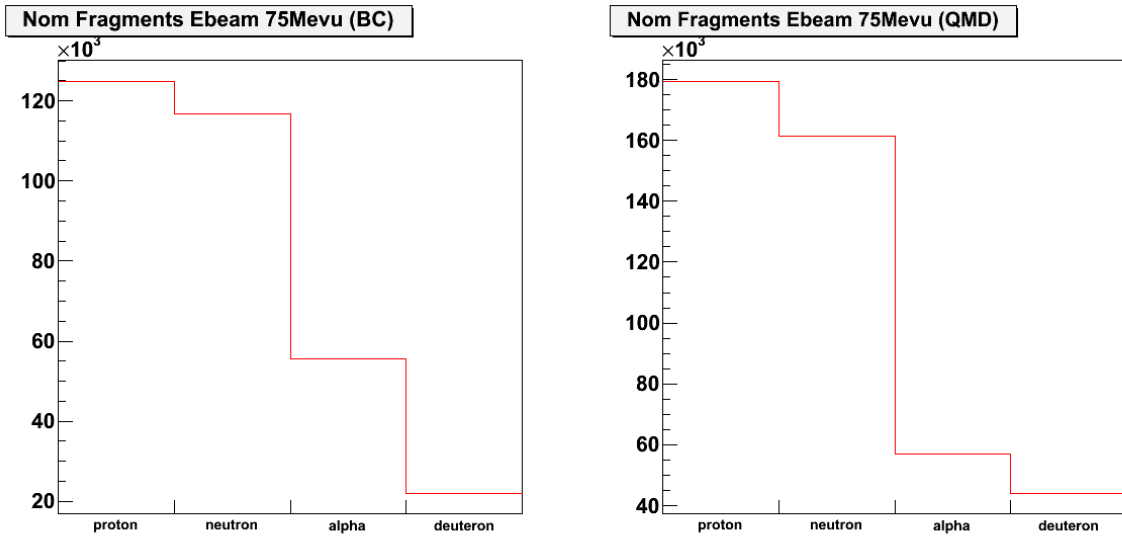


figure II-10 : distributions de fragments obtenues avec les modèles BC (à gauche) et QMD (à droite) pour un faisceau d'ions ^{12}C de 75 MeV/u dans une cible mince (1 mm) de PMMA. Toutes les simulations dans ce paragraphe ont été faites avec 10^7 ions ^{12}C .

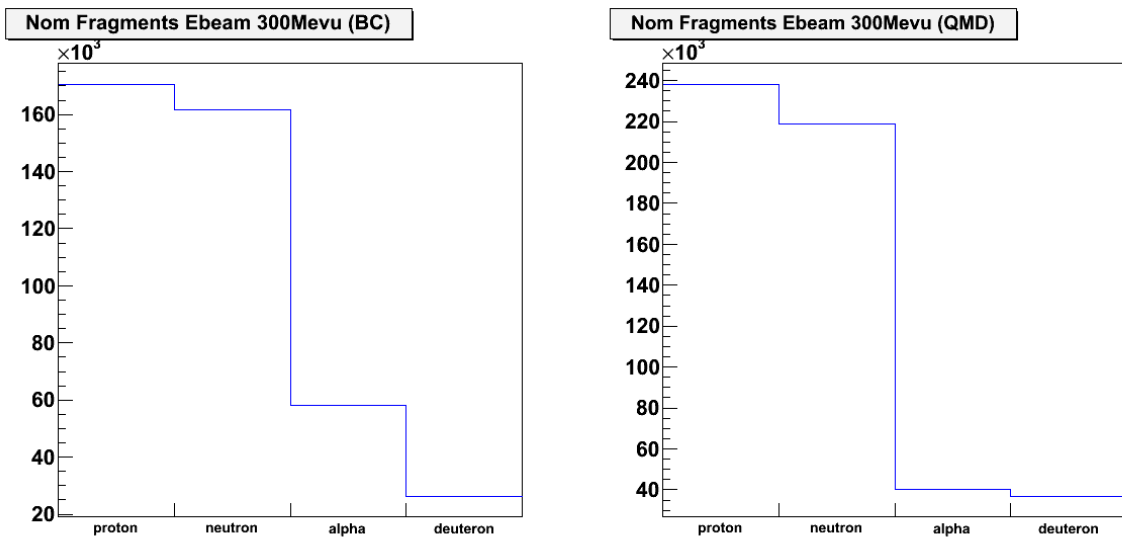


figure II-11 : distributions de fragments obtenues avec les modèles BC (à gauche) et QMD (à droite) pour un faisceau d'ions ^{12}C de 300 MeV/u dans une cible mince (1 mm) de PMMA. Toutes les simulations dans ce paragraphe ont été faites avec 10^7 ions ^{12}C .

Les quatre fragments les plus produits sont toujours, dans l'ordre, les protons, les neutrons, les particules alpha et les deutons. De tous les fragments chargés, le proton est la particule produite en plus grande quantité. Cette quantité de protons produits est de 2 à 8 fois supérieure aux trois autres fragments considérés. Ce paramètre sera d'importance pour la conception d'un système de détection des fragments chargés en hadronthérapie.

Pour une énergie donnée, la distribution des fragments produits reste très similaire d'un modèle à l'autre. On remarque que la différence principale se trouve ici au niveau du nombre total de particules secondaires produites. En effet, le modèle QMD produit 30 % de fragments léger en plus par rapport au modèle Binary Cascade à 75 MeV/u. Cette différence de production vaut 22 % à 300 MeV/u.

(2) Multiplicité des protons secondaires

La figure II-12 permet de comparer la multiplicité des protons créés dans la cible à 300 MeV/u et à 75 MeV/u pour les deux modèles (Binary Cascade et QMD).

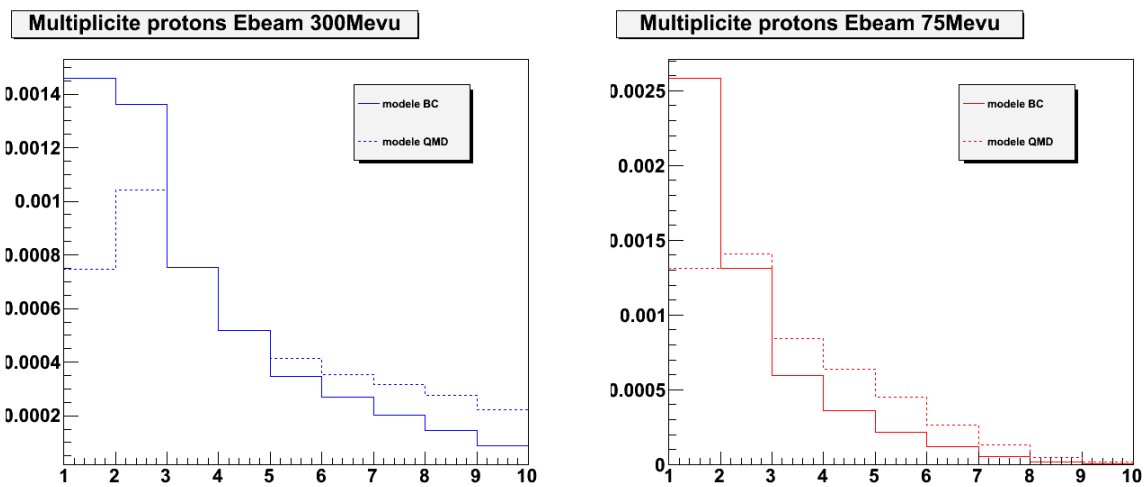


figure II-12 : multiplicités de protons par ion incident obtenues pour des faisceaux d'ions ^{12}C de 300 MeV/u (à gauche) et 75 MeV/u (à droite) dans une cible mince de PMMA. Le modèle Binary Cascade est représenté en ligne continue et le modèle QMD en ligne pointillée.

Le nombre de protons émis dans un évènement peut être important. Le Tableau 6 donne le nombre moyen de protons émis par ion carbone pour une énergie incidente de 75 et 300 MeV/u.

	Nombre moyen de proton par évènement Modèle Binary Cascade	Nombre moyen de proton par évènement Modèle QMD
Energie : 75 MeV/u	2,04	2,83
Energie : 300 MeV/u	2,96	3,83

Tableau 6 : Nombre moyen de protons émis par ion carbone incident et par réaction nucléaire pour deux modèles différents (Binary Cascade et QMD) et pour deux énergies différentes (75 et 300 MeV/u)

La figure II-11 nous avait montré que la statistique de protons secondaires produits par le modèle QMD était plus importante que celle du modèle Binary Cascade. Cette hausse de statistique n'est pas due à un taux de fragmentation plus important mais à une augmentation de la quantité de protons

produits par interaction nucléaire dans la cible. À 75 MeV/u, le nombre moyen de protons par évènement augmente de 38 % lorsqu'on utilise le modèle QMD. À 300 MeV/u, cette augmentation vaut 29 %.

Quels que soient le modèle utilisé ou l'énergie considérée, au moins deux protons secondaires sont émis en moyenne par ion incident et par réaction. Ce grand nombre de protons secondaires émis permettra, dans les chapitres prochains, d'envisager deux modes de reconstruction de la position du point d'émission des fragments émis. La première méthode consiste à calculer l'intersection de la trajectoire d'un proton secondaire avec la trajectoire d'un ion primaire, la seconde utilise la possibilité que deux protons secondaires soient détectés en coïncidence dans le dispositif de détection. La position de leur lieu de création pourrait alors être définie en calculant l'intersection de la trajectoire de chacun de ces deux protons secondaires.

Mais pour que ces méthodes puissent être envisagées, il faut non seulement que suffisamment de protons soient émis dans la cible mais aussi que ces protons soient suffisamment énergétiques pour sortir de la cible et être détectés.

En effet, les deux énergies d'ions carbone choisies ici (75 et 300 MeV/u) correspondent à deux positions différentes des ions carbone le long de leur parcours dans une cible. Les protons émis en début de parcours lorsque le faisceau incident possède une énergie de 300 MeV/u devront parcourir une distance dans la cible plus importante que les protons émis plus loin dans la cible, lorsque les ions incidents n'ont plus que 75 MeV/u.

J'ai donc tracé, dans la figure II-13 ci-dessous, la multiplicité des protons secondaires dont l'énergie représente 80% de l'énergie par nucléon de l'ion carbone incident. Ce choix arbitraire me permet d'isoler les protons possédant encore suffisamment d'énergie pour sortir d'une cible et être détectés.

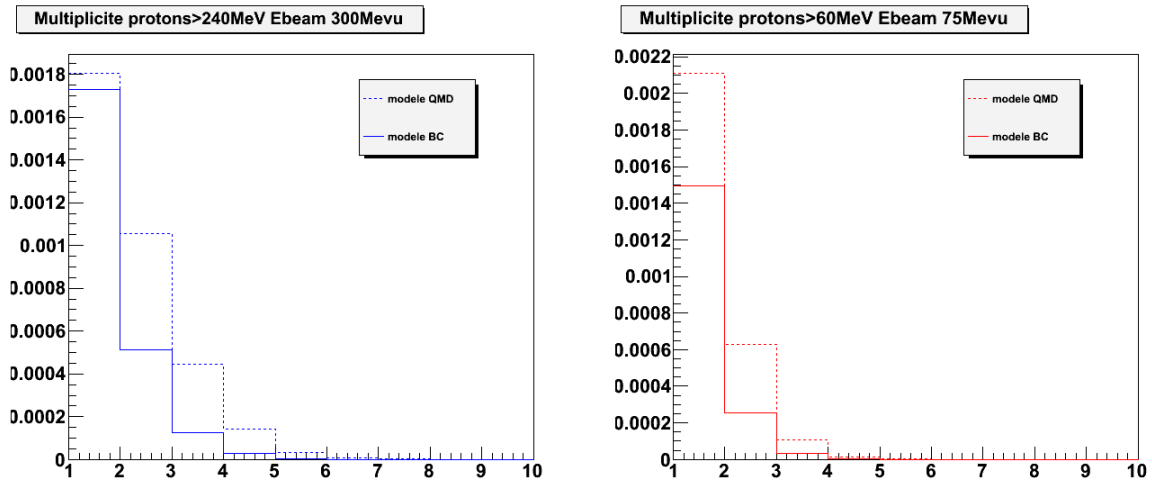


figure II-13 : multiplicité des protons émis avec une énergie supérieure à 80% de l'énergie par nucléon des ions ^{12}C incidents. Les ions incidents de 300 MeV/u (à gauche) et 75 MeV/u (à droite) interagissent avec une cible mince de PMMA. Le modèle Binary Cascade est représenté en ligne continue et le modèle QMD en ligne pointillée.

On constate ici qu'il reste des paires de protons dont l'énergie spécifique vaut au moins 80% de celle de l'ion incident. La statistique de production de ces paires est plus faible que celle des protons uniques de haute énergie (20 à 30 %) mais n'est pas négligeable.

À cette étape, ces calculs nous ont confirmé la nécessité d'étudier plus en détail les deux modes de reconstruction de vertex : La méthode utilisant un proton secondaire et un ion incident et celle utilisant deux protons secondaires en coïncidence.

(3) Spectre en énergie des protons secondaires produits

La figure II-14 et la figure II-15 permettent de comparer le spectre en énergie des protons secondaires produits dans la cible à trois énergies différentes (75, 150 et 300 MeV/u) pour les deux modèles étudiés.

Spectre en energie des protons emis. modele BC

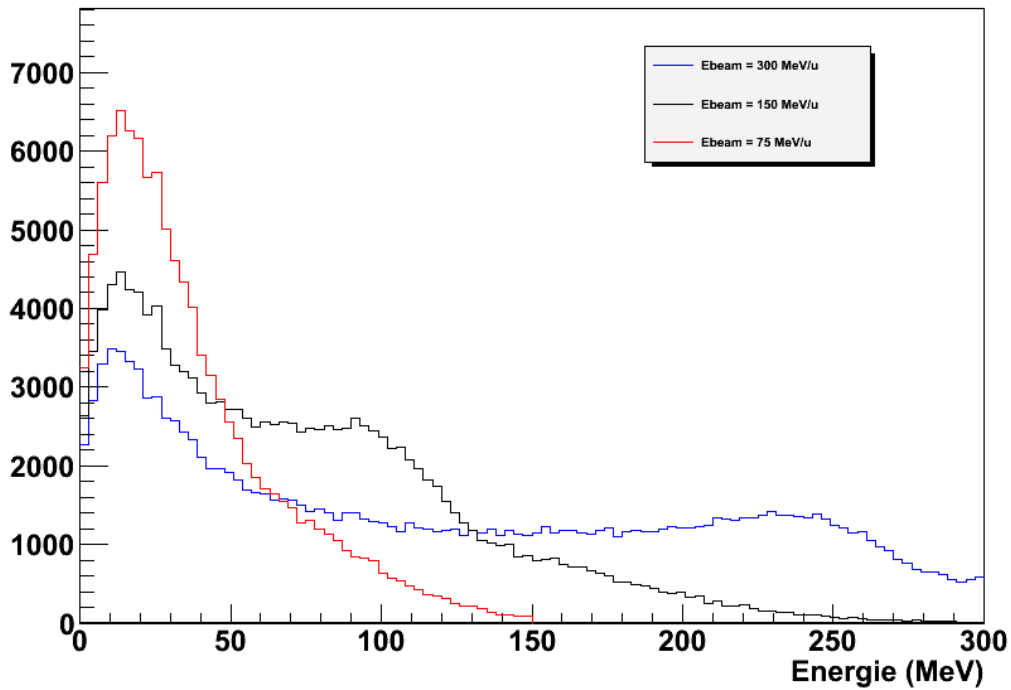


figure II-14 : Spectre en énergie des protons émis pour trois énergies du faisceau incident de ^{12}C (en rouge : 75 MeV/u, en noir : 150 MeV/u et en bleu 300 meV/u). Le modèle utilisé est la modèle Binary Cascade.

Spectre en energie des protons emis. modele QMD

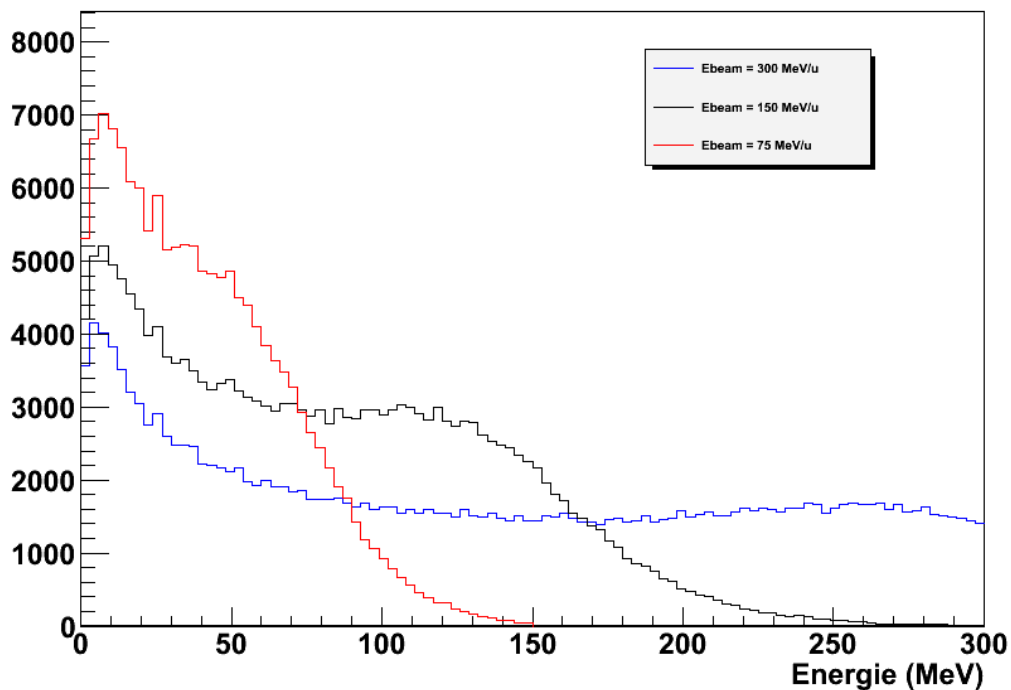


figure II-15 : Spectre en énergie des protons émis pour trois énergies du faisceau incident de ^{12}C (en rouge : 75 MeV/u, en noir : 150 MeV/u et en bleu 300 meV/u). Le modèle utilisé est la modèle QMD.

Les deux spectres en énergie des protons produits sont similaires. Il y a toutefois plus de protons de haute énergie dans le cas du modèle QMD que dans celui de la Cascade Binaire. La figure II-16 montre les deux spectres de protons secondaires émis dans la cible par un faisceau incident de 300 meV/u.

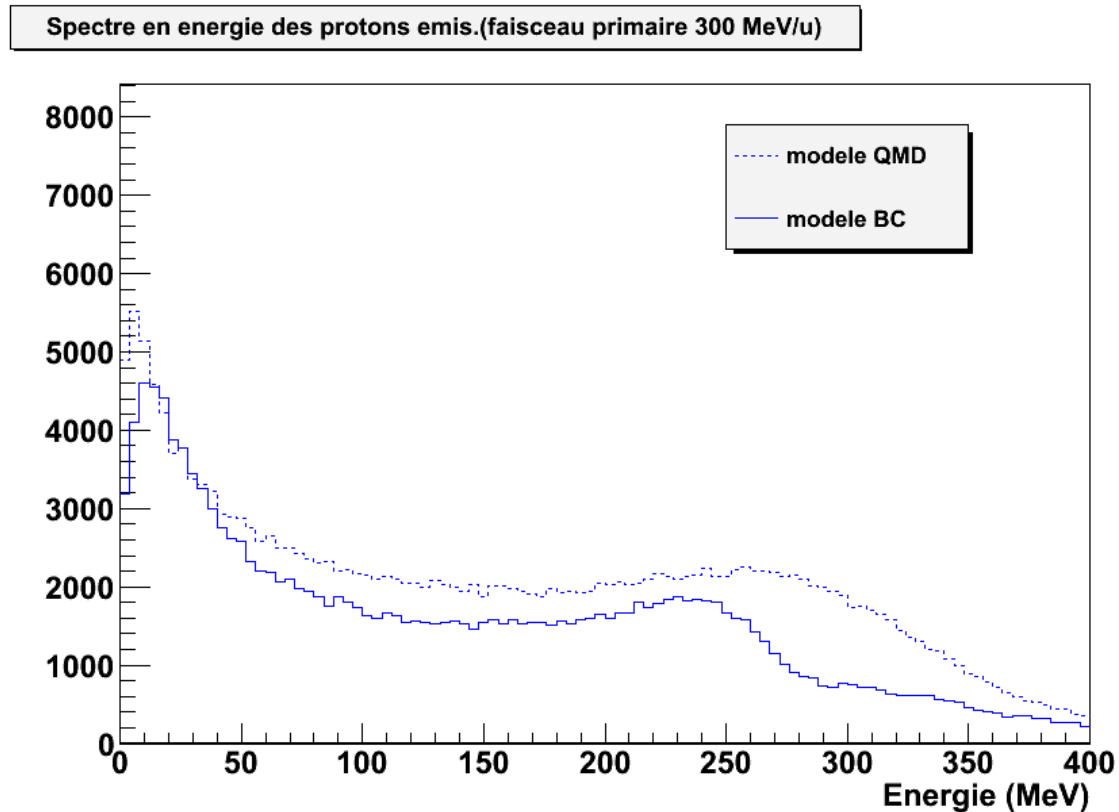


figure II-16 : spectres des protons secondaires émis par l'interaction d'un faisceau d'ion ^{12}C de 300 MeV/u dans une cible mince de PMMA pour les deux modèles QMD et Binary Cascade.

Les deux spectres sont proches, excepté dans la zone située entre 250 et 350 MeV, où le modèle QMD continue à produire des protons secondaires énergétiques alors qu'on observe une chute de production pour le modèle Binary Cascade. La moyenne du spectre simulé par le modèle QMD de la figure II-16 vaut 156 MeV alors que la moyenne du spectre simulé par le modèle Binary Cascade est de 137 MeV, soit une augmentation de 14% de l'énergie moyenne des protons générés par les simulations utilisant le modèle QMD.

II.C) Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons fait la liste des processus physiques en jeu ainsi que les modèles utilisés dans l'outil GEANT4 pour les simuler. Les deux principaux processus qui détermineront la faisabilité de la technique de reconstruction par vertex d'interaction sont :

- les processus d'interaction noyau-noyau à l'origine de la création des particules secondaires chargées que nous devons détecter.

- la diffusion multiple, responsable du changement de trajectoire de ces particules chargées dans la cible, ce qui impose une limite physique à la résolution que l'on peut atteindre avec la technique de reconstruction de vertex.

Le modèle de diffusion multiple est inclus dans le package électromagnétique standard et a été vérifié grâce à des mesures issues de données publiées.

En revanche, il existe plusieurs modèles d'interaction nucléaires dont deux ont été plus spécifiquement présentés dans cette étude : le modèle QMD et le modèle Binary Cascade.

La comparaison entre ces deux modèles montre une augmentation de 20 à 30% de la quantité totale de fragments légers produits avec le modèle QMD par rapport au modèle Binary Cascade. De plus, quelque soit l'énergie du faisceau incident, le modèle QMD génère des protons secondaires dont l'énergie moyenne est de 11 à 14 % supérieure à celle des distributions issues du modèle Binary Cascade.

Par contre, les distributions de fragments générées sont très similaires d'un modèle à l'autre. Le proton reste la particule chargée la plus produite lors de ces réactions. De plus, chaque modèle prédit un taux de création de paires de protons énergétiques suffisant pour pouvoir envisager deux techniques de reconstructions de vertex, basées soit sur la détection d'un seul proton secondaire, soit sur la détection de deux protons en coïncidence. Ces deux techniques seront étudiées au chapitre IV.

Dans le prochain chapitre, je comparerai les prédictions des deux modèles (QMD et Binary Cascade) avec les mesures de taux de production angulaire de protons et le taux de coïncidence de particules chargées.

Chapitre III Etudes expérimentales

Les prises de données effectuées tout au long de ce travail de thèse ont été réalisées en deux temps :

La première période (de fin 2008 à fin 2009) a été dédiée à la mesure du taux de détection de fragments chargés. Ces mesures sont préliminaires à l'étude de la reconstruction de vertex en mode "single", c'est-à-dire que la position du vertex dans la cible est donnée par l'intersection de la trajectoire d'un fragment chargé secondaire avec celle de l'ion incident (la direction de l'ion incident est alors donnée par l'hodoscope situé à la sortie du faisceau).

Durant cette période, deux prises de données ont été menées au GANIL (septembre 2008) et au GSI (mars 2009) afin de mesurer le taux de détection de protons dans un télescope à fragments chargés pour différents angles et à différentes énergies du faisceau incident. L'objectif était double : Il consistait tout d'abord à vérifier que le taux de fragments chargés détectés dans des conditions d'irradiation thérapeutique était suffisant pour envisager son utilisation dans la reconstruction de trajectoire permettant l'identification de vertex en mode single. La deuxième raison était de vérifier que ce taux était compatible avec les prédictions faites par l'outil de simulation GEANT4.

Les données acquises au GSI et au GANIL ont été effectuées à trois angles différents par rapport à la direction du faisceau (à 30° et 45° de l'axe du faisceau au GSI et 22° au GANIL). J'ai également travaillé sur les données expérimentales acquises par Konstance Gunzert Marx et ses collaborateurs au GSI et publiées en 2008 [3] en les comparant avec mes simulations. Ce travail m'a permis de tester mes simulations sur un plus grand nombre d'angles, et pour une énergie intermédiaire dans le domaine de l'hadronthérapie. Ceci constitue le troisième ensemble de résultats que je présenterai dans cette partie.

La deuxième série de mesures a été effectuée en mars et juillet 2010. Lors de ces prises de données, ce sont les taux de coïncidence entre fragments chargés qui ont été mesurés. Il est nécessaire de connaître ces taux de coïncidence afin de valider le principe de l'utilisation de plusieurs trajectoires de particules pour la reconstruction de vertex (mode coïncidence).

III.A) Description des centres de recherche

III.A.1) Le GSI

Le centre du GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung) est l'institut de recherche d'ions lourds de Darmstadt (Allemagne) créé en 1969. Il est constitué de deux systèmes d'accélération : le premier est un accélérateur linéaire LINAC à basse énergie, utilisé pour des expériences de physique nucléaire à basse énergie (réactions de fusion de noyaux superlourds), de physique des matériaux (ions lourds près du maximum de dépôt d'énergie linéique), de physique atomique (échanges de charge aux

vitesse intermédiaires) ainsi que de radiobiologie. Il sert aussi d'injecteur pour l'accélérateur synchrotron SIS-18. Les ions utilisés vont de l'hydrogène à l'uranium et l'énergie maximale atteinte est de l'ordre du GeV/u (2 GeV/u pour l'hydrogène).

Dans le domaine spécifique de l'hadronthérapie par ions légers, on utilise principalement des faisceaux d'ions carbone (^{12}C). La gamme d'énergie utilisée s'étend de 80 MeV/u à 430 MeV/u, ce qui correspond à des parcours des ions dans l'eau de 2 et 30 cm, respectivement.

Il existe, au GSI, deux aires expérimentales différentes pour les expériences associées à la radiobiologie à haute énergie : la Cave M et la Cave A.

La Cave M est la salle d'expérimentation clinique qui a été utilisée de 1998 à 2009. Elle a, ainsi que je l'ai expliqué dans le chapitre I, servi tant à l'expérimentation clinique qu'au traitement de patients par faisceau d'ions carbone.

La Cave A est, quant à elle, destinée aux expérimentations physiques ainsi qu'à certaines irradiations biomédicales à l'air libre. C'est dans cette salle d'expérimentation que nous avons effectué nos prises de données.

III.A.2) Le GANIL

Le Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL) a été créé construit à Caen (Basse Normandie) par le CEA/DSM et le CNRS/IN2P3. Sa construction a débuté en 1975 et la première expérience dans ce centre a été réalisée en janvier 1983.

Le GANIL fournit des faisceaux d'ions lourds pour la physique atomique et nucléaire, l'astrophysique, la physique des matériaux et la radiobiologie.

Le GANIL délivre des faisceaux stables dont la masse varie entre celle du carbone et celle de l'uranium, mais aussi des faisceaux radioactifs créés à partir des faisceaux primaires par fragmentation ou par spallation. Ces faisceaux radioactifs sont accélérés dans un dispositif spécifique appelé SPIRAL, ou bien directement dans la voie LISE.

Les ions stables sont produits par des sources à résonance cyclotronique électronique dont les faisceaux extraits à 35 ou 100 keV sont injectés axialement, après analyse en charge, dans un cyclotron compact (CO1 ou CO2) qui porte leur énergie au maximum à 1 MeV/nucléon.

Ces faisceaux peuvent être distribués soit vers une salle d'expérimentation (IRRSUD) soit être mis en forme et groupés pour être injectés dans un cyclotron à secteurs séparés (CSS1) qui porte leur énergie au maximum à 13 MeV/nucléon.

Les faisceaux issus de CSS1 sont alors dirigés, après un « épluchage » qui enlève aux ions une grande partie de leurs électrons, vers un autre cyclotron à secteurs séparés (CSS2) sensiblement identique à CSS1 qui porte leur énergie au maximum à 96 MeV/nucléon pour les ions les plus légers jusqu'à l'argon.

Ils peuvent alors être mis de nouveau en forme afin de définir leur émittance et leur énergie avec une précision ajustable, de réduire leur dispersion en énergie, la longueur en temps des paquets et d'adapter leur intensité aux conditions voulues par les expérimentateurs. Ceci est fait dans le spectromètre alpha. Une cible légère (en carbone ou en aluminium par exemple) peut être intercalée avant le dispositif de sélection alpha pour arracher encore des électrons aux noyaux ou faire varier finement leur énergie sans dégrader les propriétés des faisceaux.

Les faisceaux stables du GANIL sont formés de paquets de particules, avec une fréquence variant de 6 à 14 MHz. Ils sont dirigés soit vers une cible de production d'ions radioactifs, soit vers les aires d'expériences.

Les aires d'expériences peuvent recevoir les faisceaux stables ou radioactifs. Elles sont au nombre de neuf avec chacune des équipements spécifiques qui permettent de réaliser des expériences complexes avec des systèmes dédiés pour acquérir et stocker les données recueillies lors de l'interaction des faisceaux avec les cibles de matière inerte ou de matière biologique.

Le schéma ci-dessous illustre l'ensemble des installations du GANIL avec les aires expérimentales.

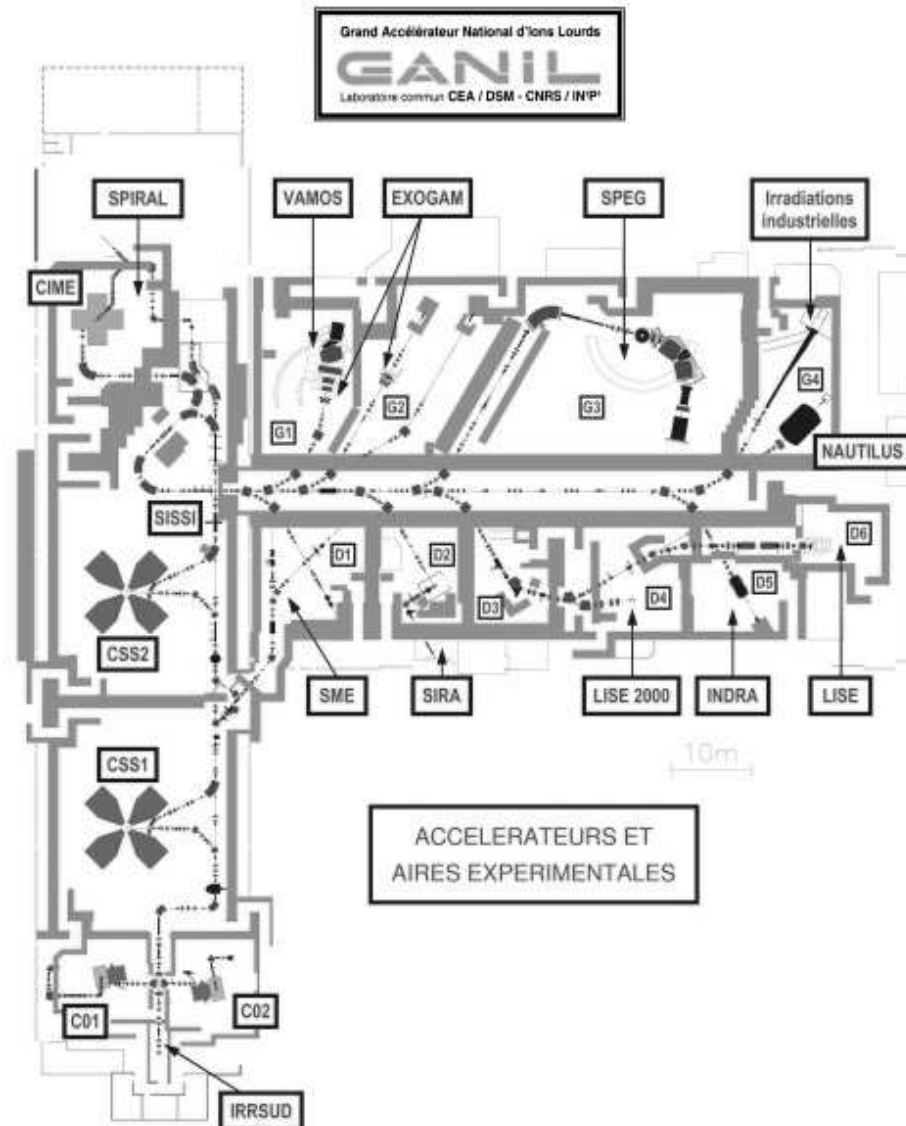


figure III-1 Plan de l'accélérateur du GANIL (Caen)

Les salles D1 et G4 sont les deux salles avec des faisceaux pouvant être extraits à l'air. La salle D1 est utilisée principalement pour les expériences d'irradiations cellulaires ou de matériaux. L'aire expérimentale G4 est utilisée notamment pour les expériences NAUTILUS et des irradiations de circuits électroniques et de membranes effectuées par des industriels. C'est dans cette salle que nous avons effectué nos expériences car elle offrait suffisamment de place pour que nous puissions installer convenablement notre dispositif expérimental.

III.B) Dispositif de détection utilisé

Je commencerai dans cette section par présenter le principe général des expériences réalisées, puis je décrirai les dispositifs de prise de données utilisés. Ces dispositifs étant très similaires, je présenterai en détail celui utilisé au GSI lors de notre campagne de mesures de 2009.

III.B.1) Principe

Afin de comparer le taux de production de particules secondaires émises lors de la fragmentation d'ions carbone dans les conditions proches de celles d'une hadronthérapie avec le taux de production simulé sur GEANT4, nous avons utilisé lors de nos expériences un ou plusieurs scintillateurs en mesurant à la fois l'énergie déposée dans ces détecteurs et le temps de vol des particules. Ces mesures permettent de différencier les différents isotopes des fragments légers (protons, deutons, tritons), de les séparer du signal des rayons gamma et du fond de neutron et de déterminer le spectre en énergie de ces fragments.

Ainsi, un proton de 100 MeV met par exemple 17 ns pour parcourir 2,20m, alors qu'un deuton de la même énergie met 23 ns pour effectuer le même parcours.

En disposant d'une chaîne de détection suffisamment rapide et précise, on peut donc séparer chaque espèce et ainsi, comme je l'ai fait dans cette étude, mesurer le taux de production des protons secondaires.

Les conditions des prises de données (détecteurs, électronique d'acquisition, DAQ) étaient très similaires sur les deux sites (GANIL et GSI). Dans la section qui suit, je donnerai en détail le schéma du système d'acquisition utilisé au GSI. Pour les autres expériences, je préciserai surtout les éléments qui diffèrent de cette configuration.

III.B.2) Dispositifs de détection de fragments chargés en mode simple

III.B.2.i) Dispositif utilisé au GSI

La figure III-2 montre le schéma du dispositif expérimental utilisé au GSI pour déterminer le taux de production de protons secondaires lors de l'irradiation d'une cible d'eau par un faisceau d'ions carbone de 310 MeV/u (ce faisceau est considéré comme étant de haute énergie dans le domaine d'énergie d'une irradiation thérapeutique). Le faisceau possède une largeur à mi-hauteur de 5 mm environ. Depuis la sortie du tube à vide jusqu'aux détecteurs, tout le dispositif se trouve à l'air libre.

À 310 MeV/u, 55% des ions carbone du faisceau primaire fragmentent dans une cible d'eau [1]. Ces fragmentations donnent naissance à une variété de particules secondaires dont les plus légères (protons, deutons, tritons...) sortent de la cible si l'épaisseur de cible au-delà du parcours des ions primaires n'est pas trop importante.

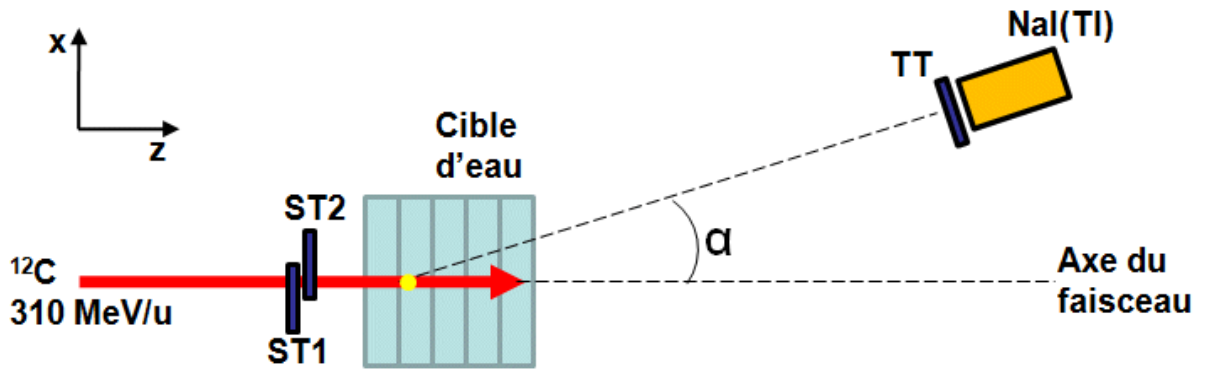


figure III-2 : dispositif expérimental utilisé au GSI (vue de dessus). Le faisceau d'ions carbone traverse les deux scintillateurs « trigger » avant de pénétrer dans la cible d'eau. Un télescope composé d'un trigger plastique fin et d'un scintillateur NaI(Tl) détecte les fragments chargés à un angle donné.

(1) La cible

La cible que nous avons utilisée était constituée de cinq flasques d'eau placées les unes derrière les autres. Sa taille totale était de 124 mm x 200 mm x 210 mm (suivant les directions respectives : x.y.z définies sur la figure2).

À l'énergie utilisée (310 MeV/u), le faisceau primaire parcourt 184 mm dans cette cible.



figure III-3 Cible d'eau (5 bouteilles à gauche sur l'image) positionnée devant la sortie du tube à vide (à droite). Entre la cible et la sortie du faisceau se trouvent deux scintillateurs plastiques de 1 mm d'épaisseur (ST1 et ST2) servant à l'étiquetage temporel des ions incidents.

(2) Dispositif de détection

Le dispositif de détection était composé d'un système d'étiquetage temporel des ions incidents et d'un détecteur de particules chargées.

Le système d'étiquetage était composé de deux scintillateurs plastiques (BC400) de 1 mm d'épaisseur superposés et placés à 4 cm de la sortie faisceau et 5 cm de la cible. Par la suite, j'appellerai ces deux scintillateurs plastiques ST1 et ST2 (Scintillateur Trigger). Ils étaient mis en coïncidence afin de supprimer le bruit de fond et ne compter que les ions du faisceau.

Ces deux scintillateurs permettaient non seulement la mesure du temps de vol, mais avaient aussi comme fonction de mesurer le nombre d'ions incidents durant l'irradiation, afin de pouvoir remonter au taux de détection de fragments chargés par ion incident.

Le détecteur de fragments chargés était constitué d'un scintillateur NaI(Tl) (5 cm de diamètre et de profondeur) placé derrière un scintillateur plastique (d'une surface de 10 x 10 cm² et d'une épaisseur de 5 mm) qui servait pour l'identification des particules chargées, et donc à la réjection des rayons gamma et des neutrons. En effet, la probabilité que des gamma ou des neutrons interagissent à la fois avec ce scintillateur plastique et le détecteur NaI(Tl) est négligeable. Ce scintillateur plastique était aussi utilisé pour les mesures de temps de vol, car la résolution temporelle de ce type de scintillateur est meilleure que celle d'un scintillateur NaI(Tl). Il sera appelé TT (Trigger Telescope).

Ce couple TT-NaI pouvait être placé à différentes positions angulaires par rapport au faisceau. L'angle solide de ce détecteur de fragments chargés, placé à 2,20m du centre de la cible d'eau est de 0,41 msr.



figure III-4 : le télescope de détection de fragments chargés placé dans le plan horizontal du faisceau et constitué de deux scintillateurs. Le premier (vertical à gauche) est un scintillateur plastique et le deuxième (tube métallique horizontal) est un scintillateur inorganique NaI(Tl).

(3) L'électronique d'acquisition

Le principe de l'électronique d'acquisition repose sur une chaîne de modules électroniques NIM pour la mise en forme des signaux analogiques et logiques, et un système d'acquisition (DAQ) qui a été développé au GANIL avec le standard VME.

Le schéma de principe de l'électronique d'acquisition est représenté figure III-5.

Le signal du détecteur de particules chargées sert de déclenchement (trigger) à l'acquisition. Le temps de vol est mesuré à partir du signal de coïncidence des deux détecteurs ST1 et ST2 et le Trigger Télescope (TT) (voir figure 1). Le signal fourni par le scintillateur permet de déterminer l'énergie déposée par la particule dans le détecteur.

Le signal issu de chaque scintillateur ST1 et ST2 est envoyé tout d'abord dans un discriminateur, puis dans une porte « ET/OU » qui permet de détecter les événements de coïncidence dans ces deux scintillateurs. Le signal résultant est retardé de plusieurs dizaines de nanosecondes afin de servir de « STOP » à un convertisseur temps-amplitude (TAC) pour la mesure de temps de vol. On remarquera que le signal de « START » est déclenché lors de la détection d'un fragment chargé alors que le « STOP » est déclenché à l'entrée du dispositif, lors de la sortie du faisceau du tube à vide. Ce

système permet de limiter le nombre d'évènements enregistrés et de ne déclencher que lorsqu'une particule est détectée.

Le signal logique fourni par le discriminateur du TT est utilisé comme signal de « START » du TAC, mais sert aussi de porte d'intégration (appelée « gate ») pour l'ADC.

L'ADC (marque CAEN modèle V785) effectue la conversion « analogique-numérique » du signal issu du TT, le signal fourni par le TAC (mesure de temps de vol) et le signal du NaI(Tl).

Il est à noter que le signal sortant de chaque discriminateur est aussi envoyé dans une échelle (« scaler ») comptant le nombre de coups sur chaque détecteur et permettant d'évaluer le temps mort de l'acquisition sur chacun des détecteurs.

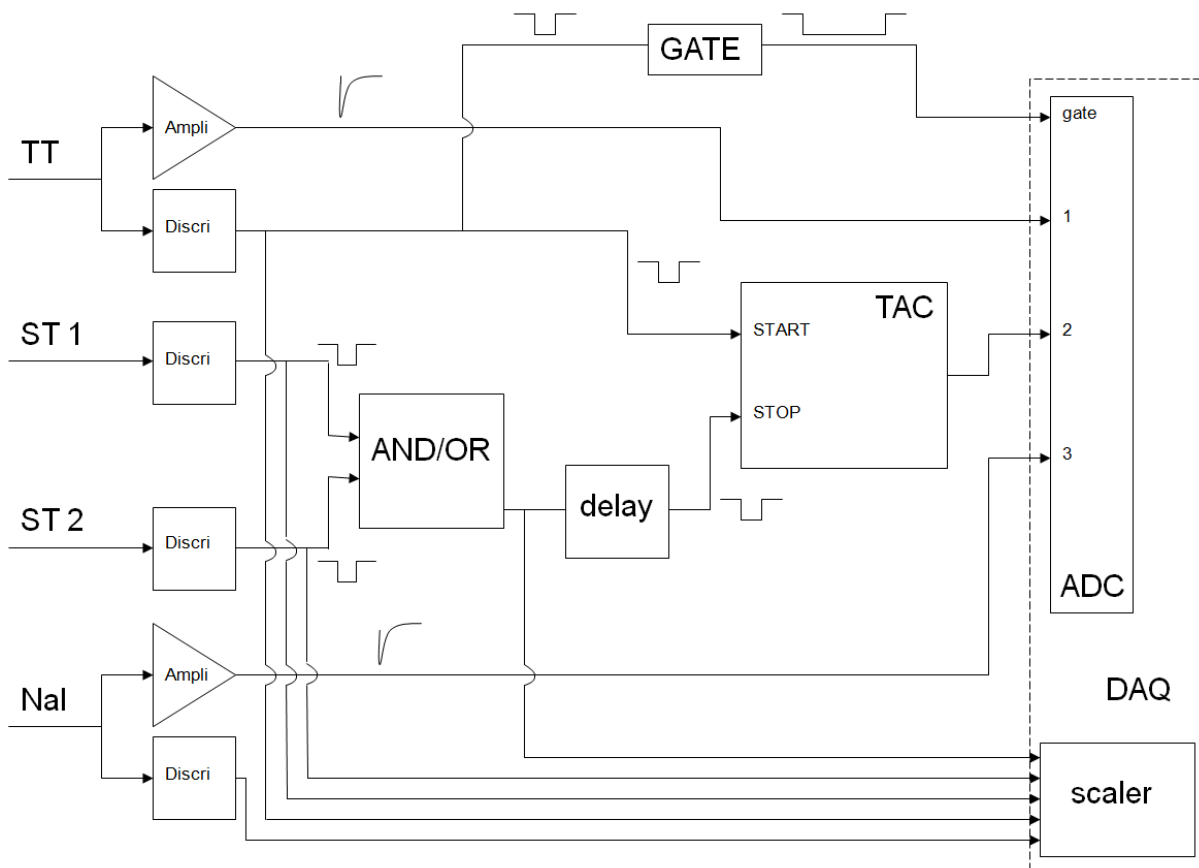


figure III-5 : schéma de l'électronique d'acquisition utilisée au GSI. Le signal du Scintillateur Trigger 1 ou 2 sert de trigger à l'acquisition

III.B.2.ii) Dispositif utilisé au GANIL

Une autre campagne de prise de données a été effectuée au Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL) à basse énergie (95 MeV/u).

Le dispositif de détection était, comme au GSI, composé d'un système d'étiquetage temporel des ions incidents et d'un détecteur de particules chargées.

Le détecteur de fragments chargés était constitué d'un scintillateur plastique ($10 \times 11 \text{ cm}^2$, épaisseur 9 mm). Ce scintillateur plastique était utilisé pour les mesures de temps de vol et pour la mesure en énergie des fragments secondaires générés.

Ce détecteur était placé à 125 cm de la cible suivant un angle de 22 degrés par rapport à l'axe du faisceau. L'angle solide de ce détecteur était de 0.68 msr.

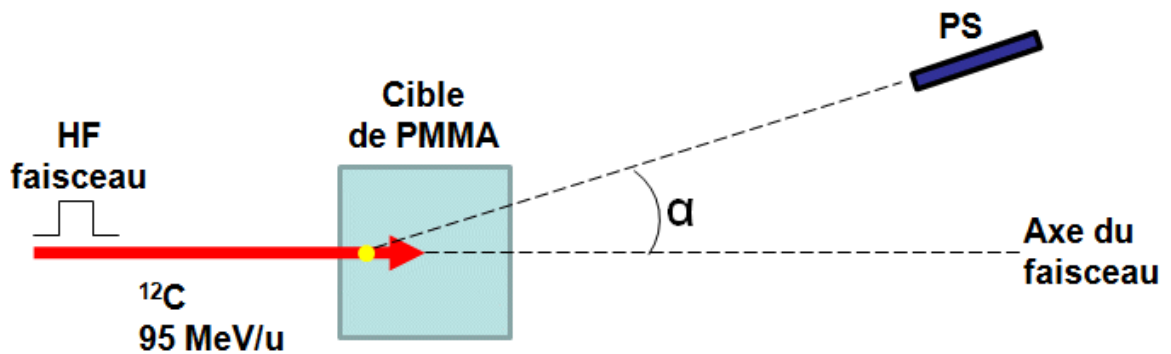


figure III-6 : Schéma du dispositif expérimental utilisé au GANIL (vu de dessus). Le faisceau d'ions carbone est pulsé. La HF du faisceau contrôle sa structure temporelle. Le faisceau pénètre la cible d'eau. Un scintillateur plastique épais dans la direction de détection, mais mince dans la direction transverse (PS) détecte ensuite les fragments chargés à un angle donné.

La cible est un cube de PolyMéthyle MétAcrylate (PMMA) de 5 cm de côté. À l'énergie utilisée (95 MeV/u), le faisceau primaire parcourt 22 mm dans cette cible.



figure III-7 : cible de PMMA (5x5x5 cm) en cours de positionnement devant la sortie du faisceau (disque argenté de la fenêtre du profileur à gaz en haut de l'image)

La principale différence entre ce dispositif expérimental et celui utilisé au GSI provient du fait qu'au GANIL, le faisceau est pulsé. Lors de nos prises de données, chaque impulsion durait 1 ns et était séparé de la suivante de 80 ns.

Avec cette structure, il est donc possible de synchroniser le système de détection sur le signal haute fréquence (HF) du faisceau. Le signal de START est toujours donné par le trigger du scintillateur plastique, mais cette fois, le signal de STOP est donné par la HF du faisceau.

III.B.2.iii) Dispositif de la 3^{ème} expérience issue de la littérature

Ce dispositif expérimental a été utilisé par K. Gunzert-Marx au GSI et les résultats ont été publiés par les auteurs en 2008 [3].

Lors de cette expérience, des mesures de taux de production de proton à différents angles (0°, 2°, 5°, 10°, 20° et 30°) ont été effectuées. L'énergie des ions carbone incidents était de 200 MeV/u.

La cible est une cible d'eau de 12,78 cm d'épaisseur. Il s'agit de 3 bouteilles rectangulaires (11,9 x 20 cm²) à paroi peu épaisses (0,42 cm) et accolées. Ces bouteilles sont constituées de polystyrène et sont remplies d'eau. Le faisceau traverse 3,84 cm d'eau à l'intérieur de chaque bouteille. La profondeur traversée "équivalent eau" d'une de ces bouteilles est de 4,26 cm.

À 200 MeV/u, les ions incidents parcourent 8,6 cm dans cette cible.

Le dispositif servant à détecter les fragments chargés est un télescope E- ΔE situé à 3,05 m du centre de la cible. Ce télescope peut se déplacer afin de couvrir des angles de 0° à 30° par rapport à l'axe du faisceau. L'énergie déposée ΔE est mesurée grâce à un scintillateur plastique BC400 (Saint Gobain) de 9 mm d'épaisseur. La détection des événements en coïncidence sur ce plastique et le scintillateur BaF2 permet de supprimer les événements induits par les neutrons dans le BaF2.

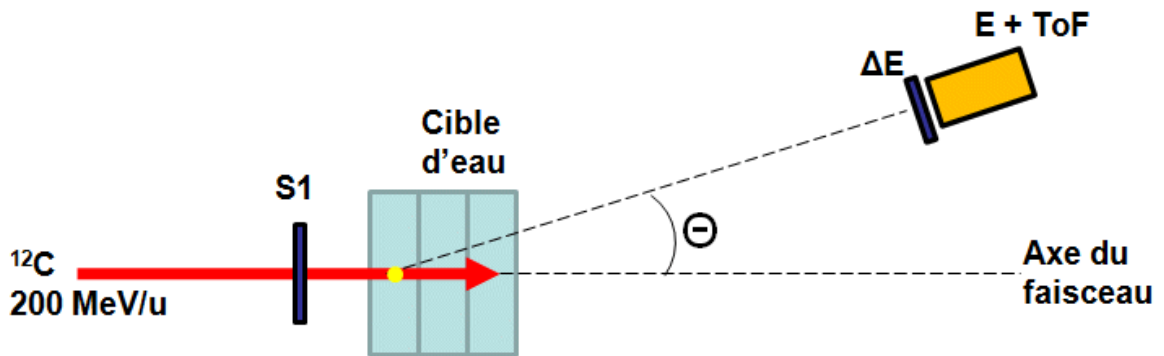


figure III-8 Schéma du dispositif expérimental utilisé par K. Gunzert-Marx au GSI (vue de dessus). Un télescope E- ΔE composé d'un scintillateur plastique fin (BC400) et d'un scintillateur inorganique BaF2 et situé à 3,05m d'une cible d'eau détecte les fragments secondaires chargés en provenance de la cible. Ce télescope peut varier sa position entre 0° et 30° par rapport à l'axe du faisceau.

L'énergie totale des fragments secondaires est mesurée dans un cristal scintillateur BaF2 de 14 cm d'épaisseur (les protons γ sont arrêtés jusqu'à une énergie de 240 MeV). Le cristal BaF2 est hexagonal avec un rayon inscrit de 4,5 cm.

III.B.3) Dispositifs de détection de fragments chargés en mode coïncidence

Ce dispositif est presque identique pour chacune des deux expériences réalisées en mars et juillet 2010.

Nous avons utilisé deux détecteurs de fragments chargés disposés de part et d'autre de l'axe du faisceau. Dans les deux expériences, le dispositif de détection était composé de cristaux scintillateurs en Fluorure de Baryum (BaF2) de 9 cm de diamètre et 15 cm de profondeur.

Ces deux prises de données ont été effectuées pour une énergie de faisceau de 73 MeV/u.

Lors de la première expérience (Mars 2010), chaque détecteur de fragments chargés est composé d'une plaque mince de plastique scintillant (appelé Scintillateur Trigger – ST) placée devant le cristal de BaF2. L'angle entre un détecteur et l'axe du faisceau était de 30° . Pour des raisons d'encombrement de l'aire expérimentale, le premier détecteur était positionné à 96 cm de la cible et le deuxième à 169 cm. Chacun de ces deux détecteurs se trouvait dans le plan horizontal contenant

le faisceau et la cible. Cette cible était composée de fines plaques de PMMA accolées afin de faire varier l'épaisseur de 500 microns à quelques centimètres.

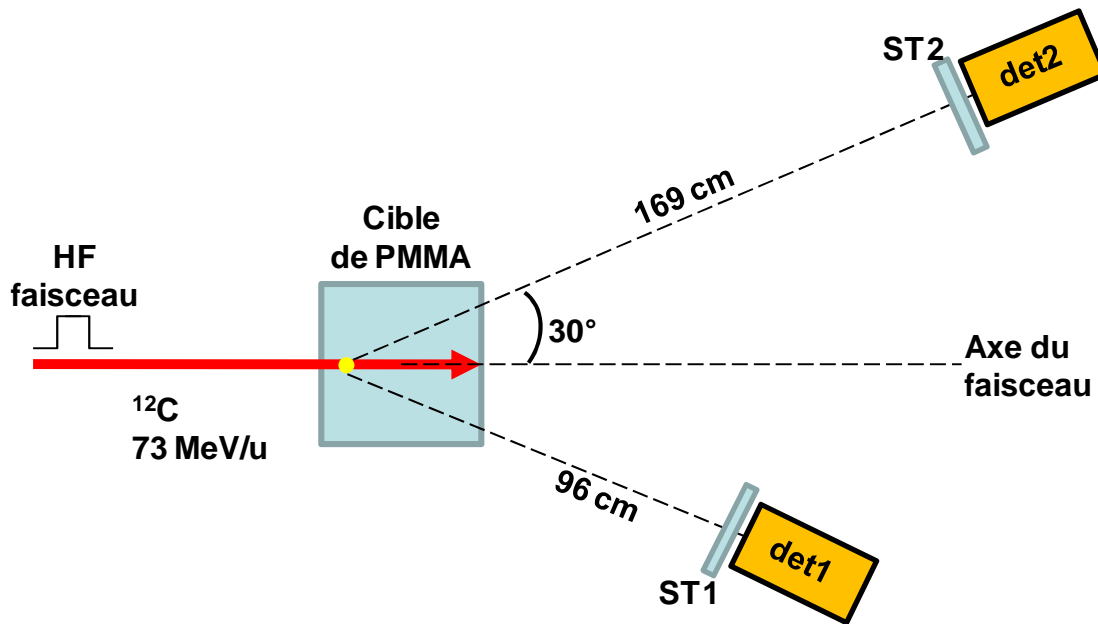


figure III-9 : Dispositif expérimental de détection de coïncidences vu de dessus. Le faisceau d'ions carbone 13 est pulsé. La HF du faisceau contrôle sa structure temporelle. Le faisceau interagit avec la cible de PMMA d'épaisseur variable. Deux scintillateurs en BaF2 disposés à 30° de part et d'autre de l'axe du faisceau détectent les fragments chargés secondaires produits

Les différentes cibles réalisées avaient une épaisseur de 0,5mm, 1,5mm, 3mm, 5mm, 6mm, 8mm, 10mm et 15mm.

La figure ci-dessous donne le schéma de l'électronique utilisée.

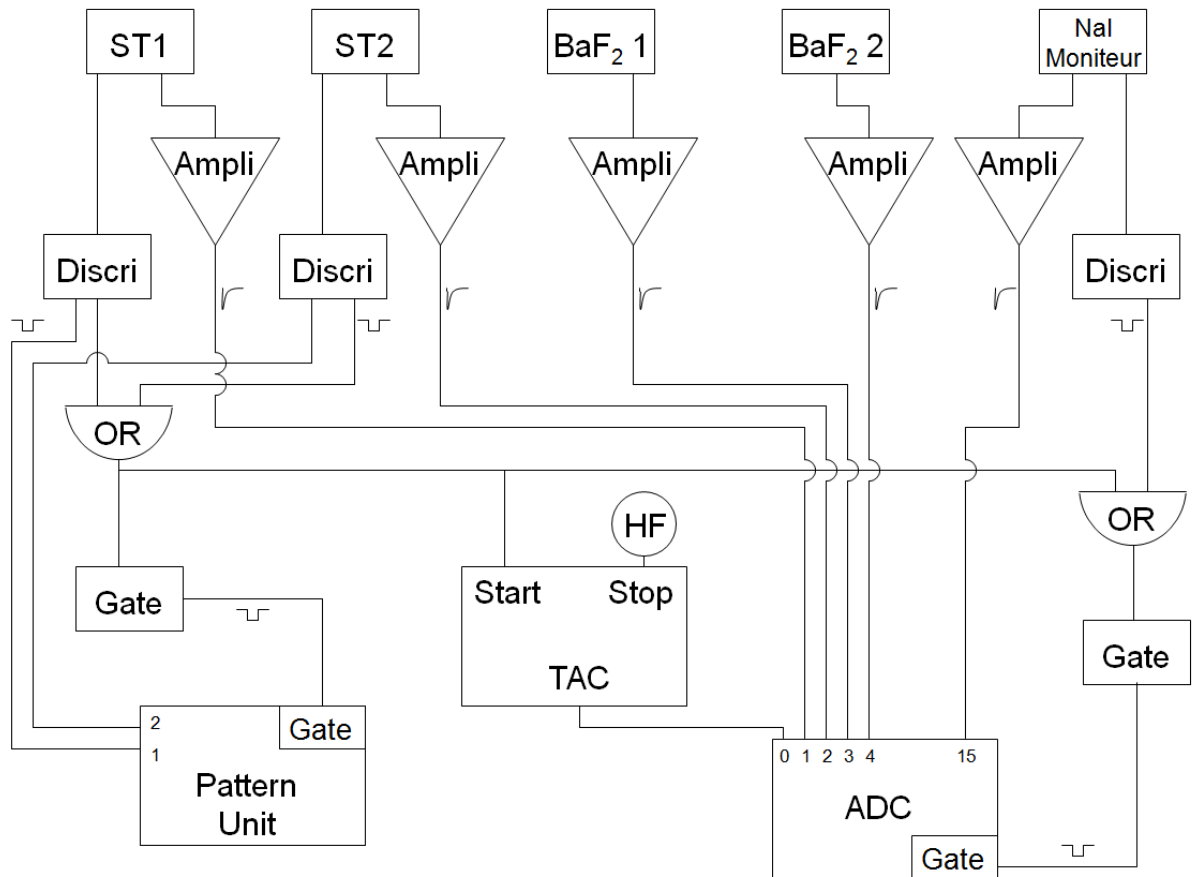


figure III-10 : Schéma de l'électronique d'acquisition utilisée durant la campagne de données de Mars 2010

Ce sont les deux scintillateurs trigger plastiques qui détectent les fragments chargés en coïncidence. Ce montage permet de poser un veto sur la détection de rayons gamma ou de neutrons.

Sitôt qu'un fragment interagit avec l'un des deux Scintillateurs Trigger plastique (dont l'efficacité de détection de particules chargées est proche de 1), le temps de vol du fragment et l'énergie déposée dans le cristal scintillant de BaF2 sont enregistrés. Une fenêtre en temps est alors ouverte afin d'enregistrer une éventuelle interaction avec l'autre détecteur.

Dans la deuxième expérience (Juillet 2010), les deux mêmes cristaux de BaF2 ont été utilisés pour détecter les fragments en coïncidence. Là encore, pour des raisons d'encombrement, ils ont été positionnés au dessus du plan horizontal contenant la sortie faisceau et la cible. L'un des deux détecteurs était positionné 50,8 cm au dessus du plan horizontal et à 117,5 cm du centre de la cible. L'autre, quant à lui, était positionné à 34,1cm au dessus du plan horizontal et à 115,5 cm du centre de la cible.

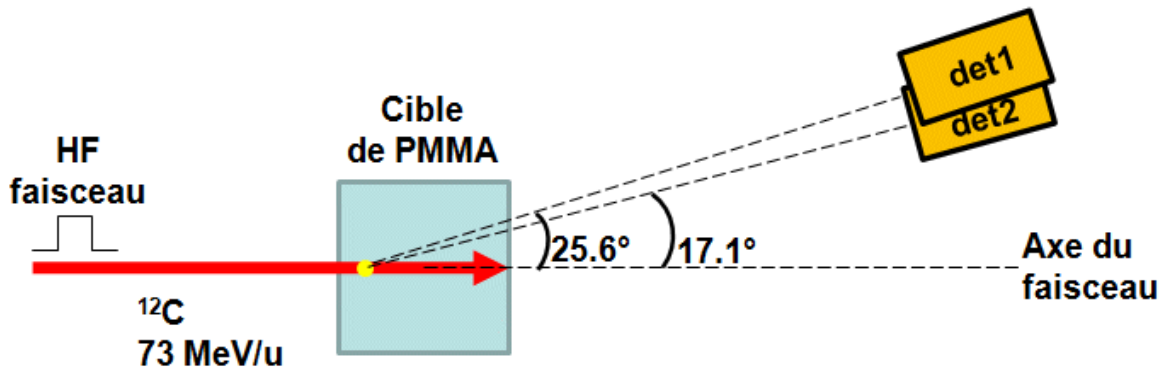


figure III-11 : Dispositif expérimental de détection de coïncidences vu de côté. Cette fois-ci, les deux scintillateurs en BaF2 sont disposés au dessus du plan horizontal contenant la sortie du faisceau.

Le deuxième schéma ci-dessous montre le même dispositif vu de dessus. On peut ainsi constater que les deux détecteurs étaient disposés chacun à 20 degrés de l'axe du faisceau. La distance séparant un détecteur de l'autre est de 80 cm.

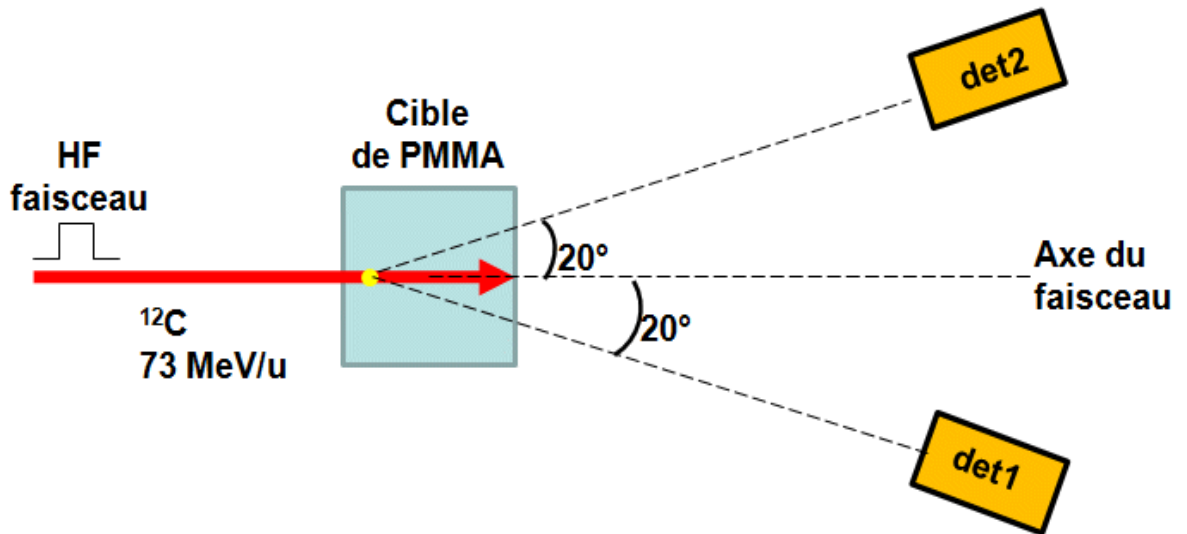


figure III-12 : Dispositif expérimental vu de dessus. Chaque scintillateur est disposé à 20° de part et d'autre de l'axe du faisceau.

Ici aussi, plusieurs cibles furent utilisées afin d'observer l'évolution du taux de coïncidence en fonction de leur épaisseur. Elles étaient, elles aussi, composées de fines tranches de PMMA accolées les unes aux autres. Les différentes cibles réalisées avaient une épaisseur comprise entre 0,5mm et 15mm.

Un autre point important concernant ces deux prises de données est le courant de faisceau utilisé.

Le courant moyen utilisé lors de l'expérience de Mars 2010 était de 0,37 nA (soit 30 ions par paquet en moyenne). À l'énergie du faisceau considérée (73 MeV/u), 8% des ions incidents fragmentent

dans la cible, soit une moyenne de 2,4 fragmentations par paquet. Il est donc possible de détecter la coïncidence entre deux fragments chargés issus de deux ions carbonés différents appartenant à un même paquet. Or, dans la perspective de reconstruction de vertex en mode "coïncidence" (c'est-à-dire en reconstruisant la trajectoire de deux fragments chargés issus d'un seul vertex), ce genre de coïncidence fortuite entre fragments issus de carbonés différents (donc de vertex différents) est à éviter absolument.

Afin de réduire la probabilité de telles coïncidences, l'intensité du courant de faisceau utilisée lors de la deuxième expérience de Juillet 2010 a été réduite à une moyenne de 0,09 nA (soit 0,4 fragmentation par paquet).

III.C) Mesures de fragments chargés

III.C.1) Simples

La première partie de cette section présente les résultats obtenus au GSI pour un faisceau de haute énergie (310 MeV/u). La deuxième présente les résultats de prises de données effectuées au GANIL à basse énergie (95 MeV/u). Enfin, dans la troisième partie, je compare les taux de détection de protons secondaires générés lors de l'interaction d'un faisceau d'énergie intermédiaire (200 MeV/u) avec une cible d'eau.

III.C.1.i) Résultats pour un faisceau à haute énergie.

Je rappelle que dans ce premier cas, au GSI, le faisceau possède une énergie de 310 MeV/u. Les mesures ont été effectuées à deux angles différents par rapport à l'axe du faisceau : 30° et 45°.

L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel ROOT.

La figure III-13 ci-dessous montre le diagramme "énergie-temps de vol" obtenu pour un positionnement du télescope de 30° par rapport à l'axe du faisceau primaire :

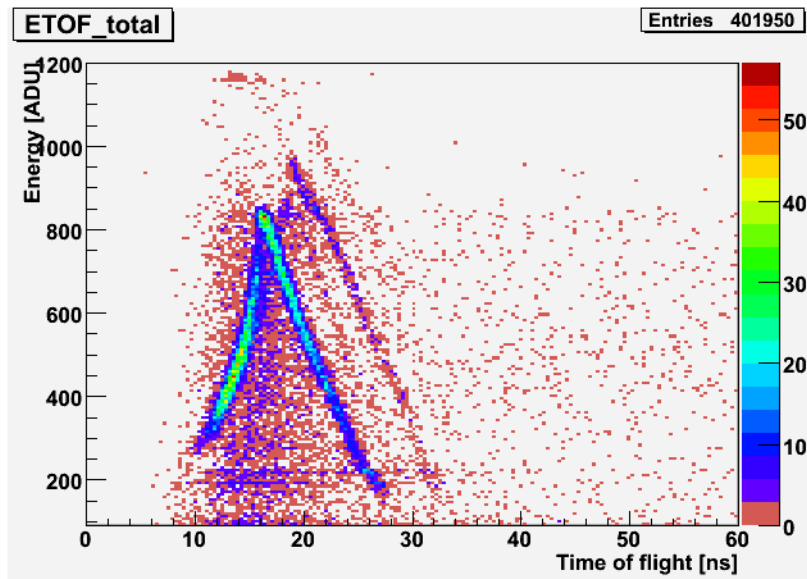


figure III-13 : Energie déposée dans le scintillateur NaI(Tl) en fonction du temps de vol pour une position à 30 ° par rapport à l'axe du faisceau. (distance d'observation : 2,20 m du centre de la cible). L'instant t=0 correspond à l'impact de l'ion primaire sur les détecteurs ST1 et ST2.

La courbe présente une forme en accent circonflexe. Elle se décompose en 2 parties.

La partie droite de la courbe (au-delà de 16 ns pour le signal dû aux protons) suit la relation entre l'énergie déposée d'une particule (E_{kin}) et le temps de vol (t) jusqu'au détecteur. Cette relation est le développement de l'équation 1 :

$$E_c = mc^2 \left(\frac{1}{\sqrt{1 - \frac{d^2}{c^2 t^2}}} - 1 \right)$$

où d est la distance entre le centre de la cible et le lieu de détection du fragment chargé (télescope : plastique-NaI), c la vitesse de la lumière et m la masse de la particule détectée.

Cette partie droite de la courbe correspond à des particules avec un temps de vol relativement long, donc une énergie cinétique relativement faible. Elles déposent toute leur énergie dans le cristal. On peut donc affirmer que pour ces particules, l'énergie déposée dans le scintillateur NaI(Tl) est égale à l'énergie cinétique qu'elles possédaient avant d'interagir avec le détecteur.

Mais au-delà d'une certaine énergie, les fragments traversent le scintillateur NaI(Tl).

À partir de ce point, plus l'énergie de la particule sera grande, moins elle déposera d'énergie, ce qui explique que la pente redescend lorsque l'on poursuit vers les temps de vol très courts (c'est-à-dire vers les énergies cinétiques très grandes).

Ce diagramme "énergie-temps de vol" peut donc être étalonné grâce au point de rebroussement de la distribution en accent circonflexe, qui correspond à l'énergie nécessaire pour que la particule parcoure exactement les 2 pouces du cristal de NaI.

J'ai simulé cette expérience à l'aide de GEANT4 et du logiciel SRIM [2]. Les deux outils donnent des résultats identiques au MeV près. Cette énergie maximale correspond à 123 MeV pour les protons, 180 MeV pour les deutons et 210 MeV pour les tritons.

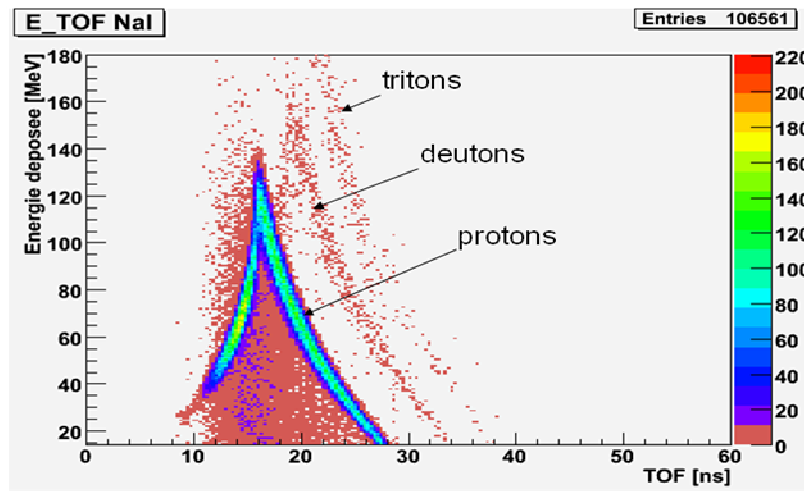


figure III-14 : Simulation de l'énergie déposée dans le scintillateur NaI(Tl) en fonction du temps de vol. Les conditions sont les mêmes que la figure III-13 ci-dessus. Le signal dû aux protons, deutons et tritons est clairement visible. Il est à noter que le signal situé en dessous de celui des protons (zone en rouge sur la figure) provient de fragments produits lors de réactions nucléaires subies par les particules chargées dans le détecteur.

Dans la simulation, la résolution en temps et en énergie est aussi prise en compte. La résolution temporelle est de 1 ns pour le Trigger Télescope plastique et la résolution en énergie du scintillateur NaI est de 8% (valeur ajustée pour tenir compte au mieux de la largeur de la distribution en accent circonflexe).

Après sélection de la portion du diagramme correspondant à l'espèce à étudier (ici, les protons) et prise en compte de l'efficacité du détecteur et du temps mort du système d'acquisition, il est possible de calculer le taux de production à l'angle donné.

Les taux mesurés sont les suivants :

Angle	30°	45°
Taux expérimental ($^{12}\text{C}/\text{msr} (\times 10^{-3})$)	$0,160 \pm 0,004$	$0,077 \pm 0,004$
Taux simulé (Binary Cascade) ($^{12}\text{C}/\text{msr} (\times 10^{-3})$)	$0,284 \pm 0,026$	$0,114 \pm 0,016$

Taux simulé (QMD) ($^{12}\text{C}/\text{msr} \times 10^{-3}$)	$0,372 \pm 0,030$	$0,121 \pm 0,017$
--	-------------------	-------------------

Tableau III-1 : Taux de production de protons mesurés (GSI) et simulés lors de l'irradiation d'une cible d'eau par un faisceau de ^{12}C de 310 MeV/u pour deux angles différents (30° et 45°).

Ils sont en assez bon accord avec les taux de production angulaire simulés :

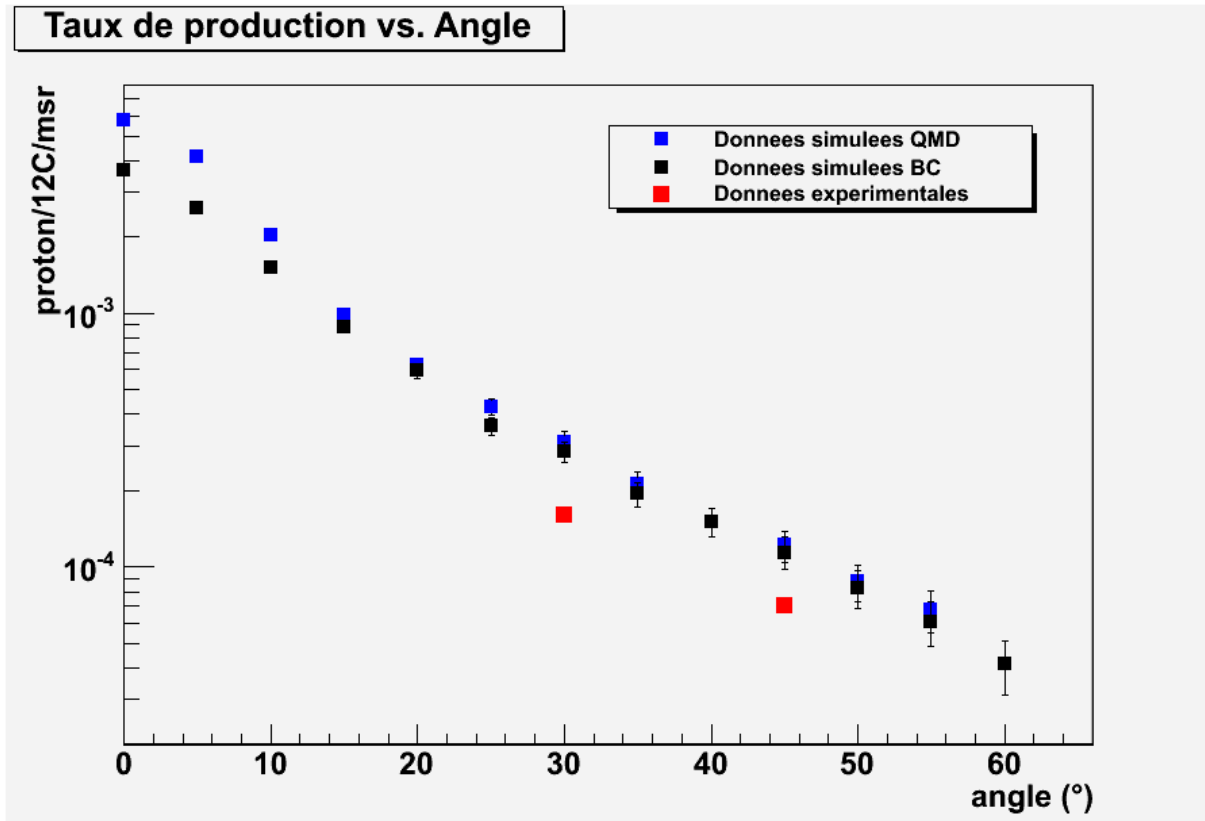


figure III-15 : taux de détection mesuré et simulé des protons secondaires en fonction de l'angle de détection, lors de l'irradiation d'une cible d'eau par un faisceau d'ions carbone de 310 MeV/u. Les simulations ont été effectuées avec la version 9.1 de Geant4 et le modèle de cascade binaire (sans Fermi Break-up) en noir et avec le modèle QMD en bleu. Les barres d'erreur sont statistiques.

III.C.1.ii) Résultats pour un faisceau à basse énergie.

Sur la figure III-16 est présenté le diagramme énergie-temps de vol d'une prise de données réalisée au GANIL.

Une fois encore, on peut observer les trois vagues successives de fragments chargés arrivant sur le détecteur. La première (la plus à gauche) correspond aux protons, la suivante aux deutons et enfin la dernière aux tritons. En bas du diagramme, aux temps de vol courts (~4 ns), on peut observer le signal généré par les gammas interagissant dans le détecteur.

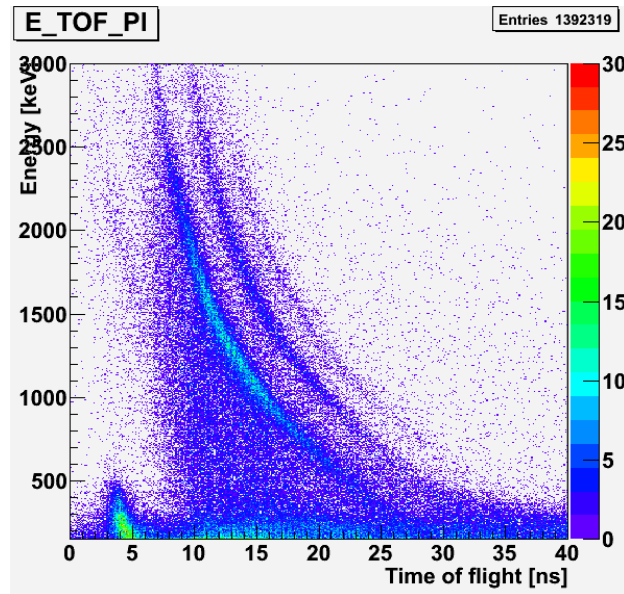


figure III-16 : Energie déposée dans le scintillateur plastique en fonction du temps de vol, pour une position du détecteur à 22° par rapport à l'axe du faisceau. La distance entre le détecteur et le centre de la cible est de 1,25 m. Les ions carbone incident ont une énergie de 95 MeV/u. Le pic de signal en bas et à gauche du diagramme correspond aux gamma prompts issus des processus de fragmentation nucléaire dans la cible et arrivant les premiers sur le détecteur. Les trois hyperboles correspondent au signal des trois espèces : protons, neutrons et tritons.

Le signal situé en dessous des trois zones hyperboliques correspond à des réactions nucléaires dans le scintillateur.

En sélectionnant sur le diagramme ci-dessus la zone correspondant aux protons émis par la cible, on peut alors obtenir un taux de comptage auquel on confrontera les simulations.

Le diagramme suivant donne le taux de production moyen de protons (données corrigées du temps mort des détecteurs) pour chacune des 19 prises de données :

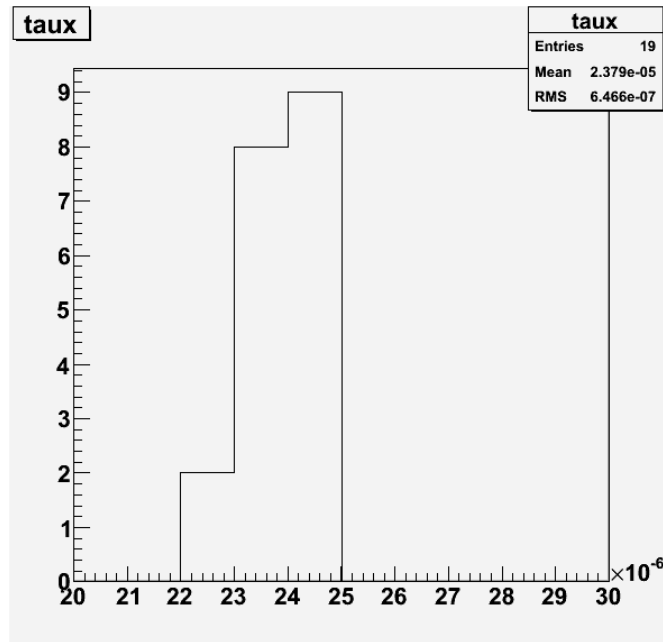


figure III-17 : histogramme du taux de détection (par ion incident et par msr) de protons secondaires créés par fragmentation d'ions carbone de 95 MeV/u dans une cible de PMMA de 5cm de profondeur.

Le taux moyen est ici de $2.38 \cdot 10^{-5} \pm 6.5 \cdot 10^{-7}$ protons/ $^{12}\text{C}/\text{msr}$

Cette expérience a ensuite été simulée avec GEANT4 en utilisant le modèle de Binary cascade. La position, la composition, la géométrie et l'angle des détecteurs et de la cible ont été reproduits fidèlement. La figure 13 présente le diagramme « énergie-temps de vol » pour cette simulation.

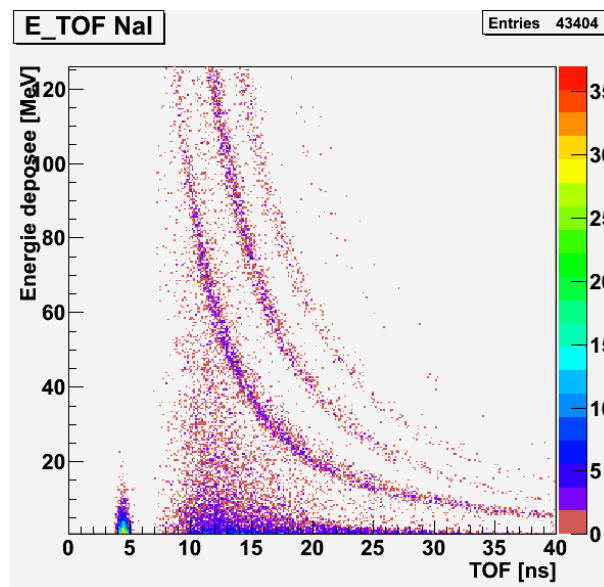


figure III-18 : Simulation de l'énergie déposée dans le scintillateur plastique en fonction du temps de vol. On retrouve le signal de chaque particule : gammas, neutrons, protons, deutons et tritons.

Après sélection de la branche d'hyperbole correspondant aux protons secondaires émis lors de l'interaction du faisceau avec la cible, la valeur calculée du taux de détection de protons simulés vaut :

$$\underline{2.51 \cdot 10^{-5} \pm 6.0 \cdot 10^{-7} \text{ protons}/^{12}\text{C/msr.}}$$

La comparaison entre le taux de production de protons expérimental et simulé montre une différence inférieure à 6%, ce qui permet d'envisager l'utilisation du modèle choisi dans ces conditions.

L'énergie du faisceau est ici de 95 MeV/u. En condition d'hadronthérapie, cela correspond à des irradiations de tumeurs peu profondes, mais on peut aussi considérer que pour toute irradiation dont l'énergie est supérieure à 95 MeV/u, cette expérience permet d'observer les 22 derniers millimètres du parcours des ions incidents. Or, ces derniers millimètres de parcours sont justement les plus importants dans l'optique d'un contrôle en ligne du parcours des ions dans le patient.

III.C.1.iii) Résultats pour un faisceau à énergie intermédiaire.

Dans l'expérience de K. Gunzert-Marx, l'énergie cinétique des fragments est calculée à partir de mesures de temps de vol. Le signal de START provient d'un scintillateur plastique fin de 1 mm d'épaisseur placé en amont de la cible qui compte les ions incidents et le STOP provient du détecteur BaF2.

La figure 15 présente l'énergie déposée dans le scintillateur BaF2 en fonction du temps de vol.

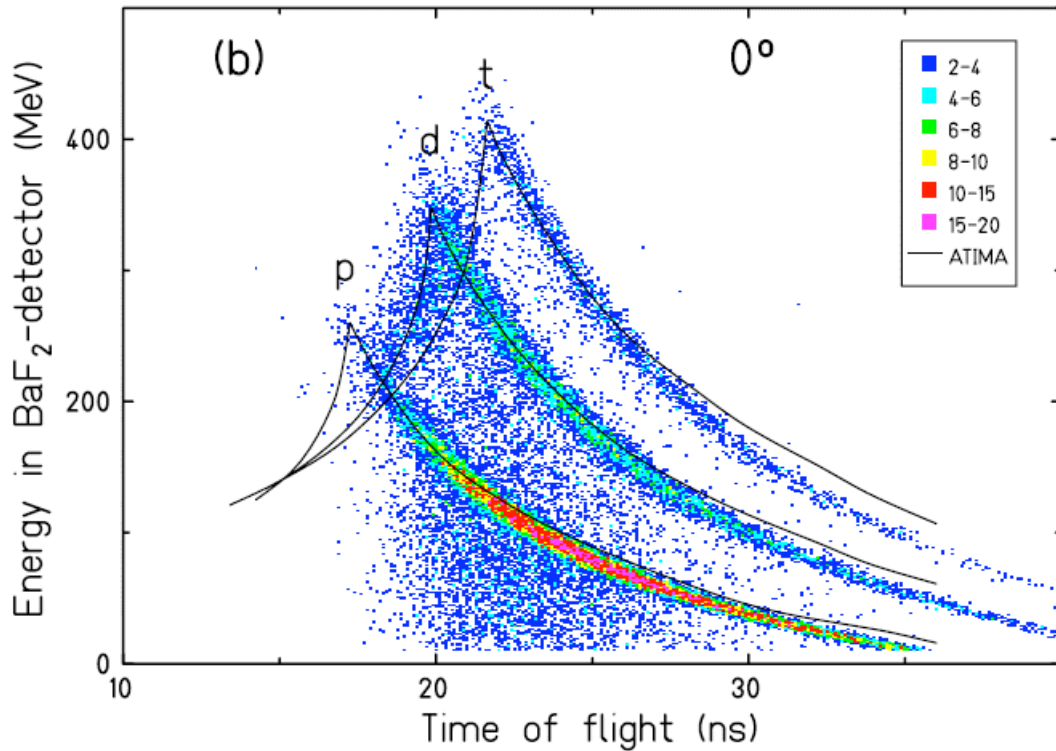


figure III-19 : Energie déposée dans le scintillateur BaF₂ en fonction du temps de vol (distance d'observation : 3,05 m du centre de la cible) [3]

Ces prises de données ont conduit à la mesure du taux de détection de protons à différents angles. Ces données sont corrigées des effets de temps mort des détecteurs.

J'ai donc simulé le dispositif décrit ci-dessus et réalisé un comptage de toutes les particules arrivant sur le détecteur simulé pour différents angles entre 0 et 35°. En divisant le nombre de protons détectés par le nombre d'ions incidents et par l'angle solide du détecteur (0,68 msr), j'ai obtenu un diagramme directement comparable avec les données expérimentales.

La figure ci-dessous donne les taux de protons mesurés ainsi que les résultats de deux simulations que j'ai effectuées. Dans la première, le modèle de Binary Cascade a été choisi. Dans l'autre, c'est le modèle QMD qui a été utilisé.

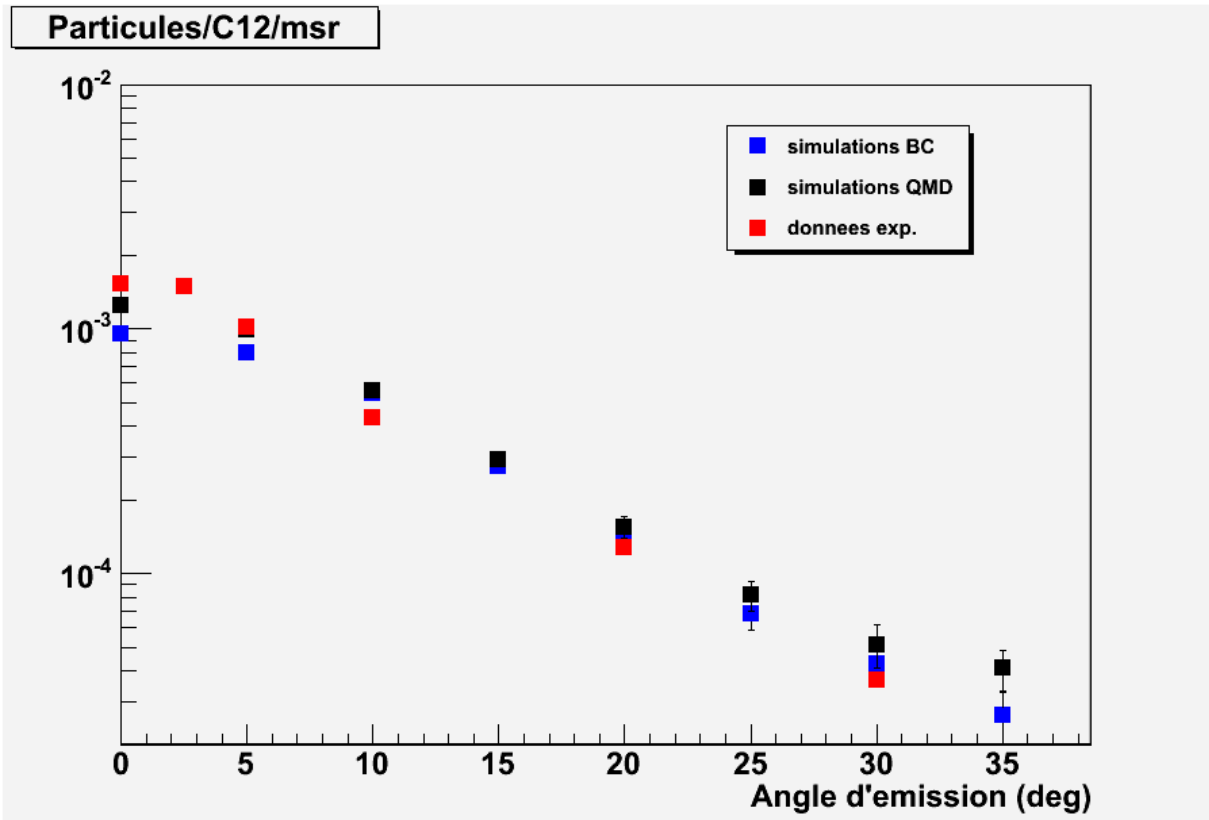


figure III-20 : taux de production de protons mesurés par K. Günzert-Marx et al. et simulés (par ion incident et par msr) en fonction de l'angle de détection pour un faisceau de ^{12}C de 200 MeV/u dans une cible d'eau. Les simulations Geant4 ont été effectuées avec la version 9.1. Les points noirs donnent les résultats obtenus en utilisant le modèle QMD. Les points bleus ont été obtenus avec le modèle de cascade binaire.

Dans les conditions de l'expérience telle que décrite ci-dessus, les résultats de la simulation sont en bon accord avec les données mesurées, excepté dans le cas des petits angles ($0^\circ < \Theta < 10^\circ$). L'écart maximal est obtenu pour $\Theta=0$, où les simulations effectuées avec le *package* « binary cascade » sous-estime de 37% le taux mesuré. Le modèle QMD ne sous-estime le taux de protons à petit angle que de 15% mais diverge des résultats expérimentaux à partir de 30° . Ces deux modèles gardent une bonne prédictibilité entre 5° et 30° .

Au-delà de 10° , l'accord entre résultats expérimentaux et données simulées est suffisant pour valider l'utilisation du *package* « binary cascade » dans l'étude de faisabilité de la technique de contrôle du parcours des ions par détection de particules chargées.

III.C.2) Coïncidences

Dans cette partie seront présentés les résultats obtenus lors de deux campagnes de prises de données, chacune réalisée au GANIL pendant les mois de mars et de juillet 2010.

Ces deux prises de données ont été prévues pour étudier l'influence des fragmentations issues des particules chargées primaires et secondaires sur l'évolution du taux de coïncidences de ces fragments

chargés dans le détecteur. Pour cela, nous avons mesuré ce taux de coïncidences en fonction de l'épaisseur de la cible traversée.

En effet, tant que l'épaisseur de la cible reste petite par rapport au parcours des ions primaires, on peut considérer que les fragmentations qui se produisent dans la cible sont produites uniquement par les ions primaires du faisceau incident. Mais lorsque l'épaisseur de la cible augmente, la contribution des fragments secondaires n'est plus négligeable. Une composante quadratique s'ajoute alors à la courbe d'évolution du taux de coïncidences. Enfin, lorsque l'épaisseur de la cible est trop importante, les fragments perdent alors toute leur énergie dans la cible. On doit alors observer une chute du taux de coïncidences détectées.

III.C.2.i) Résultats Mars 2010

A l'issue de la première expérience (Mars 2010), il n'a, malheureusement, pas été possible de séparer le signal issu de chaque type de fragment. Les diagrammes "énergie-temps de vol" couramment utilisés lors des précédentes expériences ne montraient, cette fois-ci, aucune structure permettant d'isoler les différentes espèces en présence. Un problème dans la chaîne d'acquisition a été supposé sans que nous ayons pu isoler son origine, même après l'avoir remontée dans notre laboratoire. Ceci illustre la difficulté d'obtenir des données en un temps très limité (typiquement 8 heures de faisceau pilote, précédé de courtes périodes de faisceau auxiliaire). Néanmoins, en nous appuyant sur les résultats des précédentes expériences, nous pouvons travailler sur les taux de toutes les particules chargées confondues.

La figure ci-après donne l'évolution du taux de coïncidence des fragments chargés par rapport à l'épaisseur de la cible. Ces mesures sont corrigées du temps mort de l'acquisition.

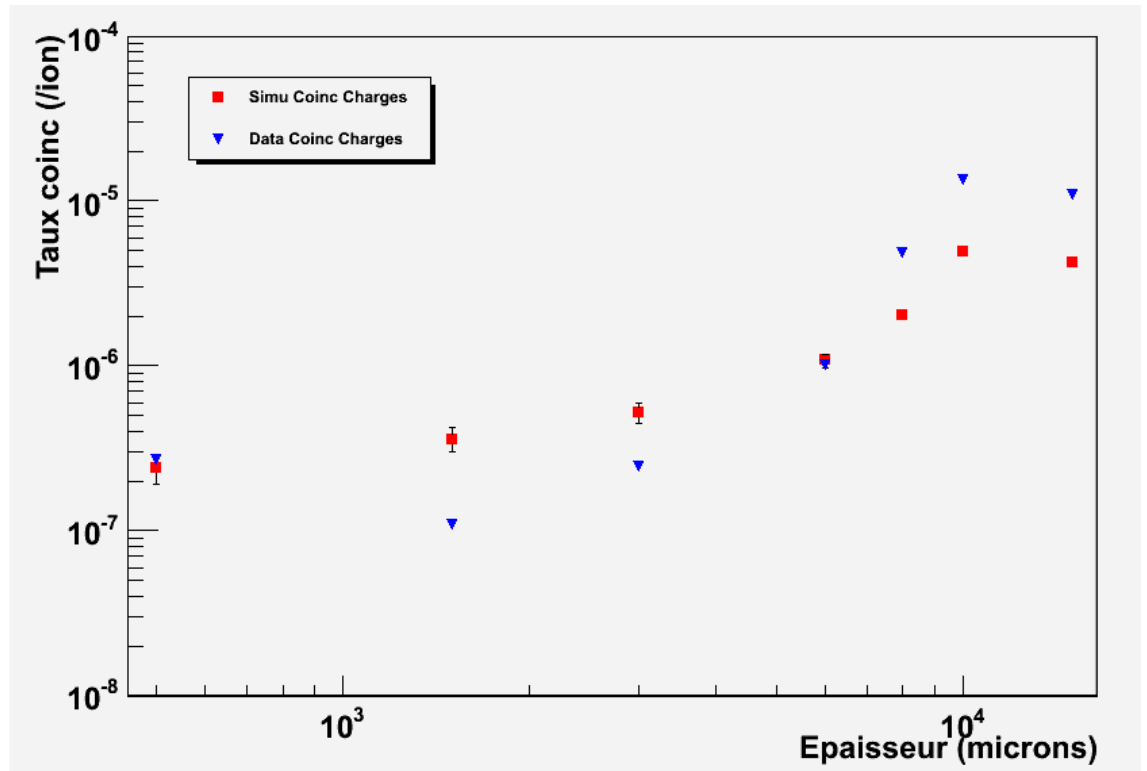


figure III-21 : Evolution du taux de coïncidence de particules secondaires chargées en fonction de l'épaisseur de la cible. Les détecteurs sont placés à 30° de part et d'autre du faisceau à 96 et 169 cm de la cible respectivement. Le courant du faisceau pour chaque cible varie entre 0,13 et 0,89 nA. Son énergie est de 73 MeV/u. La structure en temps est de 1 paquet d'ions tous les 80 ns et la fenêtre temporelle utilisée pour identifier des coïncidences dans les données expérimentales et simulées est de 60 ns.

Les simulations auxquelles sont comparés les taux expérimentaux ont été faites afin de prendre en compte la structure temporelle du faisceau. En effet, l'outil de simulation GEANT4 place son origine des temps à la création de chaque particule primaire. Le temps ne s'écoule qu'entre la création de cette particule primaire et l'arrêt du dernier fragment simulé. Puis le temps est remis à zéro avant qu'une nouvelle particule primaire ne soit créée. Lors d'un dépouillement simple des données, tout se passe comme si tous les ions primaires avaient tous été lancés en même temps. Il n'y a pas de structure temporelle à l'échelle d'une acquisition entière (typiquement quelques minutes lors de l'expérience).

Le dépouillement de mes simulations GEANT4 s'effectue donc en deux étapes : d'abord, une première partie calcule le nombre d'ions carbone par paquet, donne à chaque particule détectée un temps "absolu" en fonction du paquet dont elle provient et reclasse toutes ces particules par ordre chronologique. Une fois que cette structure temporelle macroscopique est mise en place, la deuxième partie de l'analyse passe en revue les particules détectées, ouvre une fenêtre en temps (identique à celle utilisée pendant les prises de données expérimentales) afin de chercher si une autre particule a interagi avec l'autre détecteur. Cette analyse permet de prendre en compte les

coïncidences fortuites dues à l'arrivée quasi-simultanée de fragments d'origine différente sur chacun des deux détecteurs.

III.C.2.ii) Résultats Juillet 2010

Lors de l'analyse des données issues de la 2^{ème} prise de donnée (Juillet 2010), les diagrammes "Energie-Temps de vol" montraient de nouveau les formes caractéristiques des différents fragments, ce qui permet de ne sélectionner que les coïncidences entre fragments chargés (voir figure ci-dessous).

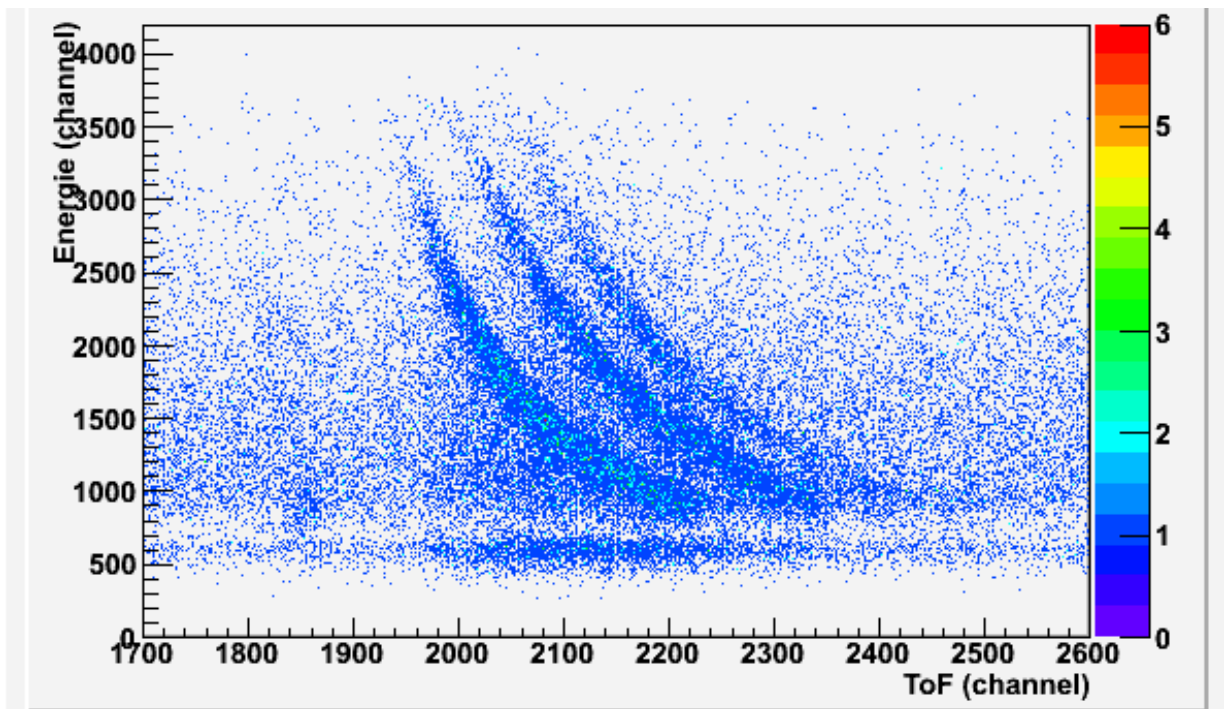


figure III-22 : Diagramme énergie-Temps de Vol obtenu pour l'une des acquisitions de la campagne de prise de donnée de Juillet 2010. On distingue, de gauche à droite, le signal caractéristique des protons, des deutons et des tritons.

Le diagramme figure 24 permet de valider les résultats obtenus dans la précédente expérience, en particulier ils montrent l'absence de composante photons dans cette distribution, et un relativement faible bruit de fond dû aux neutrons (continuum du TOF).

Toutefois, un problème de codage sur le TDC implique que des coïncidences entre fragments issus de deux paquets consécutifs ont pu être prises en compte. De ce fait, certaines coïncidences ont été enregistrées mais en dehors de la fenêtre ci-dessus. Ce phénomène de saturation implique qu'il n'est possible de calculer un taux de coïncidence que sur l'ensemble des particules ayant interagi avec les détecteurs, mais pas pour une espèce de fragment chargé en particulier.

La simulation à laquelle sont comparées les données expérimentales a été faite selon le même principe que pour l'expérience de Mars 2010, et prend en compte les coïncidences fortuites issues de deux carbones différents et celles issues de plusieurs paquets d'ions consécutifs.

La figure ci-dessous montre l'évolution des taux de coïncidence de fragments chargés en fonction de l'épaisseur de la cible de PMMA et la comparaison avec les données simulées.

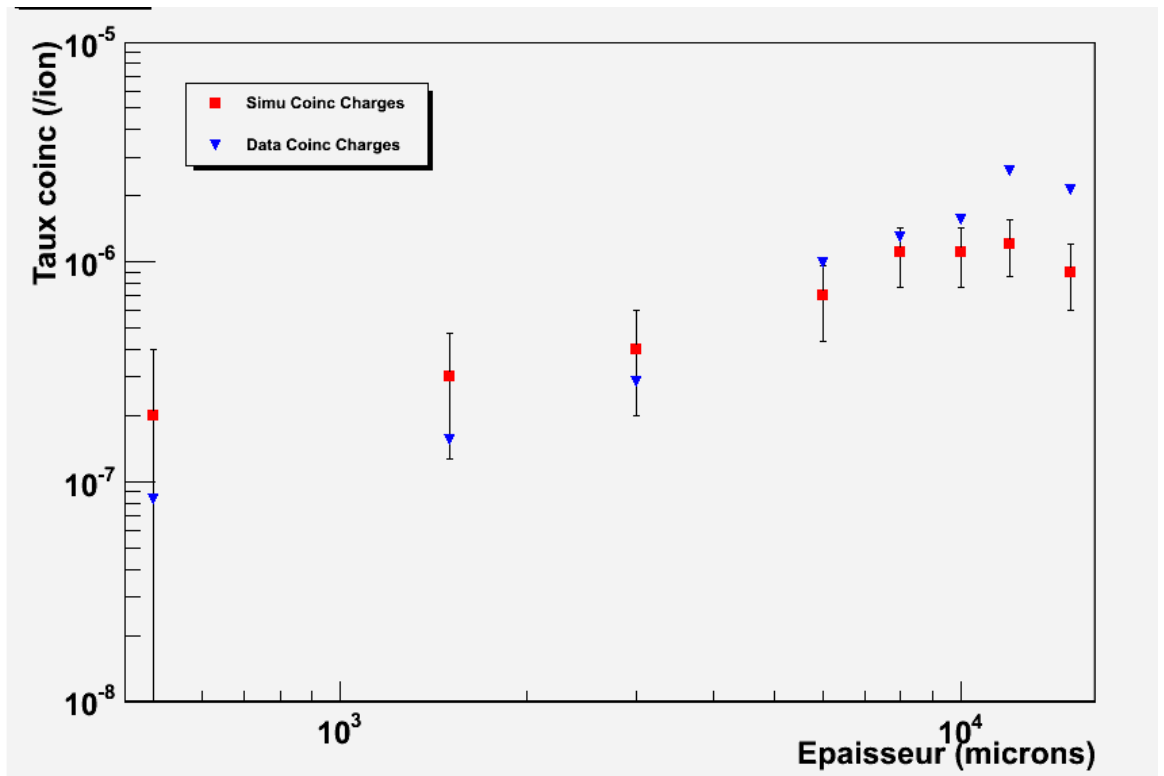


figure III-23 : Evolution du taux de coïncidence de particules secondaires chargées en fonction de l'épaisseur de la cible. Les détecteurs sont placés à 20° de part et d'autre du faisceau, à 117,5 et 115,5 cm de la cible. Le courant du faisceau d'ions ¹³C pour chaque cible varie entre 0,06 et 0,12 nA. Son énergie est encore de 73 MeV/u et la structure en temps est toujours de 1 paquet d'ions tous les 80 ns. La fenêtre temporelle utilisée pour chercher des coïncidences dans les données expérimentales et simulée est de 39 ns.

Par rapport aux données du mois de mars, on constate une importante diminution du taux de coïncidence pour les cibles épaisses. En effet, l'intensité moyenne du faisceau est passée de 0.4 nA en Mars à 0.08 nA en Juillet 2010, soit une moyenne, respectivement, de 33 ions par paquet et 6 ions par paquet.

Si l'intensité du faisceau est trop importante, alors plusieurs ions peuvent subir une réaction nucléaire dans un même paquet. Il n'est alors pas possible de savoir si les particules chargées détectées en coïncidence sont issues du même ion carbone ou si elles ont été produites à partir de deux ions différents issus du même paquet.

La figure III-24 présente, pour chaque épaisseur de cible, la fraction de coïncidence "vraies", calculée à partir des simulations ci-dessus.

Je définis la coïncidence "vraie" comme la coïncidence de particules chargées issues d'un même ion carbone. Cette condition est restrictive, puisque je ne considère pas comme "vraie" la coïncidence d'une particule chargée issue de l'ion primaire et d'une particule chargée issue de l'interaction d'un fragment secondaire avec la cible. Toutes deux doivent avoir été créées lors de l'interaction de l'ion primaire avec la cible.

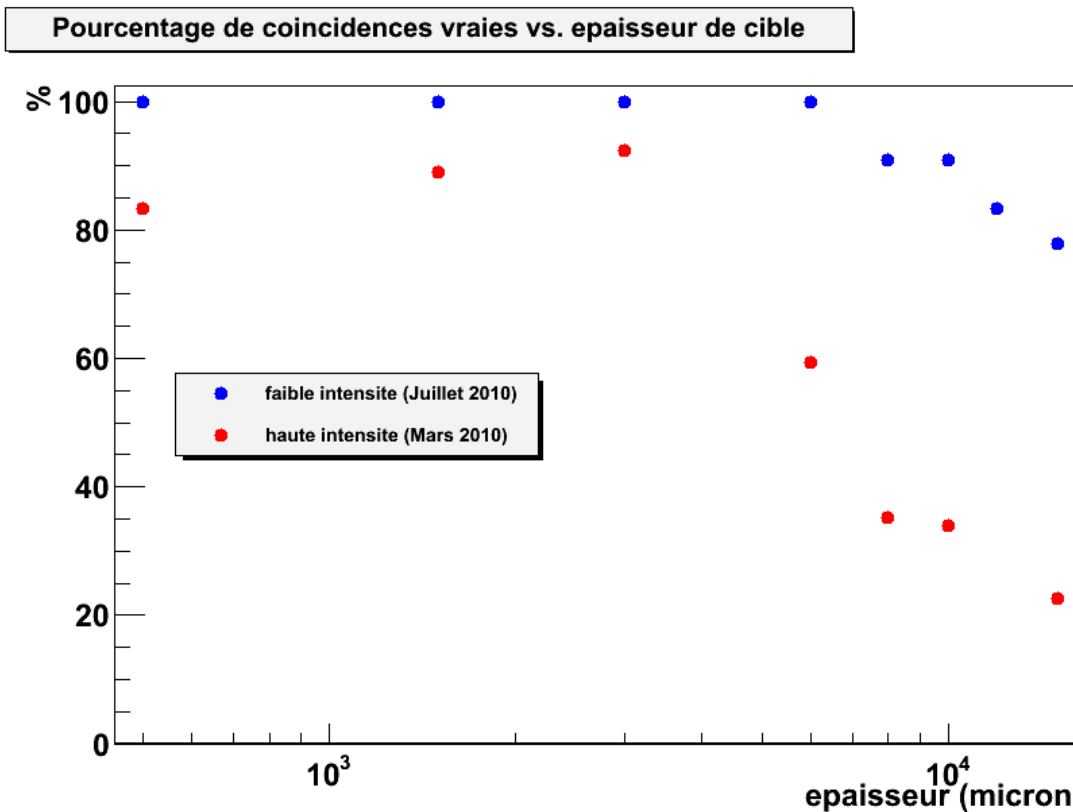


figure III-24 : évolution du pourcentage de coïncidences "vraies" (issues du même ion carbone incident) en fonction de l'épaisseur de la cible pour les deux prises de données (en rouge à une intensité moyenne de 0,4 nA et en bleu à une intensité moyennedu faisceau cinq fois plus faible)

On remarque deux régimes différents : les points expérimentaux correspondant aux cible plus petites que 6 mm et les points expérimentaux correspondant à des cibles plus épaisses.

Pour des épaisseurs de cible faible (inférieures à 6 mm) et une basse intensité (0,08 nA), le taux de coïncidences "vraies" est de 100%. Les cibles sont trop minces pour que de fragmentations secondaires aient lieu et il y a suffisamment peu d'ions par paquet pour que toutes les particules détectées en coïncidences soient issues du même ion carbone. En revanche, pour des intensités plus élevées (0,4 nA), 10 à 15% des coïncidences détectées mettent en jeu des particules chargées issues d'ions différents contenus dans un même paquet. Cette différence est dûe uniquement aux effets liés à l'intensité du faisceau.

Dans les cibles plus épaisses (supérieurs à 6 mm), l'effet des fragmentations secondaires deviennent sensibles. Cet effet est à l'origine de la chute de la fraction de coïncidences "vraies" dans l'expérience à faible intensité (points bleus). Cette épaisseur limite (cible de 6 mm) correspond, sur la figure III-23, à l'épaisseur où débute le changement de pente correspondant à la composante quadratique.

Pour l'expérience à plus haute intensité (points rouges), pour des cibles épaisses, les coïncidences "vraies" deviennent progressivement minoritaires. L'essentiel des coïncidences mettent en jeu des ions carbonés différents contenus dans un même paquet.

III.D) Conclusion

Dans ce chapitre, les prédictions de l'outil de simulation ont été comparées aux données expérimentales.

Des mesures de taux de production de protons ont été effectuées à différentes énergies (95, 200 et 310 MeV/u) et pour différents angles (compris entre 0° et 45°). Il apparaît que, dans une plage d'angle comprise entre 10° et 30°, les prédictions sont en bon accord avec les mesures. Cet accord est toutefois moins bon à haute énergie (surestimation du taux de production de protons de 70% à 310 MeV/u).

Les mesures de taux de coïncidence ont été beaucoup plus difficiles à obtenir. Malgré tout, on observe là encore un bon accord entre les mesures et les prédictions de l'outil de simulation.

A ce stade, les différences entre les simulations utilisant le modèle QMD ou le modèle Binary Cascade sont faibles. Ces deux modèles seront donc tous les deux testés dans le chapitre suivant consacré à l'étude de l'Imagerie par Reconstruction de Vertex (chapitre IV).

Bibliographie

- [1] D. Schardt, T. Elsasser, et D. Schulz-Ertner, "Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits," *REVIEWS OF MODERN PHYSICS Rev Mod Phys*, vol. 82, p. 383, 2010.
- [2] J. F. Ziegler, "SRIM-2003," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 219, p. 1027–1036, 2004.
- [3] K. Gunzert-Marx, H. Iwase, D. Schardt, et R. S. Simon, "Secondary beam fragments produced by 200 MeV u- 1 ¹²C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy," *New Journal of Physics*, vol. 10, p. 075003, 2008.

Chapitre IV Imagerie par reconstruction de Vertex

Dans ce travail, la problématique consiste à étudier la possibilité d'utiliser le phénomène de fragmentation nucléaire dans la cible et l'émission de fragments secondaires chargés pour le contrôle-qualité des traitements par hadronthérapie carbone.

Ce chapitre présente l'étude de simulations réalisées concernant la détection de ces fragments chargés et leur utilisation pour la reconstruction des vertex d'interaction dans l'optique du contrôle en ligne et en temps réel du traitement.

IV.A) Dispositif simulé et programme de reconstruction

Nous désignons par vertex les lieux d'émission de fragments chargés consécutifs à des collisions dans la cible. La disposition choisie pour la quasi-totalité des simulations dans ce chapitre est la même.

Le dispositif de détection est constitué de deux paires de plans en silicium de 10 cm de côté et 50 microns d'épaisseur. Chaque paire de plan de détection est placée de part et d'autre de l'axe du faisceau, sauf mention contraire, à une distance de 20 cm de l'entrée de la cible pour le premier plan et 25 cm pour le deuxième plan. La résolution spatiale des détecteurs correspond à la taille des pixels des détecteurs Mimosas 26 [163], c'est-à-dire 12 microns. En réalité une résolution bien meilleure peut être obtenue avec ces détecteurs (4 microns). Nous sommes sur une hypothèse peu optimiste. L'épaisseur a été choisie également en fonction des détecteurs amincis disponibles. L'amincissement est nécessaire pour limiter la diffusion angulaire multiple, qui sera le facteur limitant de la résolution spatiale associée au dispositif de détection. Avec un espacement de 5 cm entre chaque détecteur, la dispersion angulaire de protons de 100 MeV est de 2,64 mrad. La distance au point d'émission correspond à un compromis entre la nécessité de se placer le plus près possible pour augmenter la résolution spatiale (proportionnelle à cette distance), l'angle solide de détection et les contraintes d'encombrement autour du patient.

La cible, de composition, de forme et d'épaisseur variable, est située au centre du dispositif.

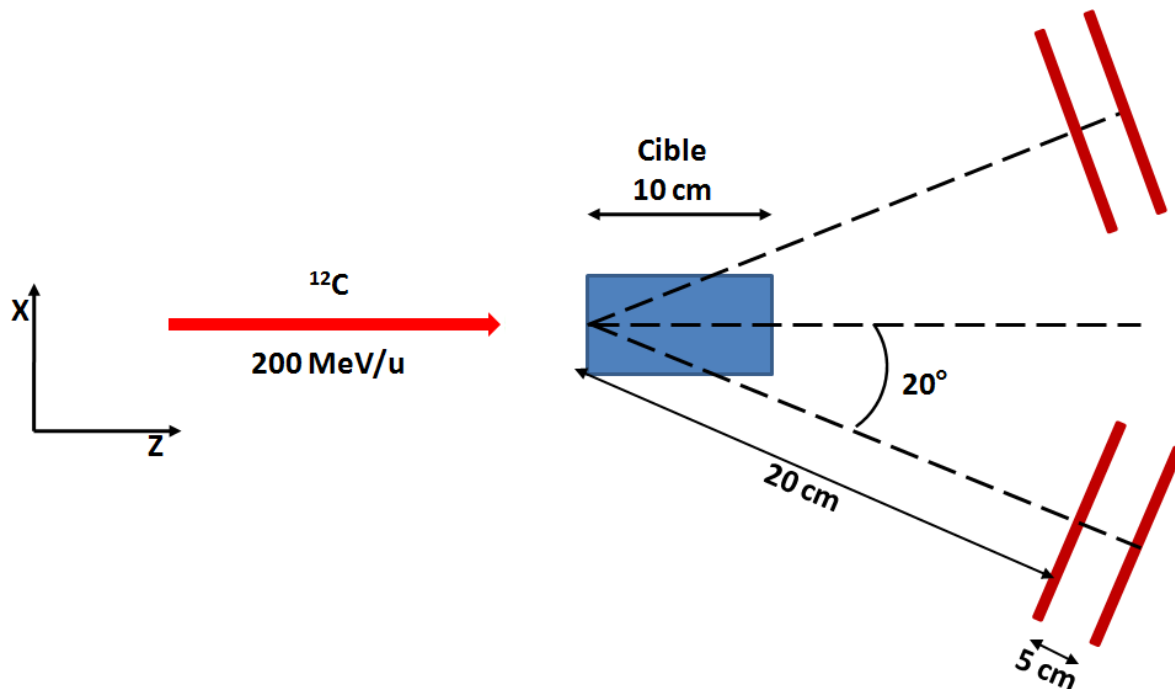


figure IV-1 : Dispositif utilisé lors de la simulation de l'irradiation d'un cylindre de PMMA de 10 cm de profondeur et de 6,8 cm de rayon par un faisceau d'ions carbone de 200 MeV/u. Deux paires de détecteurs plans en silicium (à droite sur la figure) sont placés dans le plan horizontal contenant l'axe du faisceau, de part et d'autre de cet axe et enregistrent la position d'interaction des fragments chargés qui sortent de la cible.

Au cours de l'irradiation par un faisceau d'ions carbone, les fragments qui émergent de la cible peuvent interagir avec les deux plans successifs. Le programme enregistre alors la position de l'interaction de ces fragments dans les deux plans de détection successifs.

Lors de l'analyse, les deux points d'interaction (dans le premier et dans le deuxième plan de détection) sont utilisés pour calculer une droite qui formera la trajectoire reconstruite de la particule incidente. Ici, aucun algorithme de recherche de trace n'est utilisé. Si le fragment secondaire a effectivement interagi avec chacun des deux plans de détection, les informations enregistrées dans la base de données seront telles que ces deux points pourront être associés sans ambiguïté à une unique trajectoire rectiligne reconstruite.

Lors des études expérimentales préliminaires (voir chapitre précédent), j'ai étudié deux méthodes de détection des fragments : le mode « simple » et le mode « coïncidence ». Le mode « simple » est en fait une coïncidence entre la trajectoire incidente et la trace reconstruite pour une seule particule émise, le mode « coïncidence » étant, lui aussi, une coïncidence, mais entre deux particules émises, sans nécessité d'utiliser l'information sur la trajectoire incidente. La reconstruction de la position des vertex d'interaction dépendra de la méthode employée.

En mode simple, la position du vertex d'interaction est calculée à l'intersection entre la trajectoire reconstruite du fragment détecté et la direction de l'ion incident. Expérimentalement, la position de cet ion incident est donnée par un hodoscope de faisceau situé en amont de la cible. Nous supposons dans les simulations effectuées que la trajectoire du faisceau reste parallèle à l'axe du dispositif et que l'hodoscope n'induit pas de diffusion. Dans ces simulations, tous les ions primaires ont la même trajectoire d'entrée.

À cause des phénomènes de diffusion multiple que subissent ces deux particules dans la cible et dans les plans de détection, les droites reconstruites à partir de l'hodoscope de faisceau et de ces plans de détection ne se croisent pas. La position du vertex reconstruit est donc calculée au milieu du plus court segment séparant les deux droites reconstruites.

La longueur de ce segment sert alors de véto. Elle permet de ne reconstruire un vertex que si la trajectoire reconstruite de l'ion incident s'approche suffisamment de la trajectoire reconstruite du fragment détecté. Ce seuil permet d'exclure les vertex reconstruits avec un fragment nucléaire qui a subi une diffusion trop importante dans la cible, ou si ce fragment a été généré trop loin de la ligne primaire des ions carbonés incidents, lors d'une interaction secondaire.

Ce seuil est caractéristique de la technique de reconstruction que j'utilise ici (intersection de deux droites directrices dans l'espace). Je discuterai plus loin de l'influence de cette distance maximum entre les deux droites de reconstruction sur la statistique de comptage et le contraste de cette méthode.

Bien entendu, d'autres méthodes de reconstructions plus complexes sont utilisables [164], [165]. J'ai opté, dans cette étude, pour l'algorithme le plus simple. Cet algorithme donne une estimation de la position de chaque vertex rapidement et pourrait être utilisé en temps réel lors de futures prises de données sur faisceau.

En mode coïncidence, les vertex ne sont reconstruits que lorsque deux fragments issus du même évènement interagissent dans chacune des deux paires de plans. On dispose alors de nouveau de deux trajectoires, chacune issue d'une paire de plan de détection. Le même algorithme de reconstruction de vertex sera appliqué à ces deux trajectoires. Cette méthode était la méthode choisie initialement, car elle n'implique pas nécessairement l'utilisation de l'hodoscope. En effet, il implique une forte contrainte expérimentale, avec l'insertion de matière en amont du patient, et la nécessité d'un comptage rapide et précis en termes de localisation spatiale et de résolution temporelle.

IV.B) Distribution de vertex générés

La totalité des vertex générés dans la cible par l'outil de simulation peuvent être séparés en deux groupes distincts. Ceux créés lors de l'interaction du faisceau primaire avec les noyaux de la cible (vertex primaires) et ceux issus des réactions nucléaires induites par les fragments secondaires chargés ou neutres.

La figure IV-2 ci-dessous montre la différence entre les distributions spatiales des vertex primaires et secondaires produits par l'interaction d'un faisceau d'ions carbone de 200 MeV/u dans une cible cylindrique de PMMA de 10 cm de profondeur et 6,8 cm de rayon (ce rayon a été choisi afin que tous les fragments détectés sortent de la face arrière du cylindre).

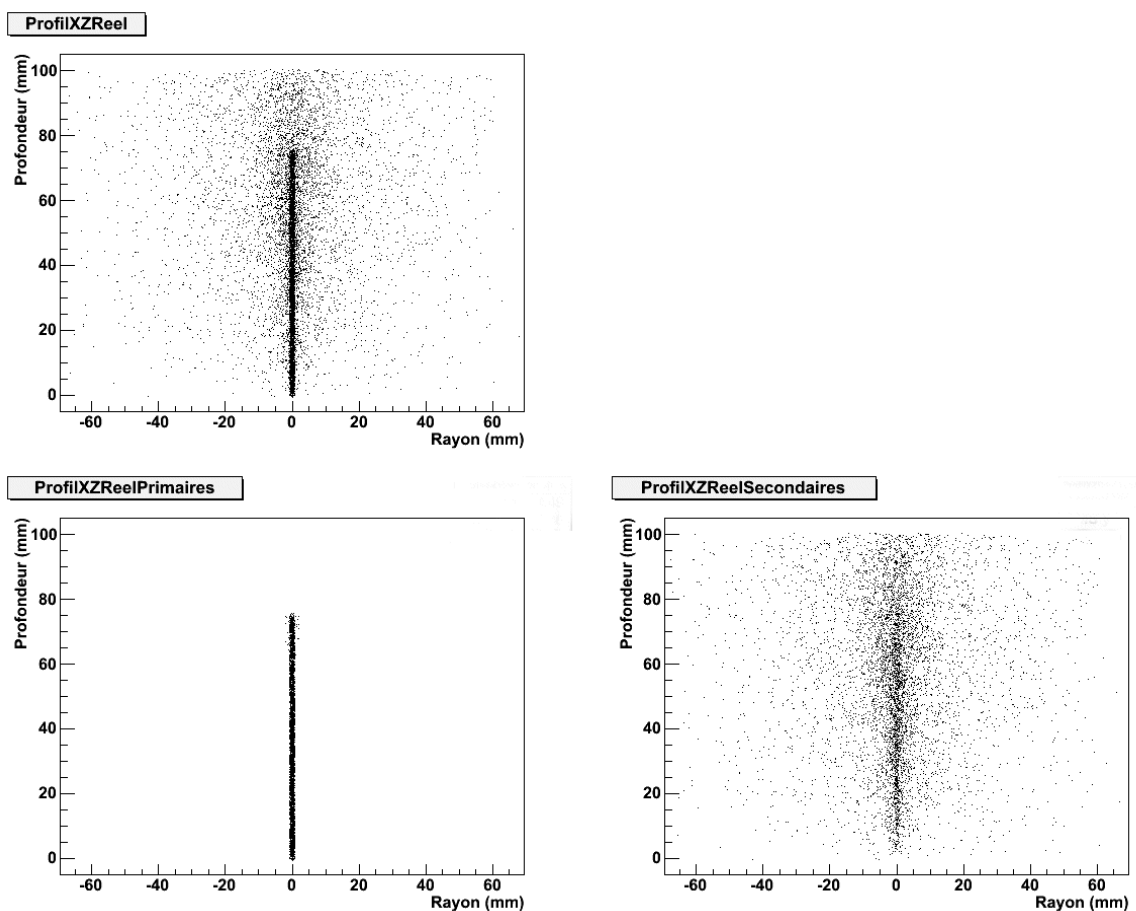


figure IV-2 : Distribution spatiale des vertex dans une cible cylindrique de PMMA vue de dessus (le faisceau d'ions primaire entre dans la cible par le bas des figures). La figure du dessus montre la totalité des vertex générés dans la cible par les ions carbone de 200 MeV/u. Cette distribution de points peut se séparer en deux catégories : les vertex créés par l'interaction des ions primaires avec la cible (en bas à gauche) et les vertex créés par l'interaction des fragments secondaires (en bas à droite)

En raison des propriétés balistiques du faisceau (voir chapitre I section I.D.2), les vertex primaires se concentrent tout au long de la ligne du faisceau incident. En effet, ces vertex sont produits par les ions primaires. Les facteurs limitant leur distribution spatiale seront donc : le parcours des ions dans

la matière et la diffusion latérale du faisceau primaire. Ces vertex sont ceux qui donnent une information pertinente sur la position du faisceau et éventuellement son parcours.

Les vertex secondaires sont, quant à eux, répartis suivant une distribution spatiale beaucoup plus large. À cause de la cinématique des réactions de fragmentation, l'angle d'émission des fragments est bien plus important que la dispersion latérale du faisceau primaire [166],[167]. De plus les fragments légers (protons ou particules alpha par exemple), ont un parcours plus important que les ions carbone à vitesse égale. Cela explique que l'on retrouve ces vertex bien plus loin de la ligne de faisceau.

La figure IV-3 montre l'évolution du nombre de vertex créés dans la cible en fonction de sa profondeur.

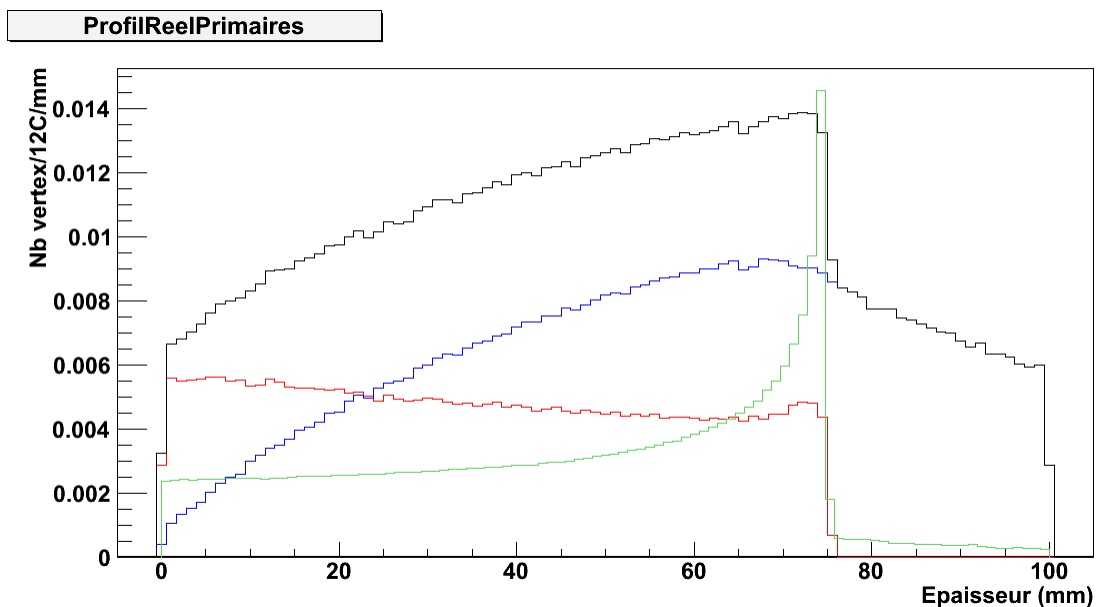


figure IV-3 Taux de production de vertex d'interaction dans une cible cylindrique de PMMA (densité : $1,19 \text{ g.cm}^{-3}$) de 10 cm d'épaisseur en fonction de la profondeur dans cette cible, pour un faisceau incident d'ions ^{12}C de 200 MeV/u incident. Cette production totale (courbe noire) est la somme des contributions des vertex primaires (courbe rouge) et des vertex secondaires (courbe bleue). Ce taux est mesuré en nombre de vertex créés par ion primaire et par tranche de un millimètre. La courbe verte donne la distribution longitudinale de la dose dans la cible.

La quantité de vertex produits dans la cible provient, là encore, soit de la fragmentation des ions primaires dans la cible (courbe rouge), soit des réactions secondaires induites par les fragments chargés ou neutres (courbe bleue). La chute brutale de production de vertex d'interaction correspond à la distance d'arrêt des ions primaires (75 mm dans une cible de PMMA de 10 cm de profondeur et de densité $1,19 \text{ g.cm}^{-3}$). Au-delà, toutes les réactions nucléaires sont provoquées par les fragments légers créés en majorité dans le parcours des ions primaires.

IV.C) Distribution de vertex reconstruits

À cause de la perte d'énergie de ces fragments dans la cible, une fraction seulement parviendra à sortir de la matière afin d'être détectée. À cause aussi de l'angle solide fini des détecteurs plans situés en aval de la cible, tous les vertex d'interaction ne pourront pas être reconstruits.

IV.C.1) Distributions 2D

La figure IV-4 permet de faire la comparaison entre la position reconstruite des vertex en mode « simple » et la position réelle de ces vertex reconstruits.

La distribution tridimensionnelle de ces vertex reconstruits est restreinte autour de l'axe du faisceau primaire. Cet effet est négligeable dans le cas des vertex primaires mais pas pour la distribution des vertex secondaires. Ceci est dû au procédé de reconstruction. En effet, comme la position du vertex est calculée au milieu du segment le plus court rejoignant la trajectoire supposée du fragment et celle de l'ion primaire, la position reconstruite des vertex secondaires sera donc toujours plus proche de l'axe du faisceau par rapport à leur position réelle.

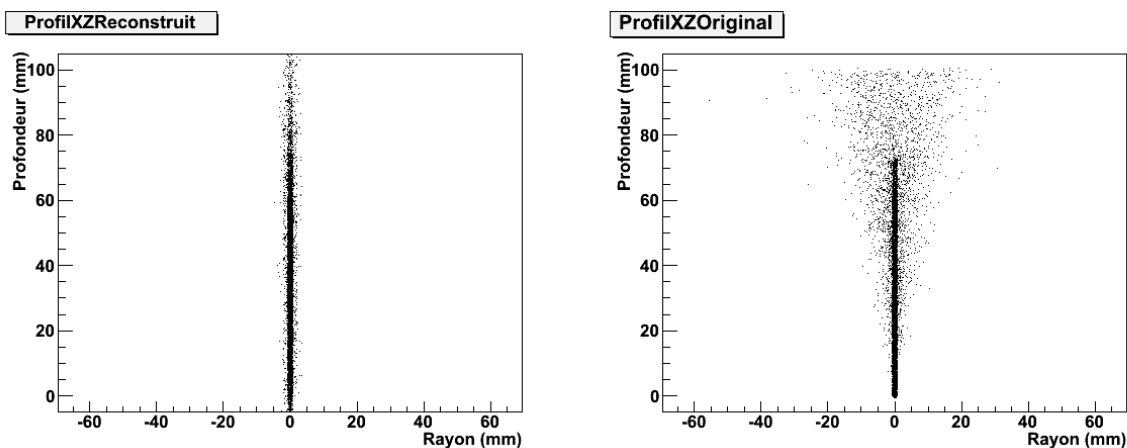


figure IV-4 : Comparaison entre la position reconstruite des vertex d'interaction (à gauche) et la position réelle de ces vertex (à droite) en mode simple, pour un faisceau primaire d'ions ^{12}C de 200 MeV/u dans une cible de 10cm de PMMA. La distance maximale autorisée entre la trajectoire de l'ion incident et celle du fragment détecté est de 10 mm. La distribution des vertex primaires est bien reproduite. La distribution des vertex secondaires est, quand à elle, compressée le long de la trajectoire du faisceau primaire.

La figure IV-5 montre la distribution des vertex reconstruits avec le mode « coïncidence » comparée à la véritable position de ces vertex dans la cible. La différence entre distribution reconstruite et distribution originale peut paraître plus faible mais il y a une plus grande imprécision sur la position latérale des vertex dans la partie proximale de la cible.

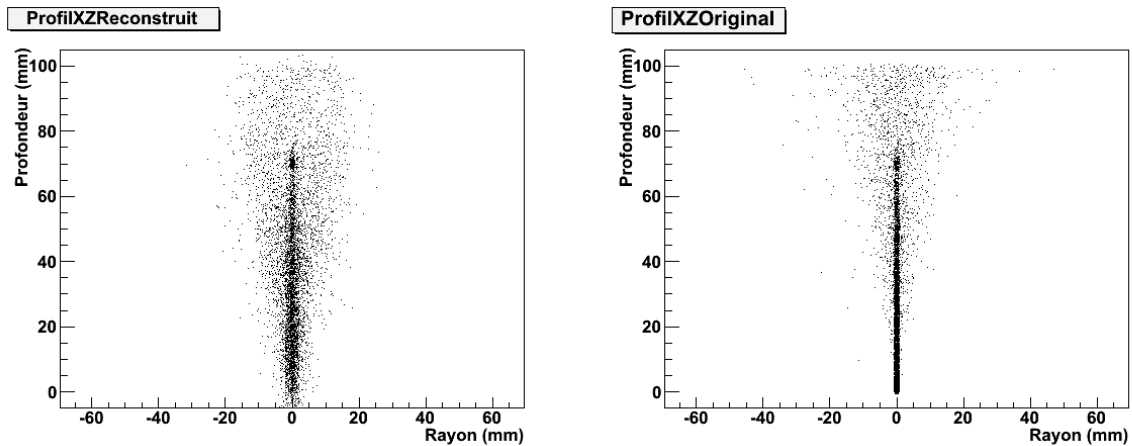


figure IV-5 : Comparaison entre la position reconstruite des vertex d'interaction (à gauche) et la position réelle de ces vertex dans la cible (à droite) en mode coïncidence.

Il convient maintenant d'établir des critères permettant d'évaluer l'efficacité de ces deux méthodes.

IV.C.2) Distributions longitudinales

IV.C.2.i) Comparaison entre les modes "simple" et "coïncidence"

Afin de déterminer lequel de ces deux modes est le plus pertinent à utiliser dans l'optique du monitoring d'un faisceau en hadronthérapie, j'ai comparé le taux de vertex reconstruits pour chaque méthode avec le taux de vertex produits dans la cible.

Dans la figure IV-6 ci-dessous, l'échelle verticale est logarithmique afin de pouvoir comparer les statistiques de comptage des deux méthodes de reconstruction.

Le trait plein en noir donne l'évolution du nombre total de vertex dans la cible (indépendamment de toute reconstruction) en fonction de sa profondeur. On observe encore, malgré l'échelle logarithmique, la chute de production des vertex d'interaction à la fin du parcours des ions primaires ainsi que la queue de fragmentation issue des particules secondaires interagissant aussi avec la cible dans sa partie distale.

ProfilReel

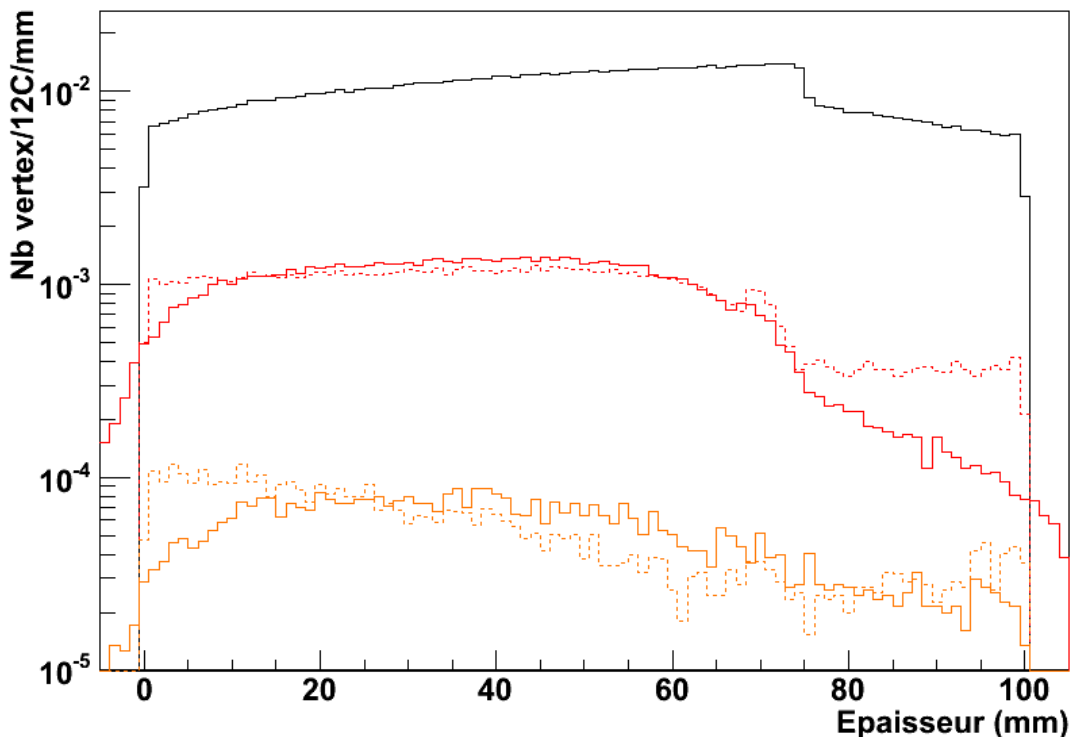


figure IV-6 : Vertex simulés (en noir) et reconstruits (en rouge et orange) lors de l'interaction d'un faisceau de ^{12}C de 200 MeV/u avec une cible cylindrique de PMMA de 10 cm d'épaisseur. La courbe noire montre l'évolution du taux de vertex générés dans la cible en fonction de la profondeur de cette cible. Ce taux est donné en nombre de vertex par ion incident et par millimètre. La courbe rouge montre le taux de vertex reconstruits en mode « simple » et la courbe orange donne le taux de vertex reconstruit en mode « coïncidence ». Les distributions de vertex simulés « réels » correspondant sont représentées en pointillés.

La courbe pleine rouge montre le taux de vertex reconstruits en mode simple et la courbe pleine orange le taux de vertex reconstruits en mode coïncidence.

Pour chacun de ces modes, deux courbes ont été tracées. La courbe en trait plein donne la position des vertex reconstruits par mon algorithme. La courbe en pointillés donne la position réelle de ces vertex reconstruits. L'intégrale de ces deux courbes est donc la même.

On peut constater que lors de la reconstruction, le taux de vertex est sous-estimé à l'entrée de la cible pour les deux modes alors qu'un déficit est aussi présent à la sortie de la cible pour le mode simple. Ces sous-estimations ont des origines différentes.

Le taux de vertex reconstruits à l'entrée est sous-estimé pour les deux méthodes à cause d'effets géométriques (ces vertex sont plus éloignés des détecteurs, leur angle par rapport à l'axe du faisceau est donc plus faible et l'incertitude sur la reconstruction est plus grande) et d'effets physiques (Les fragments secondaires générés en début de cible ont plus de matière à traverser et subissent un effet de diffusion multiple sur une portion plus grande de leur parcours).

L'origine du déficit de vertex reconstruits en fin de parcours dans le mode simple provient du procédé même de reconstruction.

Vers la fin de la cible, les vertex générés sont tous des vertex secondaires. Leur position est plus éloignée de l'axe du faisceau. Lors de la reconstruction, le point correspondant à la plus courte distance (avec une valeur maximum de 1 cm) entre la trajectoire extrapolée du fragment et celle de l'ion incident se situe toujours en amont de la position réelle du vertex, ce qui explique qu'on observe un déficit entre la position des vertex reconstruits et la position d'origine de ces vertex.

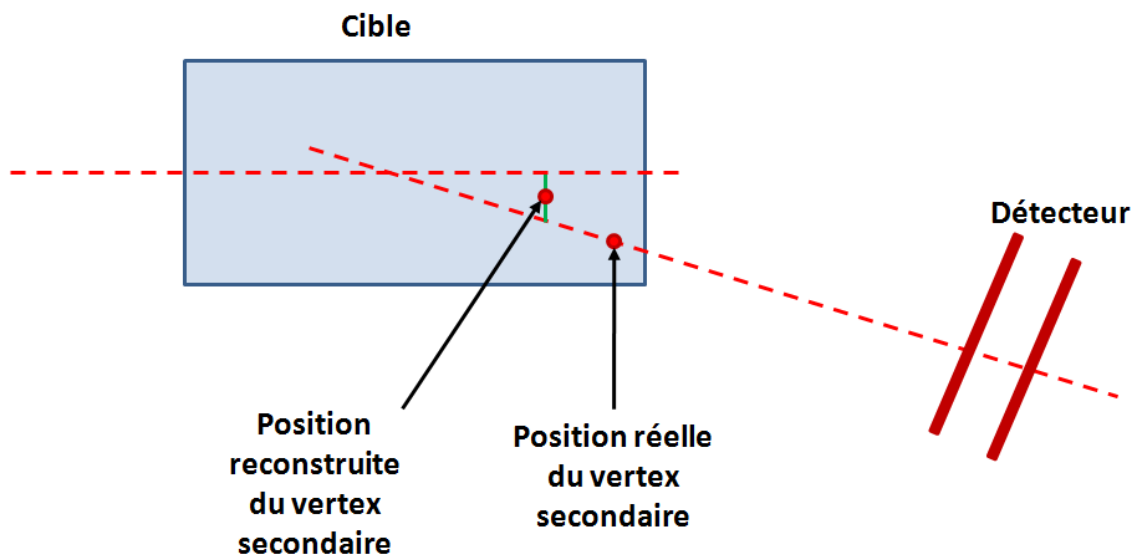


figure IV-7 : Origine du déficit de vertex reconstruits par rapport à leur position réelle dans la partie distale de la cible pour le mode simple. Les vertex sont générés loin de l'axe du faisceau. Le plus court segment reliant (dans l'espace) la trajectoire du fragment avec celle de l'ion incident est indiqué en vert. Le vertex reconstruit se situe au milieu de ce segment. Cette méthode place donc toujours les vertex secondaires situés loin de l'axe en amont de leur position réelle.

Le nombre d'ions utilisés dans ma simulation a été choisi en fonction de la statistique moyenne d'un traitement conventionnel en hadronthérapie. En effet, dans un plan de traitement classique, en mode actif, $4 \cdot 10^8$ ions carbone sont nécessaires pour délivrer une dose de 1 GyE dans une tumeur de 70 cm^3 de volume, elle-même divisée en 39 tranches en énergie. [123]

Il y a donc en moyenne 10^7 ions carbone par tranche.

J'ai décidé d'utiliser, dans chacune de mes simulations, une statistique de 10^6 ions. Cette statistique correspond au nombre d'ions dont le signal sera intégré avant de procéder à un point de contrôle. Avec ce nombre d'ions incidents, il est possible de procéder à plusieurs points de contrôle par tranche d'énergie.

Un total de 10^{-2} vertex est produit par millimètre et par ion incident. En mode simple il est possible d'en reconstruire 10^{-3} par ion incident, ce qui représente une efficacité de 10% par vertex pour le

dispositif choisi, alors que le taux de reconstruction en mode coïncidence n'atteint que 10^{-4} vertex par ion incident et par millimètre. Notons que cela correspond simplement au carré de l'efficacité de reconstruction d'un vertex en mode simple. Cela signifie que la multiplicité moyenne de protons est supérieure à 1 par vertex.

La méthode de reconstruction en mode « simple » permet donc d'obtenir 10 fois plus de statistique sur le taux de vertex reconstruit que le mode « coïncidence » pour la géométrie du dispositif considéré. Or ce problème de statistique est crucial dans la problématique du contrôle en temps réel du faisceau.

En effet, une autre technique a été étudiée dans mon groupe. Il s'agit de la technique de contrôle du faisceau par gamma prompts. Cette technique, décrite au chapitre I, utilise la détection de rayons gamma émis immédiatement après la fragmentation de l'ion primaire dans la cible. On se sert alors du temps de vol entre la cible et le détecteur pour discriminer efficacement entre les particules massives et les rayons gamma issus directement du vertex. Il a été montré que le profil de détection de gamma prompts était fortement corrélé avec le parcours des ions primaires (Chapitre I.D.6.iii). Mais cette technique souffre d'un manque de statistique, étant donné que l'efficacité de détection d'un photon est très inférieure si l'on souhaite obtenir l'information sur le point d'émission [168]

Deux expériences de détection des rayons gamma à deux énergies différentes ont donné les résultats suivants :

Le taux de comptage de photons issus d'une tranche de 3mm sélectionné sur le parcours d'un faisceau d'ions carbone de 95 MeV/u dans une cible de PMMA atteint 4.10^{-7} coups par ion incident et par milli-stéradian d'angle solide.

Le taux de comptage de photons issus d'une tranche de 3mm sélectionné sur le parcours d'un faisceau d'ions carbone de 305 MeV/u dans une cible d'eau atteint $1,1.10^{-6}$ coups par ion incident et par milli-stéradian d'angle solide.

En utilisant, cette fois-ci, la technique d'imagerie par reconstruction de vertex, on obtient, pour une tranche de 3mm située sur le parcours des ions incidents et pour une énergie de 200 MeV/u (soit une énergie intermédiaire entre les deux énergies utilisées pour la détection de rayons gamma) un taux de reconstruction de 3.10^{-3} vertex par ion incidents.

On peut donc compter sur une augmentation de la statistique d'un facteur 1000 au minimum par rapport à la méthode de détection de gamma prompts en utilisant des détecteurs proches du patient.

IV.C.2.ii) Comparaison des modèles

Deux modèles physiques (Binary Cascade et QMD) ont été présentés dans le chapitre II. Chacun de ces modèles donne une description de l'interaction entre deux noyaux et tente de prédire l'état final du système. Il a été montré dans le chapitre III que les prédictions de ces deux modèles restaient très proches lorsqu'il s'agit de vérifier, par exemple, les taux de production de protons secondaires lors de l'interaction d'un faisceau de carbone avec une cible aux énergies caractéristiques de l'hadronthérapie.

La figure IV-8 montre le profil longitudinal de vertex reconstruits lorsque le modèle "Binary Cascade" est utilisé (rouge) et lorsque le modèle QMD est utilisé (bleu).

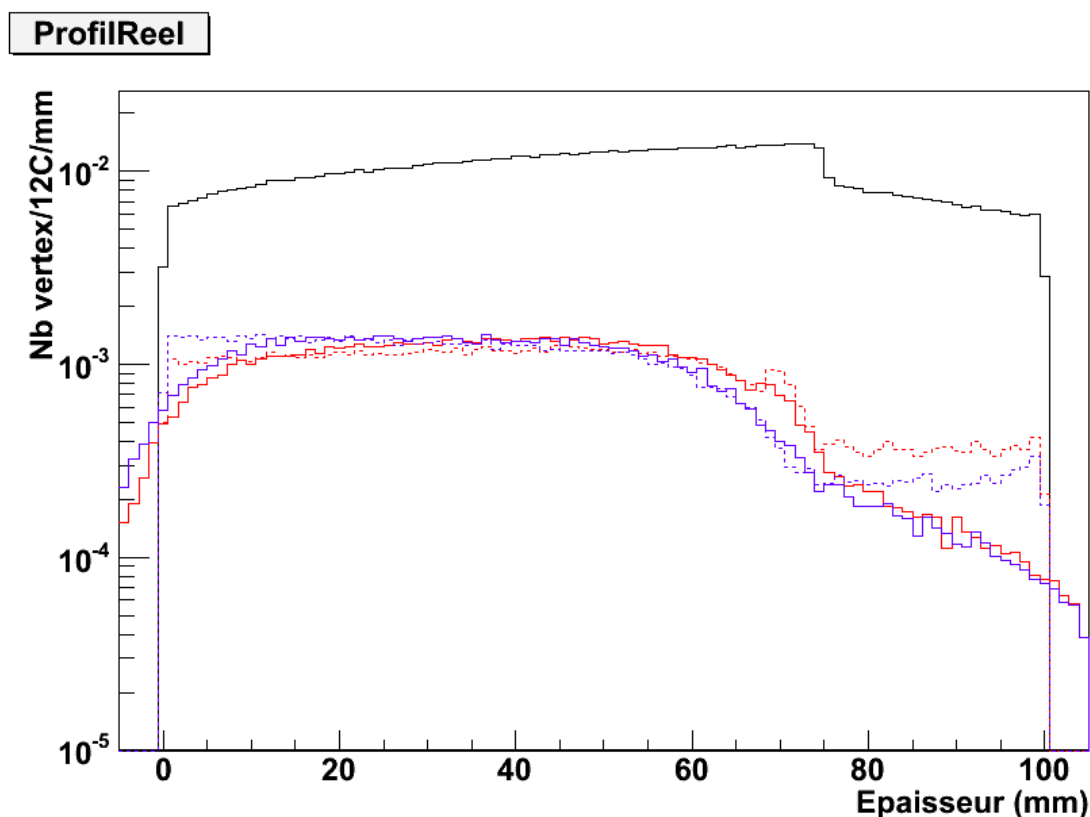


figure IV-8 : Comparaison entre le taux de reconstruction de vertex lorsque la cascade binaire est utilisée dans la PhysicsList de GEANT4 (lignes rouges) et lorsque le modèle QMD est choisi (lignes bleues). La ligne noire représente la totalité des vertex simulés dans la cible. Cette courbe reste la même quelque soit le modèle considéré.

Ici encore, les résultats restent très similaires. On remarque une légère augmentation du taux de vertex reconstruits dans la partie distale du parcours des ions primaires (entre 67 et 75 mm de l'entrée de la cible). Cette discontinuité n'a pas d'origine physique. Elle s'explique par un changement brusque de modèle nucléaire dans le code de GEANT4 selon que l'énergie du projectile incident est supérieure ou non à 50 MeV/u.

Le choix du modèle s'est porté sur le modèle QMD parce qu'il représente la situation la plus défavorable, en terme de profil, dans la zone située à la fin du parcours des ions primaires (voir figure IV-8 ci-dessus. La statistique est plus faible et la pente de la chute de production de vertex est moins marquée).

Il est à remarquer que le modèle QMD consomme plus de temps de calcul. La simulation d'un faisceau d'ions légers (typiquement du carbone) sur une cible composée d'un matériau équivalent tissu est environ deux fois plus longue si on utilise le modèle QMD par rapport au modèle de Cascade Binaire.

Mais ce temps de calcul supplémentaire permet d'obtenir des simulations plus précises. Citons, par exemple, la comparaison réalisée par Böhlen *et al.* [169] entre le modèle Binary Cascade et QMD et qui a conclu à une meilleure reproduction des taux de production de fragments chargés lorsque le modèle QMD est utilisé.

A partir de ce paragraphe, tous les résultats présentés seront issus de simulations utilisant **le modèle QMD**.

IV.C.3) Distributions transverses

J'ai aussi comparé la distance entre le vertex reconstruit et la position originale de ce même vertex le long de l'axe transversal. Ce critère, bien que secondaire par rapport à la statistique de comptage le long de l'axe transversal (étudiée dans le paragraphe précédent), permet toutefois de confirmer le choix de la méthode "simple" dans la reconstruction des vertex.

Les deux histogrammes de la figure IV-9 montrent, pour chaque mode (simple et coïncidence) l'histogramme de la distance entre le vertex reconstruit et sa position originale, projetée sur l'une des coordonnées transversales (ici sur X).

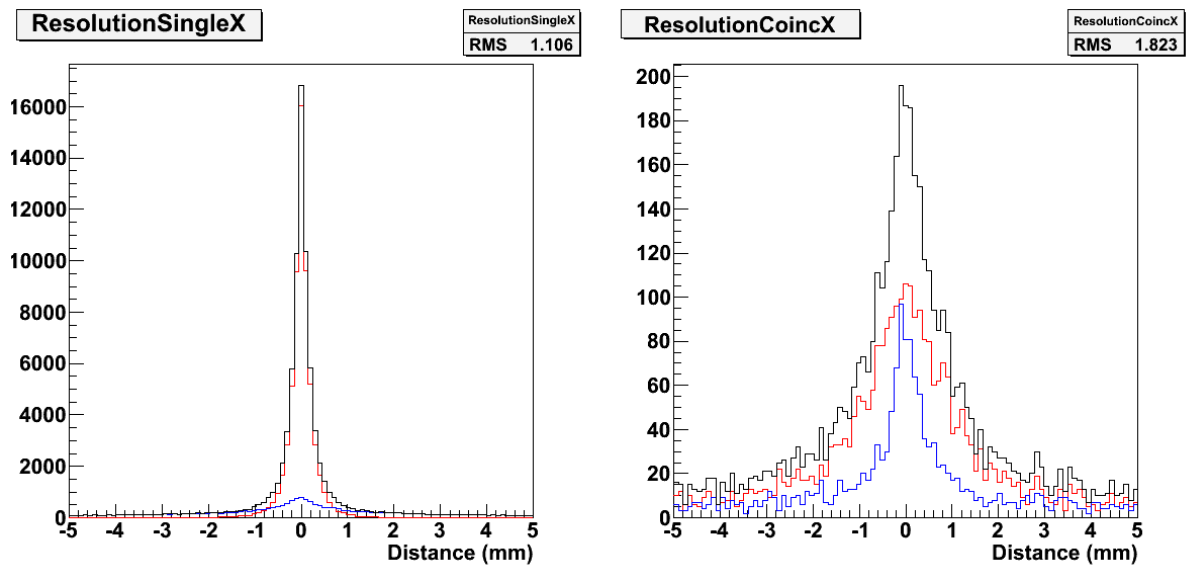


figure IV-9 : Comparaison entre la résolution sur X (projection horizontale transverse au faisceau) de la reconstruction en mode « simple » (à gauche) et en mode « coïncidence » (à droite). La courbe noire représente la totalité des vertex, la courbe rouge les vertex primaires et la bleue les vertex secondaires. Les deux distributions ont été obtenues pour un même nombre d'ions incidents (10^6)

La distribution noire est la somme de la contribution des vertex primaires (rouge) et des vertex secondaires (bleu). Il apparaît clairement que la précision de la reconstruction est bien meilleure lorsqu'elle est faite en mode « simple » qu'en « coïncidence ». Dans le cas ci-dessus, l'écart-type de la distribution des distances calculées en mode simple vaut 1,106 mm alors qu'il atteint 1,823 mm dans le cas du mode coïncidence.

Il est intéressant de comparer aussi la différence dans les distributions des distances de reconstruction pour chaque composante (primaires et secondaires).

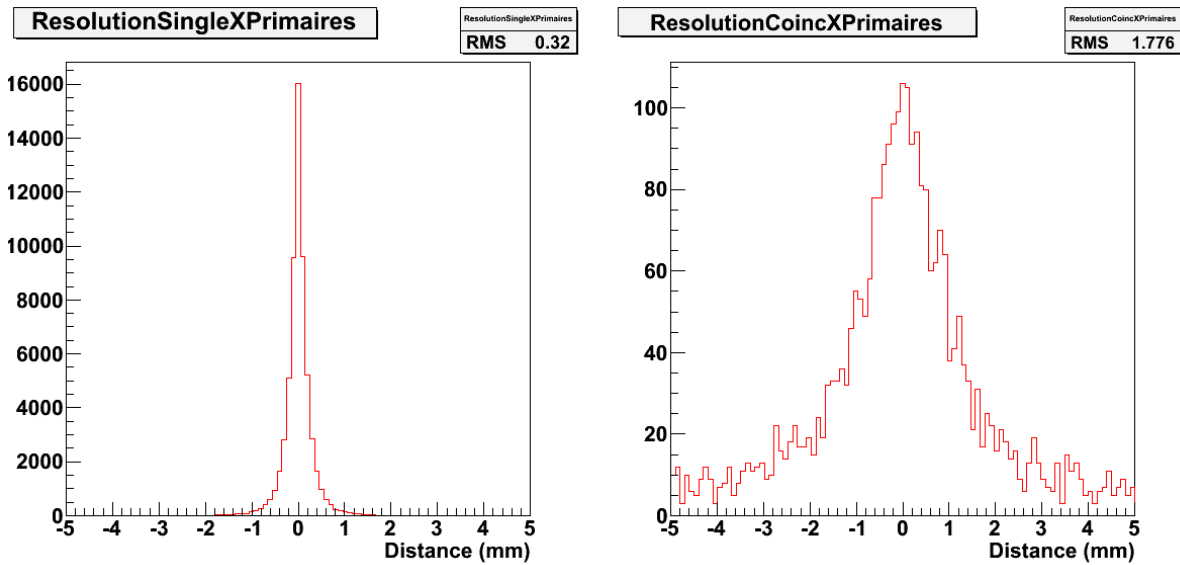


figure IV-10 : Comparaison entre la résolution transversale (sur X) de la méthode de reconstruction en mode « simple » (à gauche) et en mode « coïncidence » (à droite) en ne prenant en compte que les vertex primaires.

Outre la statistique de comptage bien plus grande, les vertex primaires (ci-dessus) sont reconstruits en mode « simple » (à gauche) avec une résolution bien supérieure (RMS = 0,32 mm) à celle du mode « coïncidence » (à droite : RMS = 1,78 mm). Cela provient du fait qu'on dispose, en mode simple, de l'information sur la trajectoire de l'ion incident. Cette information permet, lors du calcul, de contraindre la position du vertex reconstruit le long de l'axe du faisceau d'ions incidents.

La figure IV-11 permet de comparer l'histogramme des distances de reconstruction pour les vertex secondaires.

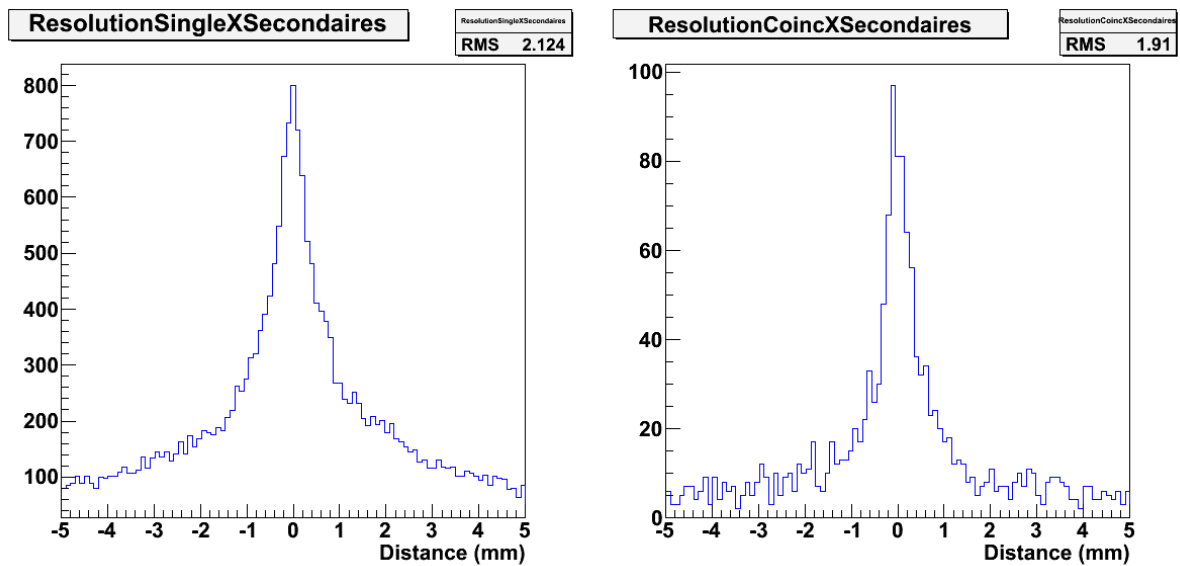


figure IV-11 : Comparaison entre la résolution transversale (sur X) de la méthode de reconstruction en mode

« simple » (à gauche) et en mode « coïncidence » (à droite) en ne prenant en compte que les vertex secondaires.

On constate donc que la reconstruction des vertex en mode « coïncidence » permet une plus grande précision (à droite : RMS = 1,91 mm) que le mode « simple » (à gauche : RMS = 2,12 mm).

En effet, comme nous l'avons vu plus haut (section I.A.2.i) le procédé même de reconstruction du mode simple projette le vertex reconstruit vers la ligne de l'ion incident, l'éloignant de sa position d'origine, alors que le mode « coïncidence », parce qu'il n'utilise que la trajectoire des particules secondaires détectées, permet une vraie reconstruction tridimensionnelle de la distribution des vertex dans la cible.

IV.C.4) Influence du seuil de reconstruction

Le vertex est toujours reconstruit au milieu du segment le plus court entre la droite représentant la trajectoire de l'ion incident et celle représentant la trajectoire du fragment chargé détecté. Mais cette reconstruction n'est faite que si la longueur de ce segment est inférieure à un seuil déterminé par l'utilisateur. Un seuil élevé permet de reconstruire des vertex même si les deux droites trajectoires restent éloignées l'une de l'autre. Cela permet d'augmenter la statistique de vertex reconstruits mais diminue la résolution de la méthode, en autorisant des vertex secondaires potentiellement éloignés de la trajectoire du faisceau primaire à être comptabilisés. En revanche, un seuil faible limite la statistique mais restreint l'ensemble des vertex reconstruits à l'unique composante primaire.

Dans cette section, je comparerai l'effet de l'utilisation de trois seuils différents (10mm, 1mm et 0,1mm) en termes de taux de comptage et de résolution spatiale. Ces trois seuils sont utilisés sur la même simulation et constituent la seule source de variation dans les figures qui suivent.

Il est à remarquer que le seuil de 10 mm revient à ne prendre aucune sélection. En effet, dans ce cas, tous les vertex qui peuvent l'être sont reconstruits.

IV.C.4.i) Distributions longitudinales

La figure IV-12 donne l'évolution du taux de vertex reconstruits, par ion incident et par tranche de 1 mm, en fonction de la profondeur de la cible, pour les trois seuils cités.

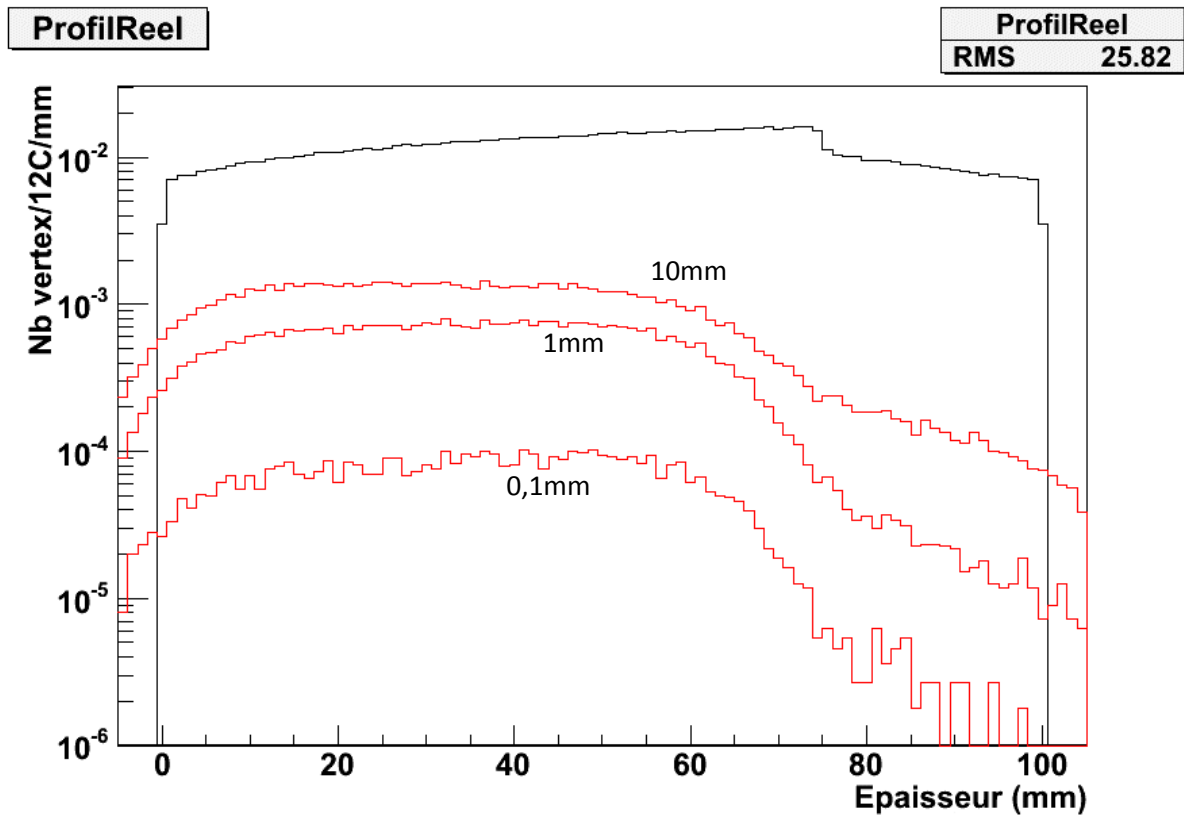


figure IV-12 : Evolution du taux de vertex reconstruits en fonction de la profondeur de la cible. Le faisceau d'ions ^{12}C a une énergie de 200 MeV/u. La cible est un cylindre de PMMA de 10 cm de profondeur, la reconstruction est faite en mode « simple ». Les seuils sur la distance entre les deux trajectoires (ions incidents et fragments chargés) sont indiqués.

Le Tableau 2 résume, pour chaque valeur de seuil, le taux de comptage maximum en nombre de vertex par ion incident et par tranche de 1 millimètre ainsi que le contraste atteint au pic de Bragg. Le contraste est ici le rapport entre le taux de comptage maximal et le taux de comptage à la profondeur du pic de Bragg.

Valeur de seuil (mm)	Pourcentage de vertex reconstruits	Taux de comptage (vertex/ $^{12}\text{C}/\text{mm}$)	Contraste
10	100 %	$1,4 \cdot 10^{-3}$	6,1
1	50,2 %	$7,5 \cdot 10^{-4}$	11,5
0,1	5,9 %	$9,1 \cdot 10^{-5}$	15,2

Tableau 2 : Pourcentage de vertex reconstruits, taux de comptage et contraste des profils longitudinaux pour différentes valeur de seuil (10 mm, 1 mm et 0,1 mm)

Passer la valeur du seuil de 10 mm à 1 mm réduit peu le taux de reconstruction de vertex et augmente le contraste. Par contre, choisir un seuil plus faible encore ne fait que réduire la statistique de reconstruction sans apporter une amélioration suffisante au contraste pour justifier la perte de statistique.

Toutefois, en regardant le profil de vertex reconstruits sur une échelle linéaire, il est possible d'associer directement le pic de Bragg avec la chute des vertex reconstruits, même avec un seuil de 10 mm. Les deux figures ci-dessous (seuil de 10 mm et de 1 mm) permettent de comparer la position du pic de Bragg avec le profil longitudinal de vertex.

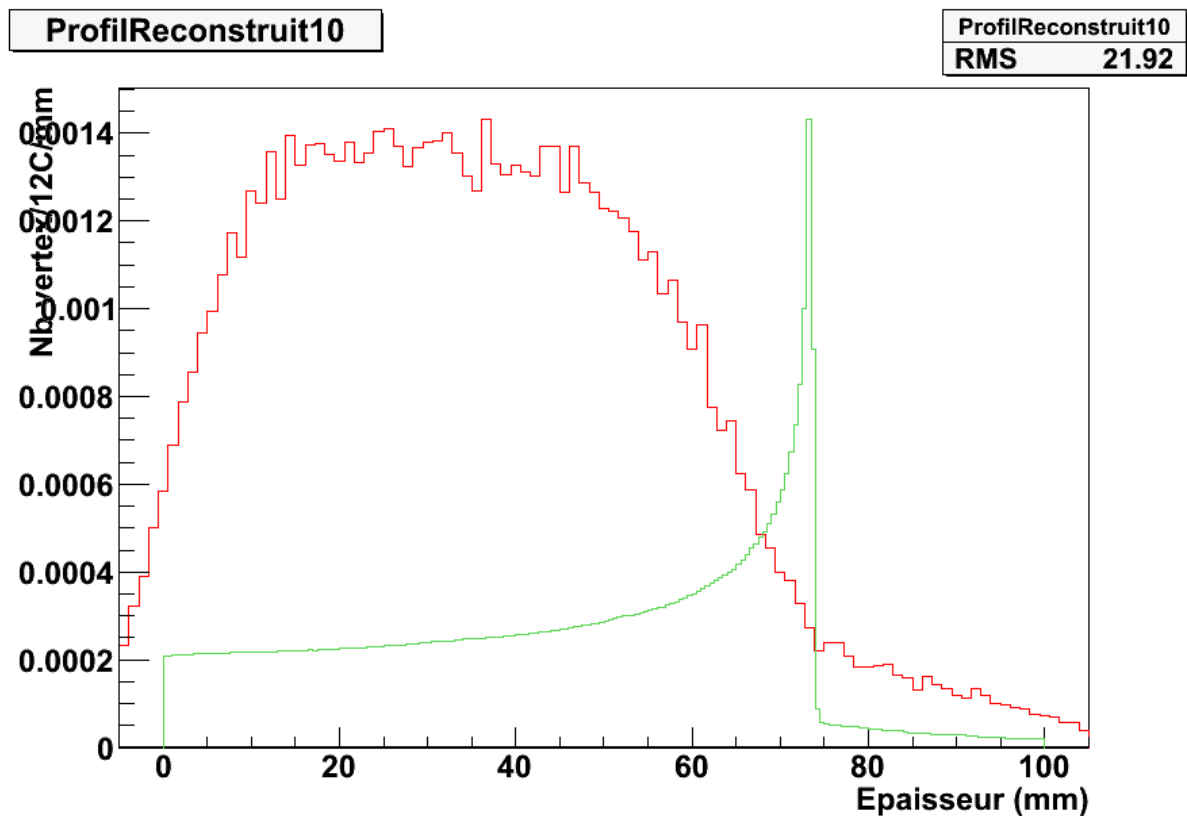


figure IV-13 : Comparaison entre la courbe de dépôt d'énergie (pic de Bragg) et le profil longitudinal des vertex reconstruits pour un seuil de 10 mm.

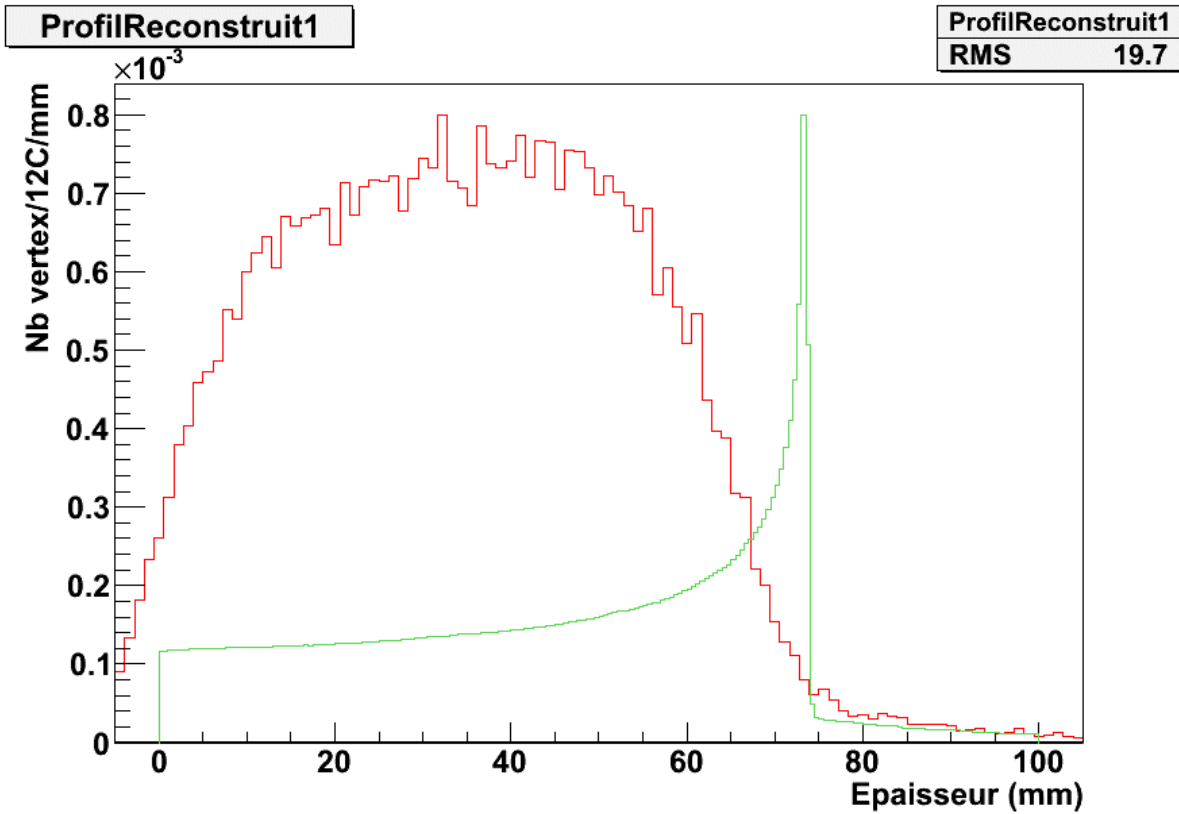


figure IV-14 : Comparaison entre la courbe de dépôt d'énergie (pic de Bragg) et le profil longitudinal des vertex reconstruits pour un seuil de 1 mm.

Qualitativement, il est possible d'identifier à 1 mm près la chute de production de vertex primaires (donc la position du pic de Bragg) tout en gardant une statistique de comptage suffisante (~ 1000 vertex par tranche de 1 mm pour une tranche en énergie de 10^7 ions carbone et un seuil de 10 mm). Cette incertitude de l'ordre de 1 mm sera discutée dans les sections suivantes.

IV.C.4.ii) Distributions transverses

Les figures suivantes montrent l'évolution de la résolution transversale en fonction des trois valeurs de seuils déjà utilisées précédemment.

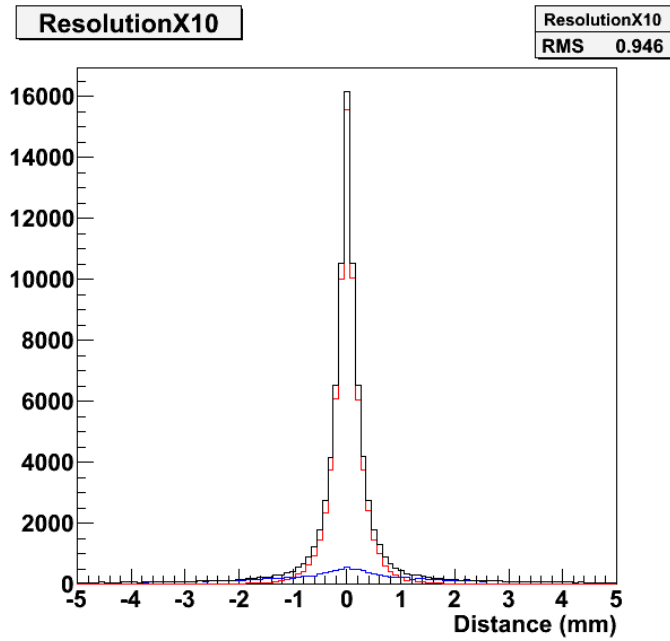


figure IV-15 : Résolution transversale de la méthode de reconstruction en mode « simple ». Le seuil sur la distance des deux trajectoires est de 10 mm.

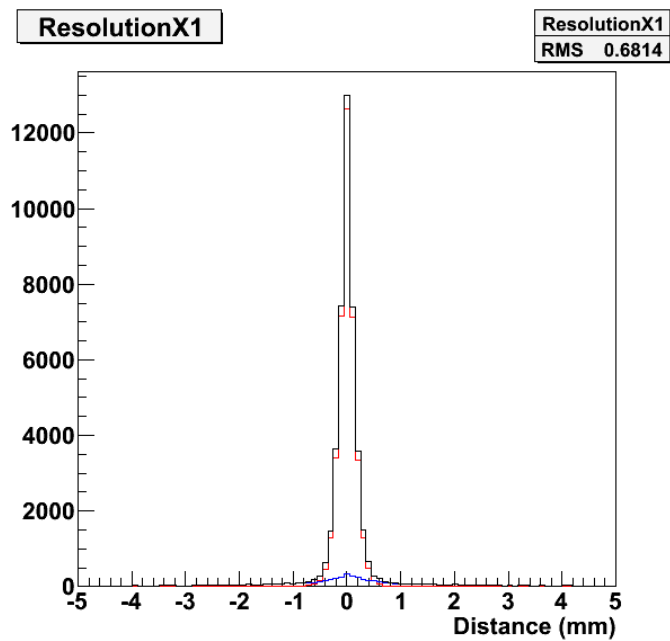


figure IV-16 : idem figure IV-15. Le seuil sur la distance des deux trajectoires est de 1 mm.

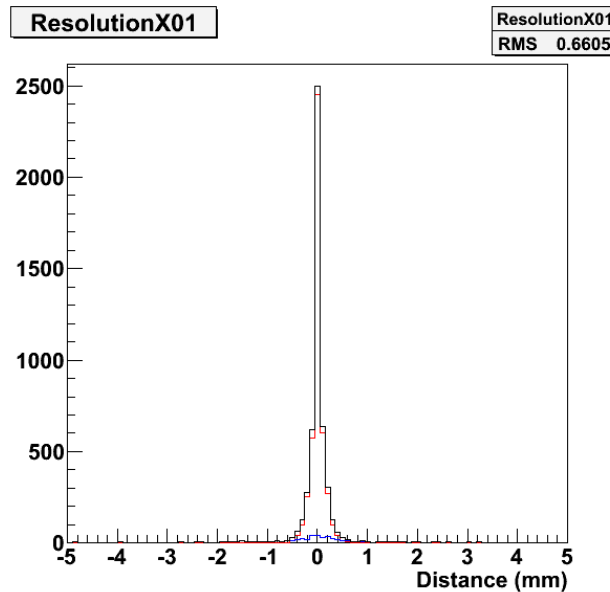


figure IV-17 :Idem figure IV-15. Le seuil sur la distance des deux trajectoires est de 0,1 mm.

Le Tableau 3 résume, pour chaque valeur de seuil, la valeur quadratique moyenne de la distribution des distances transversales ainsi que la fraction de vertex primaires reconstruits comparée à la totalité des vertex reconstruits.

<i>Valeur de seuil (mm)</i>	<i>Ecart-type (mm)</i>	<i>Fraction de vertex primaires reconstruits</i>
<i>10</i>	0,946	77.1 %
<i>1</i>	0,681	83 %
<i>0,1</i>	0,661	83.2 %

Tableau 3 : Ecart-type de la résolution transversale et fraction de vertex primaires reconstruits en fonction de trois valeurs de seuil (10 mm , 1 mm et 0,1 mm)

La résolution transverse reste submillimétrique même pour un seuil de 10 mm. L'amélioration observée en passant de 10mm à 1 mm n'est pas suffisante pour garder cette solution. Le paramètre le plus important reste la statistique de comptage, maximale pour une reconstruction des vertex sans sélection (c'est-à-dire pour un seuil de 10 mm). Cette étude en fonction du seuil de détection montre l'importance de ce paramètre pour une procédure de reconstruction future. Cependant, à ce stade, nous nous intéressons essentiellement à la faisabilité de la méthode, et nous faisons le choix de privilégier la statistique de comptage, en gardant un seuil le plus élevé possible à 10 mm.

IV.D) Etude de faisabilité d'un contrôle en ligne et performances attendues

Une des problématiques principales à laquelle la technique de monitoring de faisceau par reconstruction de vertex doit pouvoir répondre est la capacité d'observer une variation de la position du pic de Bragg. Cette variation peut être prévue dans le plan de traitement (changement de tranche en énergie dans une tumeur) ou être une conséquence imprévue et dangereuse de différents facteurs extérieurs (par exemple, remplissage ou vidage de cavités nasales entre deux séances de traitement, qui influenceront sur le parcours du faisceau).

IV.D.1) Etude d'une cible cylindrique

Cette première partie montrera les premiers résultats concernant la présence d'inhomogénéités dans la cible, la possibilité de détecter la variation de l'énergie du faisceau et l'influence de l'épaisseur de la cible sur la reconstruction du profil des vertex.

Je présenterai ultérieurement les résultats d'une irradiation "réaliste" de la tête (simulation sphérique du crâne osseux et du cerveau)

IV.D.1.i) Influence du parcours

L'objectif principal de la méthode de reconstruction de vertex est de déterminer avec précision la position du pic de Bragg et d'apporter une information en temps réel sur la position du faisceau dans le patient. Cette position peut varier à cause de facteurs extérieurs, comme, par exemple, le remplissage de cavités anatomiques, mais elle fait aussi partie du plan de traitement (constitution d'un pic de Bragg étalé dans la zone tumorale à traiter). Dans cette section, j'étudie donc la possibilité de suivre la variation de la position du pic de Bragg lorsque la densité de la cible varie et lorsque l'énergie du faisceau est changée.

(1) Variation de la densité du matériau rencontré

Afin d'étudier la présence d'inhomogénéités dans la cible, j'ai simulé un dispositif très similaire à celui étudié précédemment. La cible cylindrique homogène en PMMA (densité : $1,19 \text{ g.cm}^{-3}$) est remplacée par une cible quasi identique, cylindrique, de même matériau, mais dans laquelle a été placé un insert de matériau équivalent-os (densité : $1,85 \text{ g.cm}^{-3}$ contenu dans la base de données des matériaux de GEANT4). La composition chimique de ce matériau est donnée plus bas (Tableau 4)

La figure IV-18 montre schématiquement l'arrangement du dispositif.

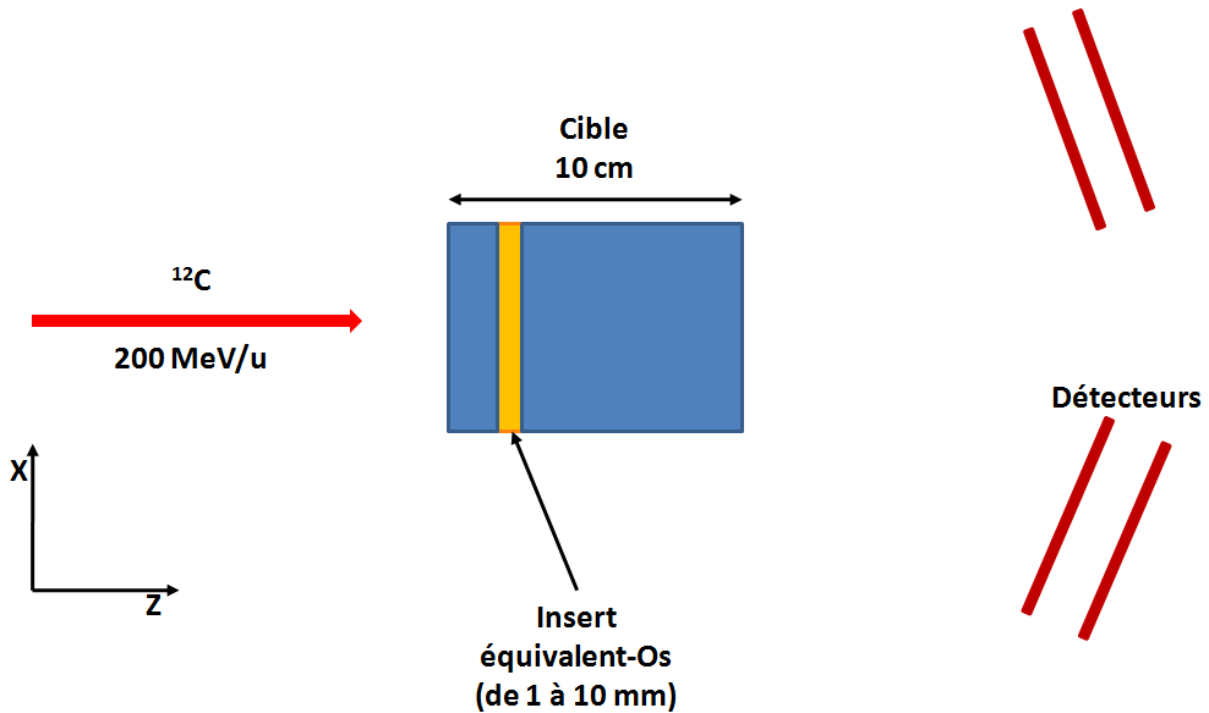


figure IV-18 : Schéma du dispositif simulé. La cible de PMMA (densité : $1,19 \text{ g.cm}^{-3}$) est presque identique à celle simulée jusqu'ici, à la différence qu'un insert équivalent-os (densité : $1,85 \text{ g.cm}^{-3}$) a été inséré à la position 2 cm . Son épaisseur est variable (de 1 mm à 10 mm). Quelle que soit l'épaisseur de l'insert, la longueur totale de la cible reste toujours égale à 10 cm .

La présence de l'insert dans la cible aura deux effets : une augmentation de la quantité de vertex produits lors de la traversée de la partie de haute densité (en jaune sur la figure ci-dessus) ainsi qu'un recul du pic de Bragg. À ce recul sera associée une variation de la position longitudinale de la chute de production de vertex.

La figure IV-19 montre le taux de production total de vertex dans la cible pour trois épaisseurs différentes de l'insert d'os (1 mm , 5 mm et 10 mm).

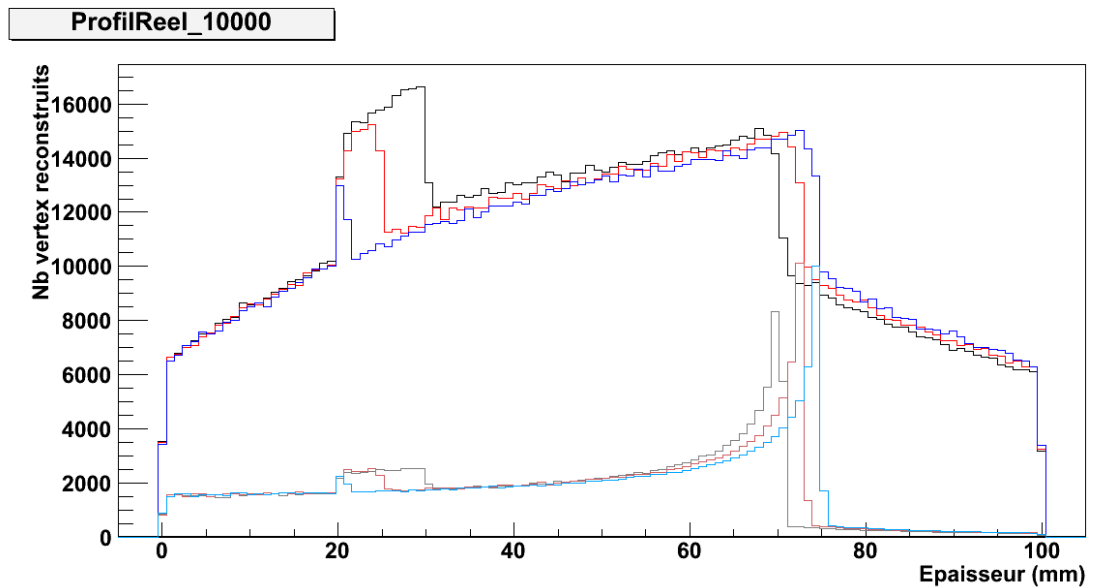


figure IV-19 : Evolution du taux de production de vertex dans une cible inhomogène pour différentes valeurs de l'épaisseur de l'insert (1 mm en bleu, 5 mm en rouge et 10 mm en noir) selon le dispositif de la figure IV-18. Le nombre total d'ions incidents est de 10^6 ions. L'énergie du faisceau est de 200MeV/u. Les trois profils situés au bas de la figure représentent la perte d'énergie correspondant dans la cible.

On observe une surproduction de vertex qui s'étend sur toute l'épaisseur de l'insert à cause de la densité plus élevée du matériau traversé.

De surcroit, plus cette épaisseur traversée est grande, plus l'énergie perdue par le faisceau primaire dans l'insert est importante, ce qui conduit à un décalage longitudinal de la position du pic de Bragg.

Le problème est de savoir si lors de la reconstruction, la résolution est suffisante pour pouvoir observer une petite variation de la position du pic de Bragg.

C'est pourquoi je me suis placé ici dans la situation la plus défavorable en terme de résolution, c'est-à-dire que j'ai choisi un seuil (distance maximale autorisée entre la trajectoire de l'ion incident et celle du fragment détecté) égal à 10 mm.

La figure IV-20 montre le profil longitudinal des vertex reconstruits pour trois épaisseurs différentes d'insert (1 mm en bleu, 5 mm en rouge et 10 mm en noir)

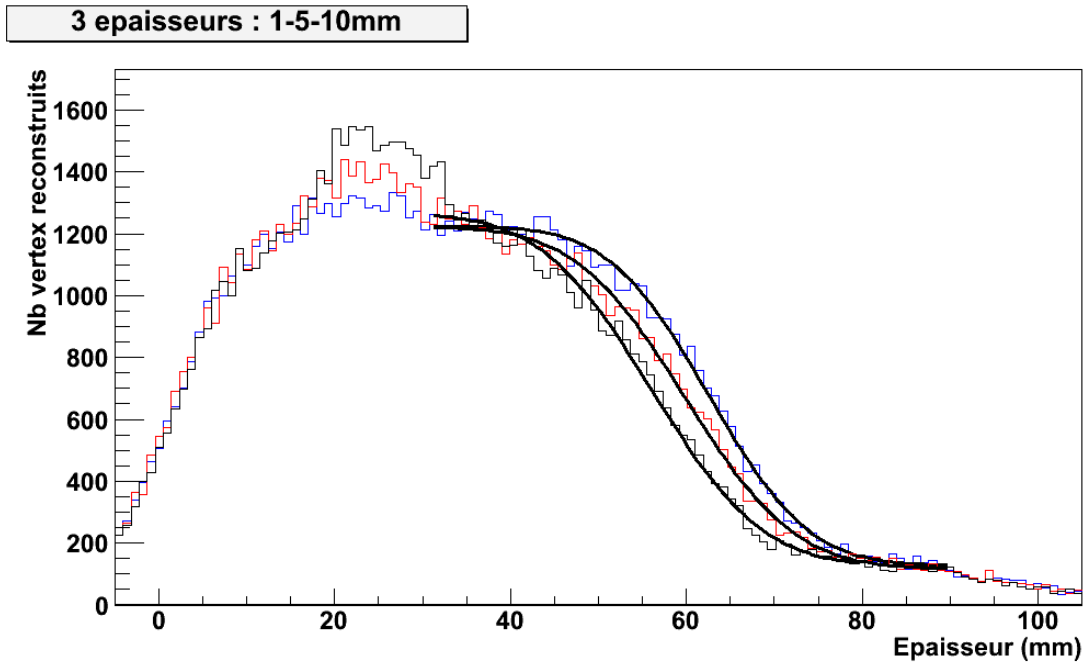


figure IV-20 : Profils de vertex reconstruits dans une cible de PMMA de 10 cm de profondeur pour un faisceau d'ions ^{12}C de 200 MeV/u. Dans cette cible, à 2 cm de profondeur, se trouve un insert de composition et densité proche de l'os compact humain. Les trois profils affichés correspondent à un insert de 1 mm, 5 mm et 10 mm de profondeur. Le nombre d'ions incidents est de 10^6 .

La position longitudinale de la chute des vertex reconstruit est, comme attendu, d'autant plus faible que l'épaisseur de l'insert est importante.

Afin d'avoir des mesures quantitatives, j'ai utilisé une fonction d'ajustement sur la zone de la distribution correspondant à cette chute de vertex. Cette fonction est appelée fonction d'erreur complémentaire, notée $\text{erfc}(x)$ dont la formule est notée ci-dessous :

$$\text{erfc}(x) = 1 - \text{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \cdot \int_x^{\infty} e^{-\zeta^2} d\zeta$$

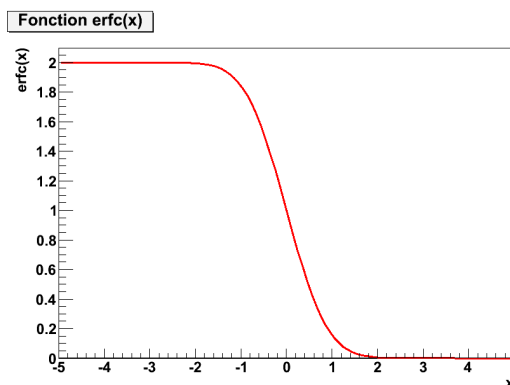


figure IV-21 : Illustration graphique de la fonction erreur complémentaire ($\text{erfc}(x)$) pour x compris entre -5 et 5.

Après ajustement de cette fonction sur les 10 profils correspondant aux 10 épaisseurs différentes d'insert, j'en extrais la position du point médian (l'abscisse du point situé à mi-distance entre l'asymptote horizontale supérieure et l'asymptote horizontale inférieure de la fonction).

Ce point médian fournit la position du milieu de la chute des vertex reconstruits et varie en fonction de l'épaisseur de l'insert. La figure IV-22 montre l'évolution de l'abscisse de ce point médian en fonction de cette épaisseur. La deuxième courbe donne la position du pic de Bragg dans la cible en fonction de cette même épaisseur d'insert.

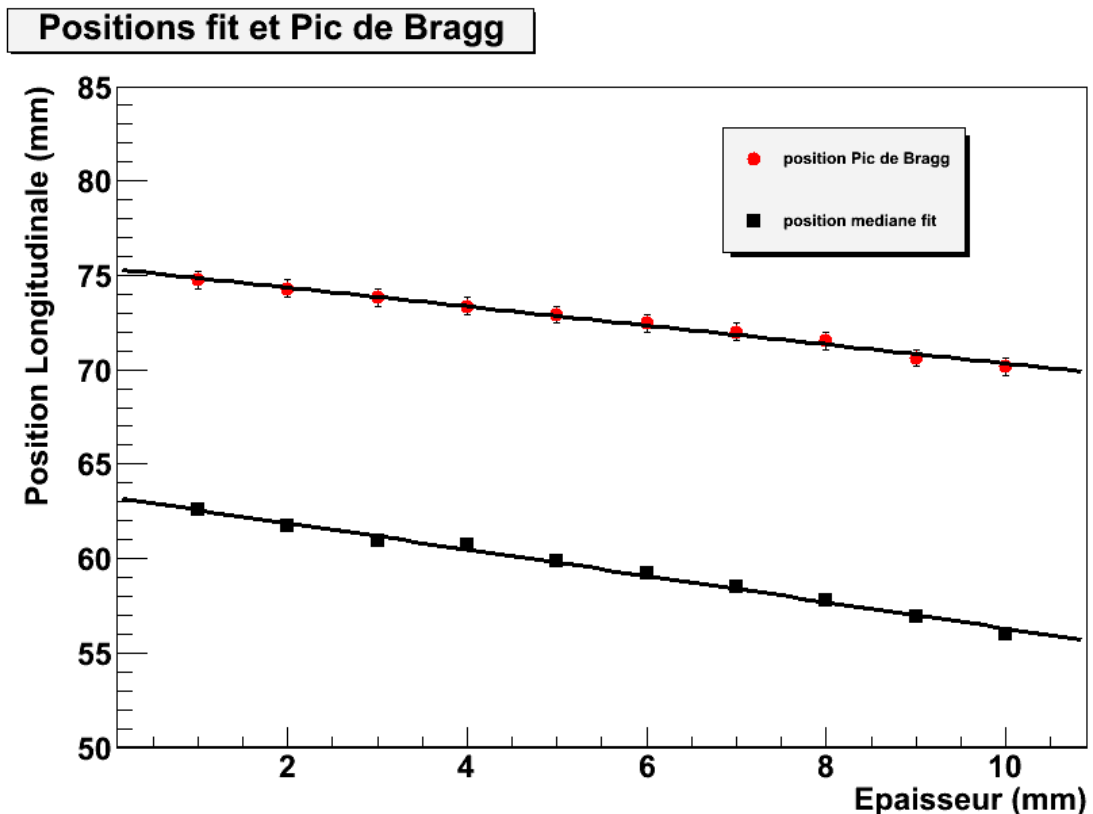


figure IV-22 En noir : Position du point médian de la fonction d'ajustement (correspondant au milieu de la chute des vertex reconstruits) en fonction de l'épaisseur de l'insert.

En rouge : Position du pic de Bragg en fonction de l'épaisseur de l'insert.

Chaque point est calculé avec une statistique de 10^6 ions incidents.

La position du point médian est connue avec une erreur qui, dans le cas ci-dessus, varie entre 0,18 mm RMS (insert de 1mm d'épaisseur) et 0,26 mm RMS (insert de 10 mm d'épaisseur). Cette résolution est obtenue pour un nombre d'ions incidents de 10^6 , soit moins de 10% de la dose nécessaire pour une tranche en énergie lors d'une séance d'irradiation typique en hadronthérapie.

Les variations de la position du pic de Bragg et du point médian dépendent tous deux linéairement de l'épaisseur de l'insert placé dans la cible.

La valeur de la pente de ces deux droite est de $-0,50 \pm 0,05$ pour la variation du pic de Bragg et $-0,69 \pm 0,02$ pour la variation du point médian ajusté. Une simple fonction linéaire permettra donc d'obtenir la position du pic de Bragg à partir de la distribution des vertex reconstruits dans la cible.

Il est donc possible, avec une statistique de 10^6 ions carbone, d'obtenir une information sur la position de la chute des vertex reconstruits avec une résolution d'environ 0,2mm RMS. La valeur de cette position nous permet, sous la condition de disposer d'un étalonnage adéquat, de corrélérer le profil des vertex avec la position du pic de Bragg, mais elle nous permet surtout de monitorer une variation de la position de ce pic de Bragg avec une précision submillimétrique.

Or, en comparant cette résolution avec les incertitudes couramment mises en jeu dans le domaine médical (typiquement : de 1 à 5 mm pour le positionnement de la tête du patient dans le cas d'un traitement de tumeur ORL), il apparaît qu'une précision submillimétrique n'est pas nécessaire pour de tels traitements.

J'ai donc cherché la quantité d'ions incidents nécessaire pour que l'incertitude sur la position de la chute de production de vertex soit du même ordre que les incertitudes de positionnement du patient (soit égal à 0,42mm RMS, ce qui correspond à 1mm FWHM).

Il apparaît que 250 000 ions suffisent pour obtenir un profil de vertex dont l'incertitude RMS sur la position est égale à 0,42. Ceci implique que pour une statistique correspondant à une tranche en énergie ($\sim 10^7$ ions), un dispositif tel que celui étudié pourrait, théoriquement, fournir une information sur la variation du pic de Bragg 40 fois au cours d'une seule tranche en énergie.

Le contrôle du faisceau pourrait alors s'effectuer vraiment en temps réel.

Regardons maintenant les performances de la technique d'imagerie par reconstruction de vertex lorsque l'énergie du faisceau varie, c'est-à-dire dans le cas d'un balayage actif de la cible.

(2) Variation de l'énergie du faisceau

Le dispositif étudié est similaire au précédent. La cible est cylindrique, de 10 cm de profondeur et homogène (PMMA). Quatre irradiations de la cible ont été simulées à 185, 190, 195 et 200 MeV/u.

La figure IV-23 montre la variation du nombre de vertex produits dans la cible et la position du pic de Bragg en fonction de l'énergie du faisceau incident.

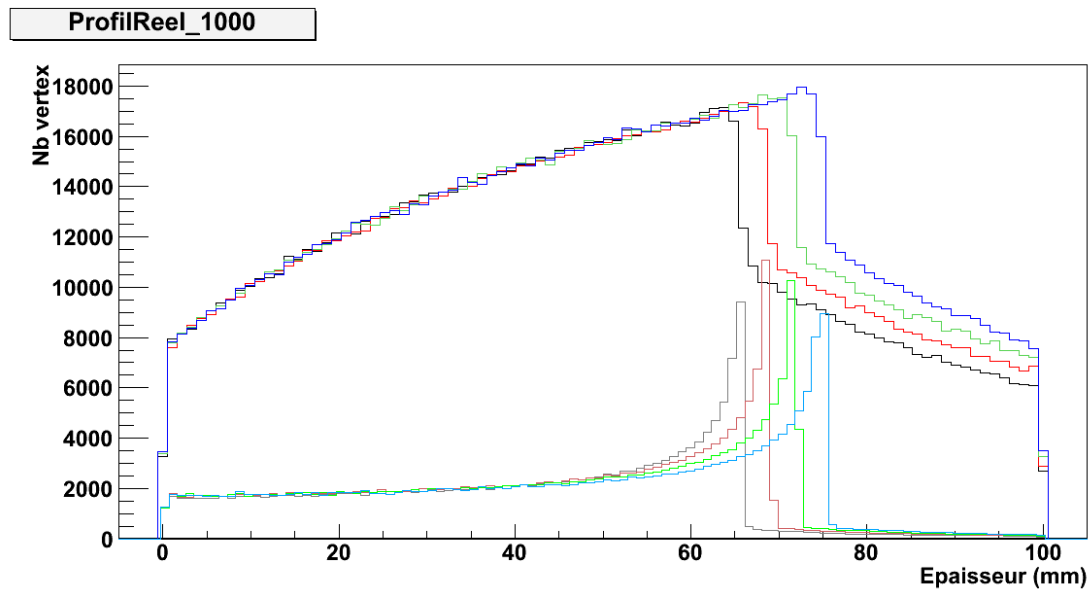


figure IV-23 : Variation du nombre de vertex produits dans la cible et de la distribution du profil de dose en fonction de l'énergie du faisceau incident

Les profils de vertex reconstruits sont présentés sur la figure IV-24.

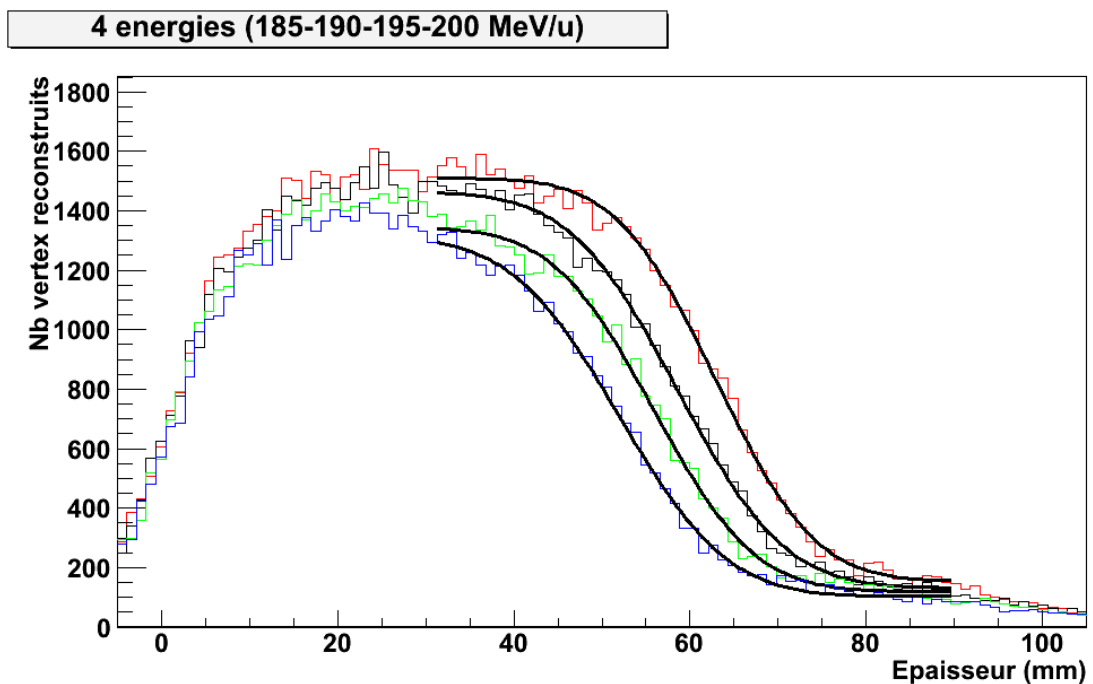


figure IV-24 : Profils de vertex reconstruits pour quatre énergies incidentes de faisceau : 185, 190, 195 et 200 MeV/u. Le nombre d'ions incidents est de 10^6 .

Une nouvelle fois, le point médian de la chute de production des vertex a été évalué pour ces quatre énergies. La variation de la position de ce point médian en fonction de l'énergie du faisceau est présentée sur la figure IV-25.

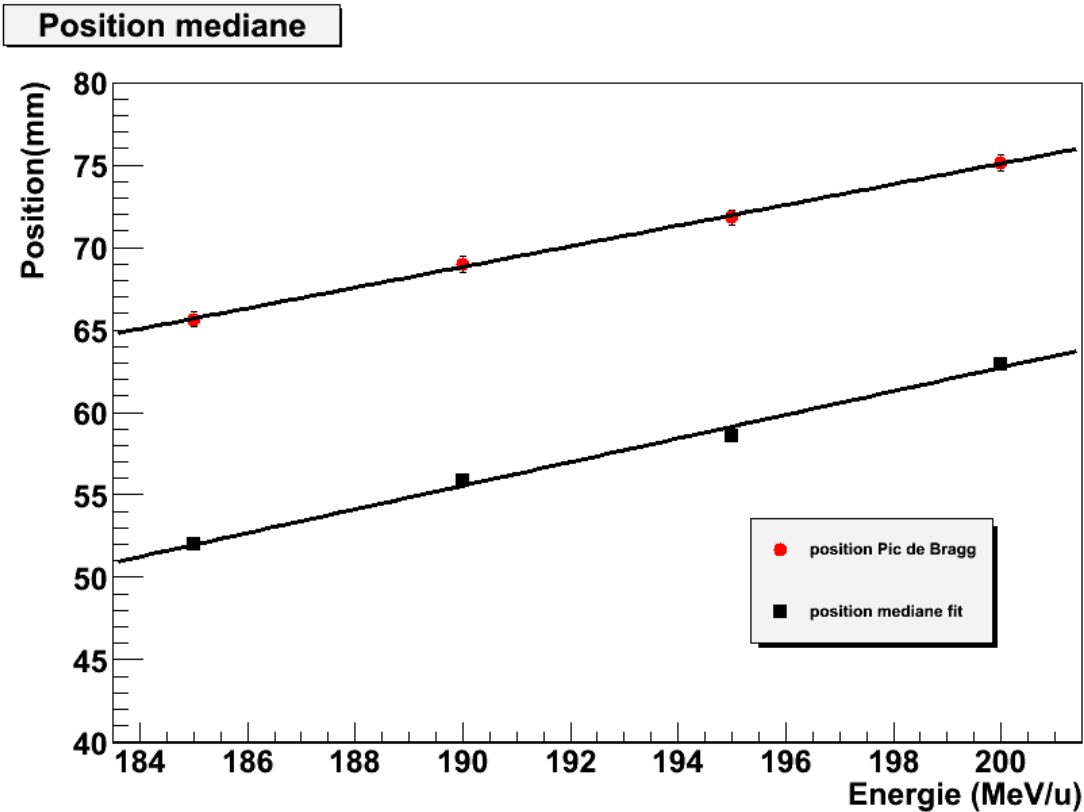


figure IV-25 : En noir : variation de la position du point médian en fonction de l'énergie du faisceau incident. En rouge : variation de la position du pic de Bragg en fonction de cette même énergie. Chaque point est calculé avec une statistique de 10^6 ions incidents.

La position de la chute des vertex est ici connue avec une incertitude de 0.23mm RMS. Les conclusions sont ici similaires à celles du paragraphe précédent. En faisant un contrôle tous les 250 000 ions incidents, la précision sur la position du point médian atteint un millimètre, ce qui permet 40 contrôles pour chaque tranche en énergie.

IV.D.1.ii) Influence de l'épaisseur totale de la cible

Dans le dispositif précédent, le pic de Bragg se trouve à 7,5 cm de profondeur. Les fragments secondaires créés dans la zone du pic de Bragg n'ont donc que 3 cm environ à parcourir avant de sortir de la cible. Dans le cas d'une cible plus profonde, la perte d'énergie dans la cible est plus importante. La statistique de comptage ainsi que la résolution de la méthode doivent en être affectées.

J'ai donc étudié l'évolution du profil des vertex reconstruits dans une cible dont l'épaisseur totale varie. Dans l'optique d'un monitoring du faisceau, la zone importante à imager se trouve dans les derniers centimètres du parcours, juste avant le pic de Bragg. C'est pourquoi j'ai ici utilisé un faisceau d'ions carbone de 95 MeV/u. Dans la cible, le parcours est de 2 cm. C'est la capacité de

reconstruction de vertex dans ces deux derniers centimètres que j'ai testée en utilisant des cibles de 2,5, puis 3, 4, 5, 7, 10 et 15 cm de profondeur.

Ici, le rayon du cylindre correspondant à la cible est variable, afin de s'assurer que tous les fragments détectés dans les deux paires de plan sortent bien par la face arrière de la cible (conditions les plus défavorables possibles).

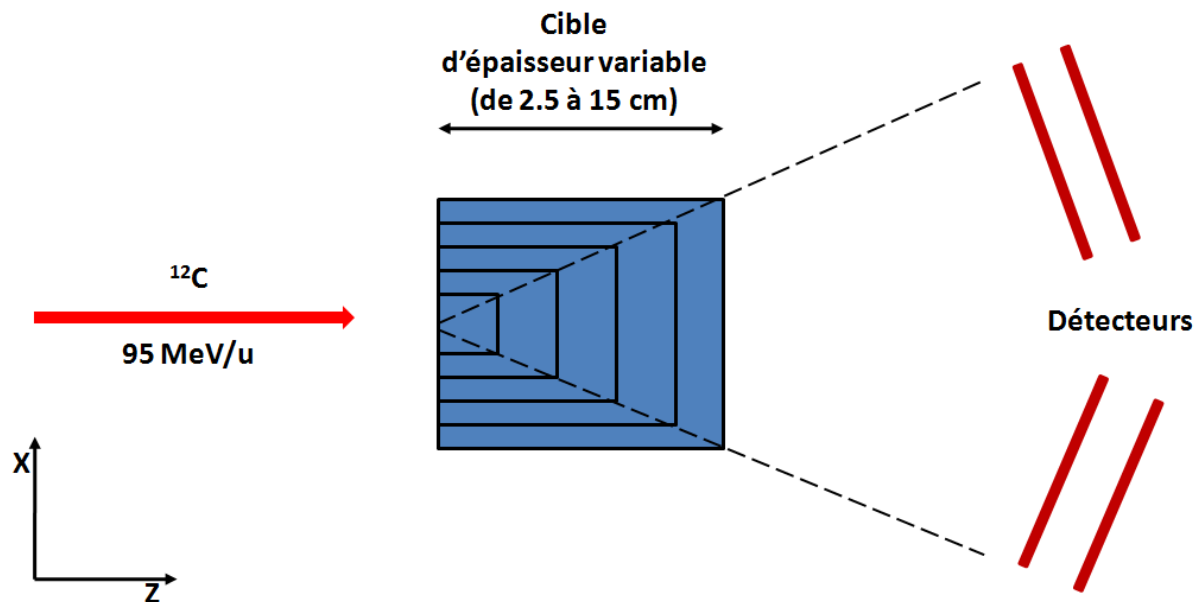


figure IV-26 : Dispositif simulé. La cible de PMMA, de rayon et de profondeur variable (entre 2,5 et 10 cm de profondeur) est irradiée par un faisceau d'ions ^{12}C de 95 MeV/u.

La figure IV-27 présente les différents profils de vertex reconstruits en fonction de l'épaisseur de la cible.

ProfilReel

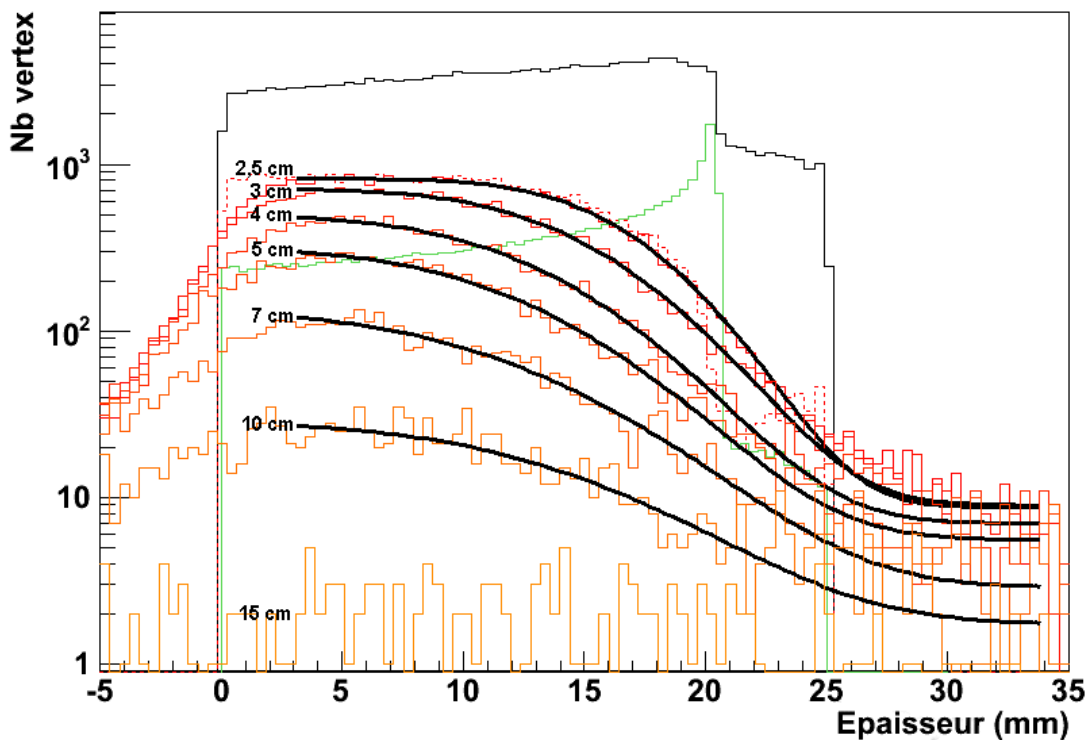


figure IV-27 : Profil des vertex reconstruits en fonction de l'épaisseur totale de la cible. En noir est représentée l'évolution de la quantité de vertex produits dans la cible dans le cas d'une épaisseur totale de 2,5cm. La courbe verte donne le profil de dépôt de dose. Les différentes courbes orangées en dessous montrent l'évolution de la quantité de vertex reconstruits pour une épaisseur de 2,5 cm (courbe supérieure rouge) puis, en descendant, 3, 4, 5, 7, 10 et 15 cm. 10⁶ ions incidents sont simulés pour chaque épaisseur de cible.

On observe une chute de la statistique de comptage lorsque la quantité de matière de la cible en aval du parcours des ions primaires augmente.

En rajoutant plus de 10 cm de matière équivalent-eau au-delà du parcours des ions primaires, la statistique de fragments secondaires provenant de la zone du pic de Bragg (les deux derniers centimètres du parcours) n'est plus suffisante pour apporter une information sur la position du pic de Bragg. Cette valeur est à comparer avec le parcours des protons correspondants, sachant que les protons sont émis typiquement avec la vitesse du projectile. Un proton ayant un parcours de 8 cm a une énergie initiale de 115 MeV.

Position médiane

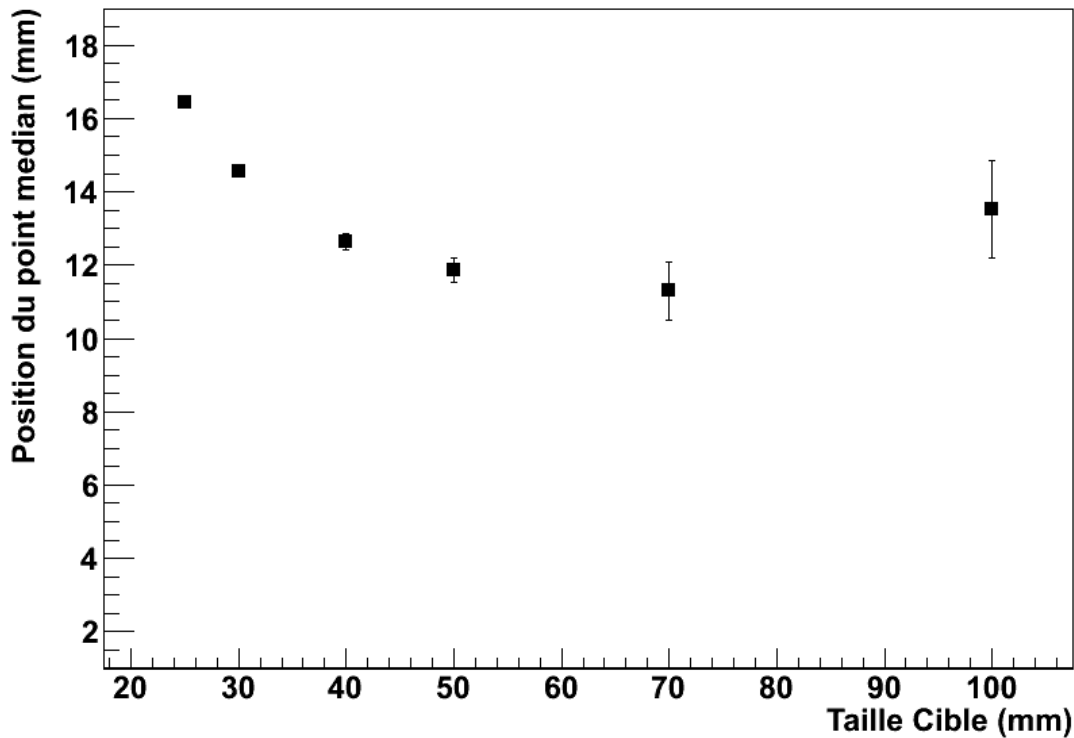


figure IV-28 : Position du point médian de la fonction d'ajustement en fonction de l'épaisseur totale de la cible.

La position des points médians de la fonction erreur complémentaire reste confinée dans un intervalle de 5 mm lorsque l'épaisseur de cible varie de 25 à 100 mm. L'évolution de cette position est complexe car elle dépend de plusieurs facteurs physiques. Un raffinement de la méthode au-delà de cette simple fonction erreur doit être envisagé. Néanmoins, nous pouvons considérer qu'une précision millimétrique est maintenue pour un parcours résiduel des protons de 8 cm. Pour aller au-delà, nous devons tout d'abord considérer une géométrie plus réaliste qu'une cible cylindrique.

IV.D.2) Etude d'une cible sphérique

Afin de déterminer l'efficacité de la technique d'imagerie par reconstruction de vertex dans un contexte plus proche de la réalité, j'ai étudié le résultat de l'irradiation d'une cible représentant une tête humaine.

Cette étude est prospective et ne constitue que le début d'une étude morphologique plus complète et plus précise à mener dans ce domaine.

J'ai donc choisi de créer un fantôme de tête humaine constitué d'une première sphère creuse d'os de 3 mm d'épaisseur et de 20 cm de diamètre à l'intérieur de laquelle est placée une deuxième sphère (pleine, celle-ci) dont les propriétés physiques (densité) et la composition chimique sont celles de la matière cérébrale.

Ces matériaux sont présents dans la base de données de GEANT4. Les compositions et densités sont données par le NIST (National Institute of Standards and Technology) [170].

Voici ci-dessous la composition et la densité des matériaux utilisés dans cette simulation.

	<i>G4_BONE_COMPACT_ICRU</i>		<i>G4_BRAIN_ICRP</i>	
Densité (g.cm⁻³)	1,85		1,03	
Composition (fraction molaire)	H	0,063984	H	0,110667
	C	0,278	C	0,12542
	N	0,027	N	0,01328
	O	0,410016	O	0,737723
	Mg	0,002	Na	0,00184
	P	0,07	Mg	0,00015
	S	0,002	P	0,00354
	Ca	0,147	S	0,00177
			Cl	0,00236
			K	0,0031
		Ca	9x10 ⁻⁵	
		Fe	5x10 ⁻⁵	
		Zn	10 ⁻⁵	

Tableau 4 : Composition de l'os et de la matière cérébrale utilisée dans la simulation du crâne. Cette composition est disponible dans l'outil GEANT4 en pointant vers des matériaux pré-enregistrés issus du National Institute of Standards and Technology.

La figure IV-29 montre le dispositif tel que simulé dans GEANT4.

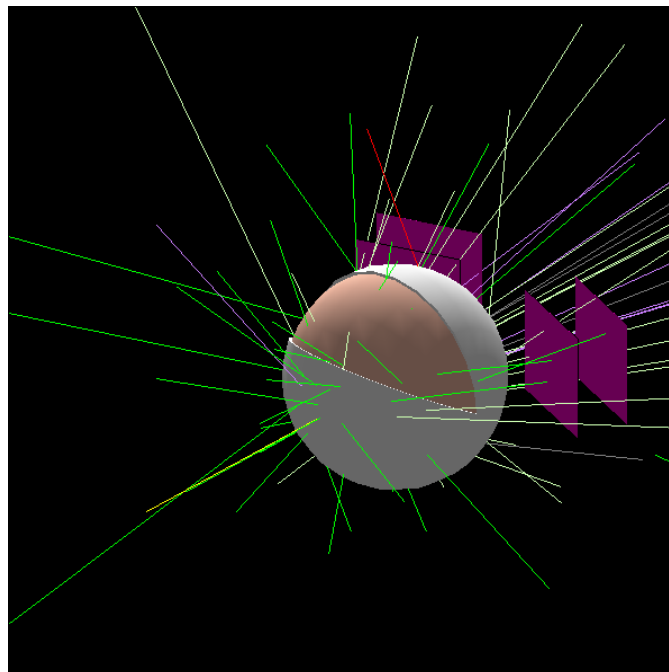


figure IV-29 : Visualisation d'un fantôme de tête humaine dans GEANT4. Le crâne (blanc) est une sphère creuse de 3mm d'épaisseur et de 20cm de diamètre constituée d'os. L'intérieur (rose) est constitué de matière cervicale. La vue est ici éclatée afin de laisser apparaître l'intérieur du crâne. À 25 cm du point d'entrée du faisceau primaire dans le fantôme se trouvent les deux paires de plans de détection de 10x10

cm^2 (violet). L'angle d'observation est le même que celui de la figure IV-1 (centré à 20° par rapport au point d'entrée de la cible)

IV.D.2.i) Profil longitudinal

Le premier profil présenté (figure IV-30) provient de la simulation de l'interaction d'un faisceau de 200 MeV/u avec le fantôme décrit ci-dessus. Le parcours des ions primaires est ici de 83 mm depuis l'entrée de la cible.

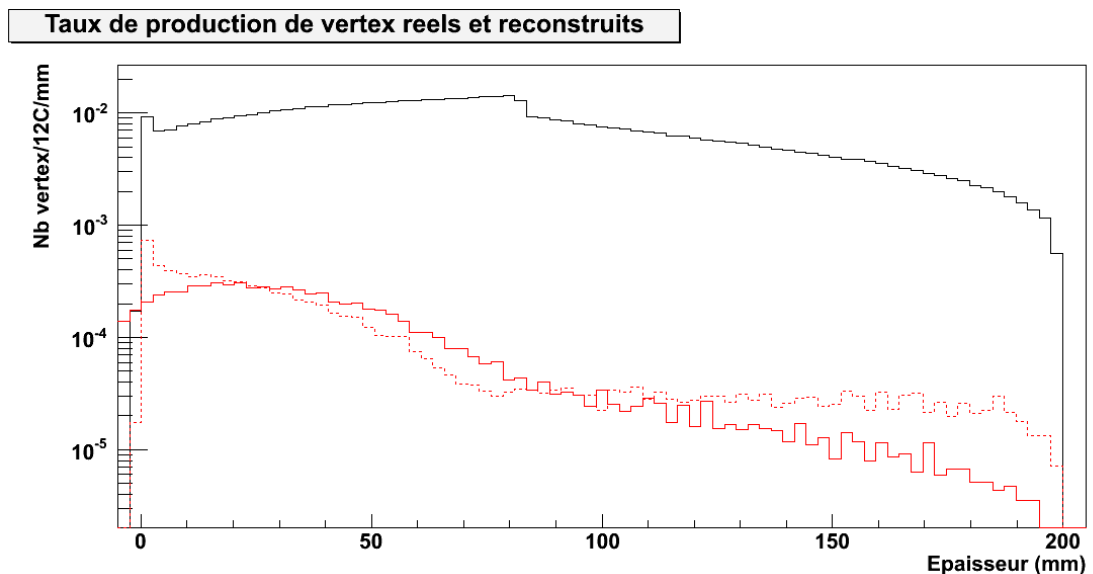


figure IV-30 : Profil longitudinal de production (noir) et de reconstruction (rouge) de vertex pour un faisceau de ^{12}C de 200 MeV/u dans le fantôme simulant la tête d'un patient. Le seuil entre les lignes de reconstruction est ici de 10mm. La ligne rouge continue représente la position longitudinale des vertex reconstruits. La ligne pointillée représente la position réelle (générée) de ces vertex reconstruits.

Malgré le fait que nous soyons ici dans le cas d'une situation de cible épaisse, la statistique sur le taux de reconstruction de vertex reste acceptable. On ne perd que deux ordres de grandeur entre le taux de vertex produits dans la cible et le taux de vertex reconstruits.

Pour une tranche en énergie ($\sim 10^7$ ions incidents), le nombre de vertex reconstruits par tranche de un millimètre varie tout au long du parcours de plus de 3100 vertex au maximum à quelques dizaines de vertex en fin de cible. Au pic de Bragg, dont la position est à $z = 83\text{mm}$, ce taux atteint 380 vertex reconstruits par millimètre.

La grande quantité de matière traversée va arrêter une grande proportion de fragments. Seuls ceux possédant l'énergie minimale nécessaire pour sortir de la cible apportent de l'information. Bien sûr, cette énergie dépendra de la quantité de matériau à traverser, et donc du lieu de création des fragments chargés le long du parcours des ions primaires.

IV.D.2.ii) Spectres en énergie des fragments détectés

J'ai donc, tout d'abord, comparé le spectre en énergie des fragments détectés avec le spectre en énergie de ces mêmes fragments au moment de leur création dans la cible.

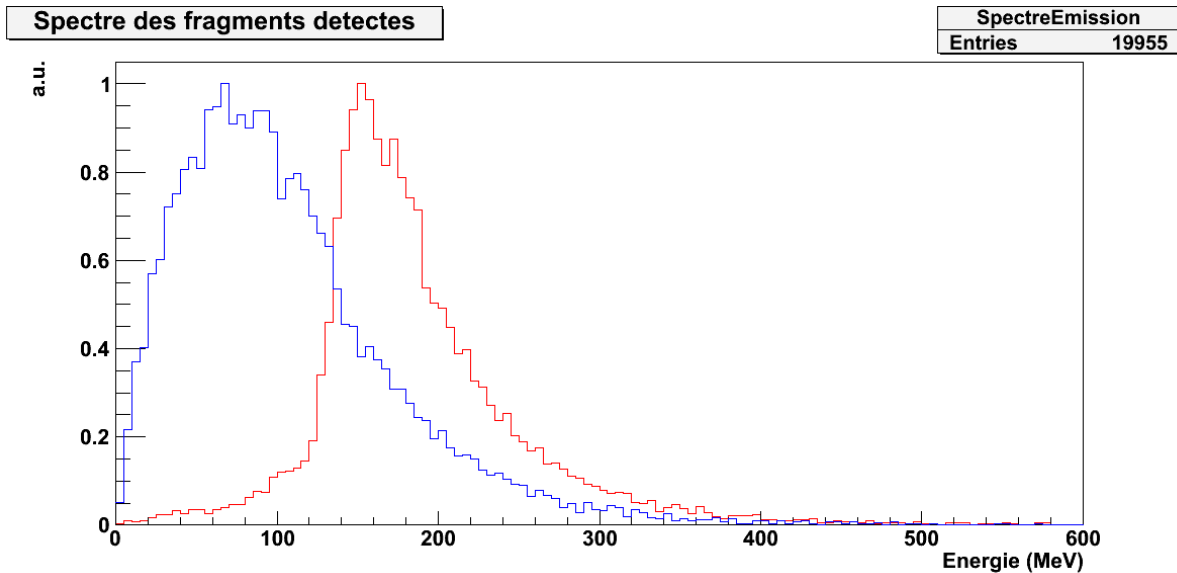


figure IV-31 : Comparaison entre le spectre en énergie des fragments au moment de leur détection (bleu) et le spectre en énergie de ces mêmes fragments à l'émission dans la cible.

On observe clairement que la majorité des fragments détectés ont été émis avec une énergie initiale (courbe rouge) supérieure à 140 MeV. Or, le parcours d'un proton de 140 MeV dans l'eau est de 14 cm. Cela correspond bien à l'ordre de grandeur des distances qu'une particule créée sur le trajet des ions primaires doit encore parcourir pour sortir de la cible dans le dispositif décrit ci-dessus.

Toutefois, certaines particules détectées ont une énergie initiale de quelques dizaines de MeV seulement. Or, tous les fragments dont l'énergie a été enregistrée dans le spectre ci-dessus correspondent à des particules ayant interagi avec une des deux paires de plans de détection.

Ces particules de faible énergie sont des fragments secondaires créés près de la surface du crâne par l'interaction de fragments primaires avec la cible.

Les deux schémas ci-dessous montrent les lieux de création des fragments de haute et de basse énergie (seuil : 140 MeV).

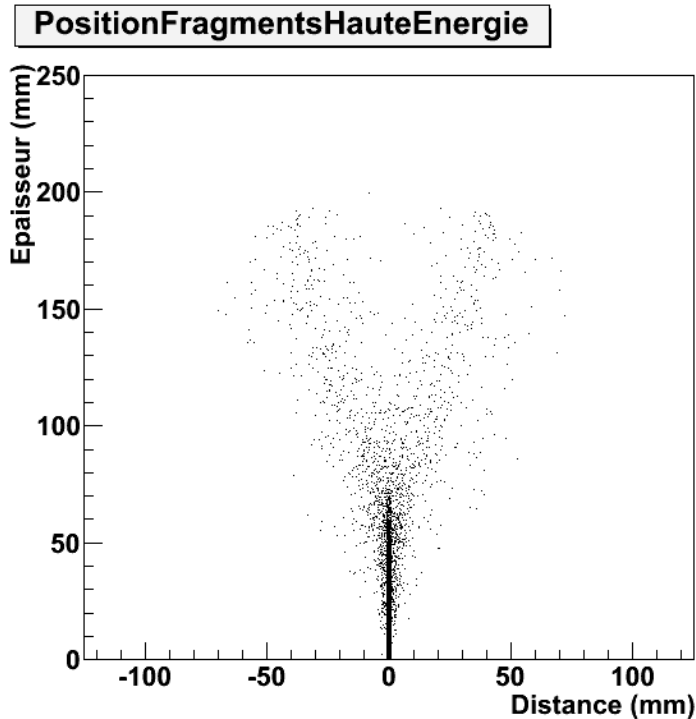


figure IV-32 : Position du lieu de création de tous les fragments détectés dont l'énergie initiale est supérieure à 115 MeV. Ces fragments énergétiques proviennent en majorité de l'interaction du faisceau primaire avec la cible (le faisceau entre dans la cible par le bas de la figure au point (0,0)). Sont aussi enregistrés quelques fragments secondaires créés à haute énergie et émis en ligne droite vers des détecteurs plans.

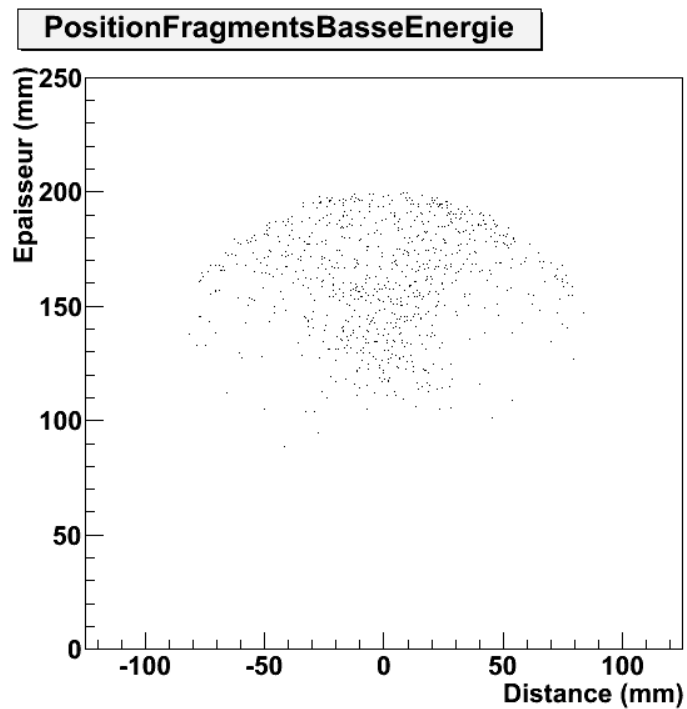


figure IV-33 : Position du lieu de création de tous les fragments détectés dont l'énergie initiale est inférieure à 115 MeV. Ces fragments faiblement énergétiques proviennent de l'interaction de fragments primaires avec la cible près de la surface.

J'ai ensuite étudié le spectre en énergie des fragments émis en trois endroits différents du parcours des ions primaires. Le premier correspond aux trois millimètres situés à l'entrée du faisceau primaire dans la matière cervicale (parcours compris entre 3 et 6 mm dans la cible). Le second correspond à une zone de trois millimètres de profondeur située au milieu du parcours des ions (de 40 à 43mm à l'intérieur de la cible), puis enfin les trois millimètres situés au pic de Bragg (de 80 à 83mm de profondeur)

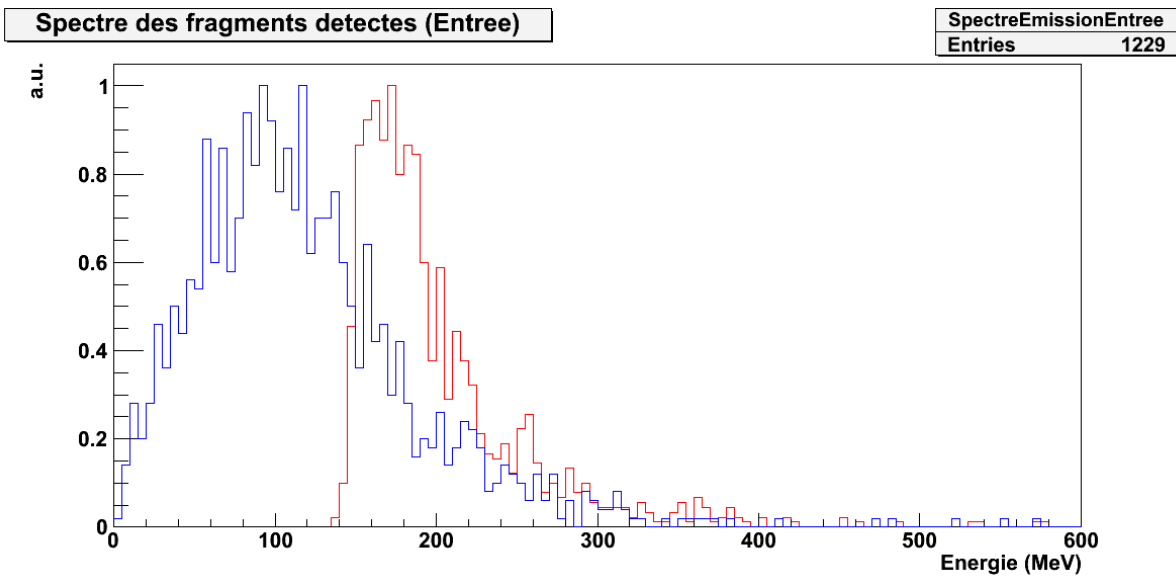


figure IV-34 : Spectre de l'énergie des fragments à l'émission (rouge) et à la détection (bleu). Tous ces fragments ont été émis dans les trois premiers millimètres de leur parcours dans la matière cervicale.

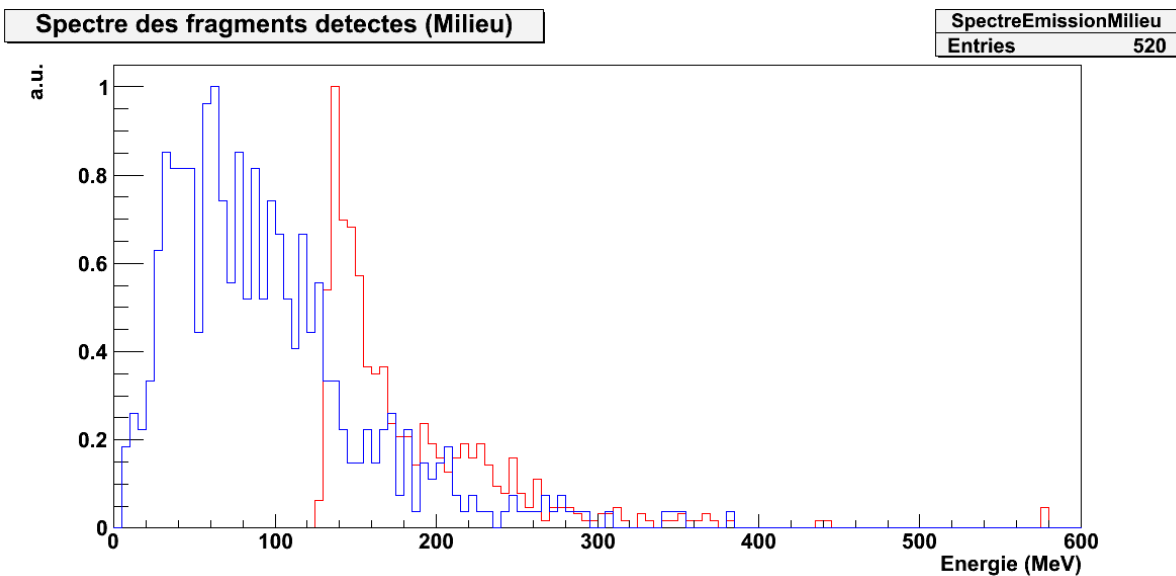


figure IV-35 : Spectre de l'énergie des fragments à l'émission (rouge) et à la détection (bleu). Tous ces fragments ont été émis dans une zone de trois millimètres située au milieu du parcours des ions primaires dans la cible.

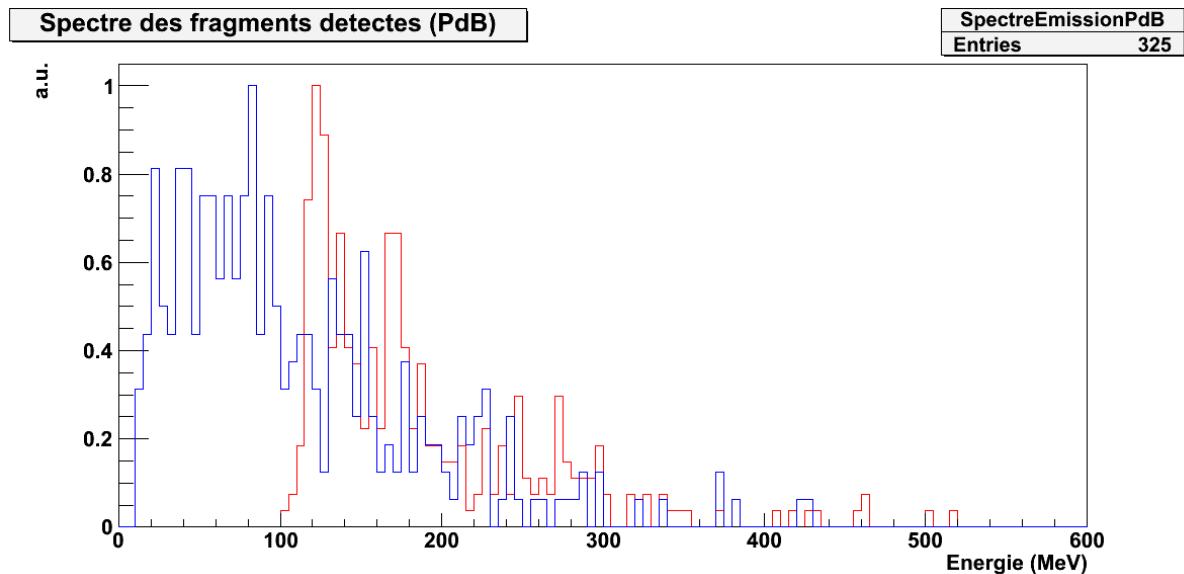


figure IV-36 : Spectre de l'énergie des fragments à l'émission (rouge) et à la détection (bleu). Tous ces fragments ont été émis dans une zone de un centimètre située juste en amont du pic de Bragg.

On peut tout d'abord vérifier que le spectre à l'émission (rouge) possède un seuil de coupure d'autant plus élevé que le lieu d'émission des fragments se situe près de l'entrée de la cible. À l'entrée, le maximum du spectre à l'émission est de 175 MeV alors qu'au milieu du parcours, il est égal à 145 MeV pour ne plus valoir que 115 MeV au pic de Bragg.

Ensuite, la statistique des fragments détectés diminue en fonction de la profondeur de création des fragments secondaires. En effet, plus le parcours effectué par les ions primaires est important, plus l'énergie moyenne de ces ions incidents est faible, et, en conséquence, plus l'énergie moyenne des fragments est faible. Les fragments émis proche du pic de Bragg auront donc une énergie moyenne minimum, et, bien que l'épaisseur résiduelle de cible à parcourir est elle aussi minimale, très peu de fragments issus de la zone du pic de Bragg parviendront à sortir de la cible.

La figure IV-37 montre le spectre (à l'émission en rouge et à la détection en bleu) de tous les fragments générés en aval du pic de Bragg.

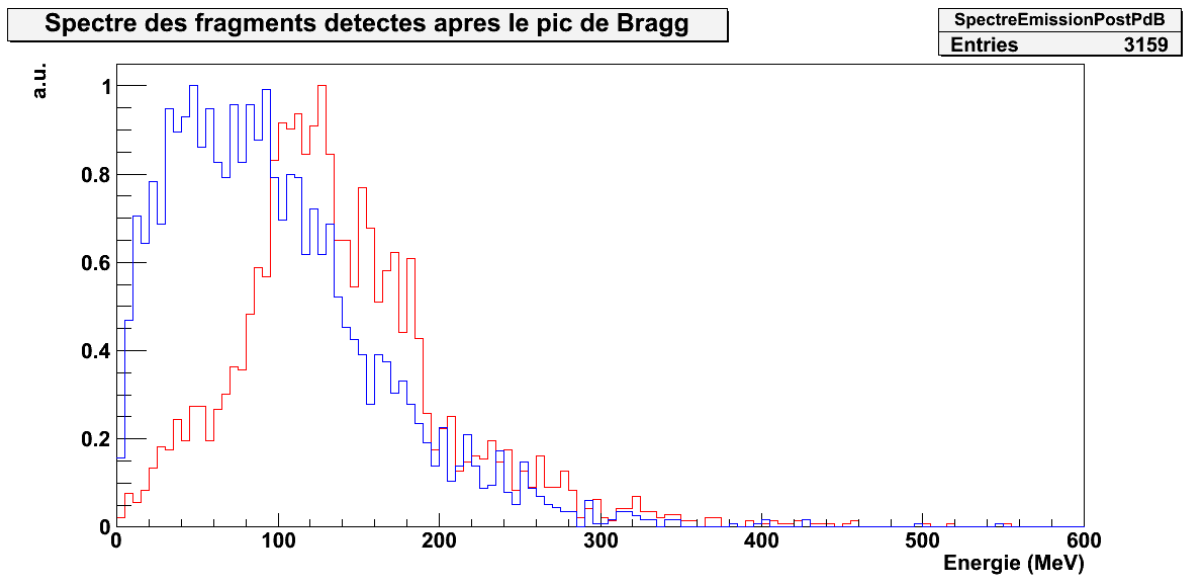


figure IV-37 : Spectre de l'énergie des fragments à l'émission (rouge) et à la détection (bleu).
Tous ces fragments ont été générés en aval du pic de Bragg.

Tous les fragments détectés en provenance d'une région au-delà du pic de Bragg sont des fragments secondaires, créés par l'interaction de fragments primaires avec la cible. 62 % de ces fragments sont émis avec une énergie supérieure à 115 MeV. Ce sont des fragments rapides créés loin de la surface de la cible et émis en ligne droite vers les détecteurs plans (voir figure IV-32). Les 38 % restants sont des fragments de basse énergie créés près de la surface de la cible (voir figure IV-33)

Les résultats présentés semblent montrer qu'une discrimination des événements sur l'énergie des fragments détectés n'apportera pas de façon évidente une amélioration du contraste au niveau du pic de Bragg. Ceci devra être confirmé par des données expérimentales.

Quelle est alors la précision que l'on peut atteindre sur la position du pic de Bragg ? J'ai simulé des faisceaux de différentes énergies dans le fantôme et étudié le lien entre le profil des vertex reconstruits et la position du pic de Bragg.

IV.D.2.iii) Variation de l'énergie du faisceau

L'énergie des différents faisceaux de ^{12}C incident simulés sont : 100, 180, 190, 200 et 300 MeV/u.

Les deux figures ci-dessous montrent les profils longitudinaux pour trois énergies proches (180, 190 et 200 MeV/u) ainsi que pour trois énergies balayant tout le domaine utilisé en hadronthérapie (de 100, 200 et 300 MeV/u)

3 energies : 180 190 200 MeV/u

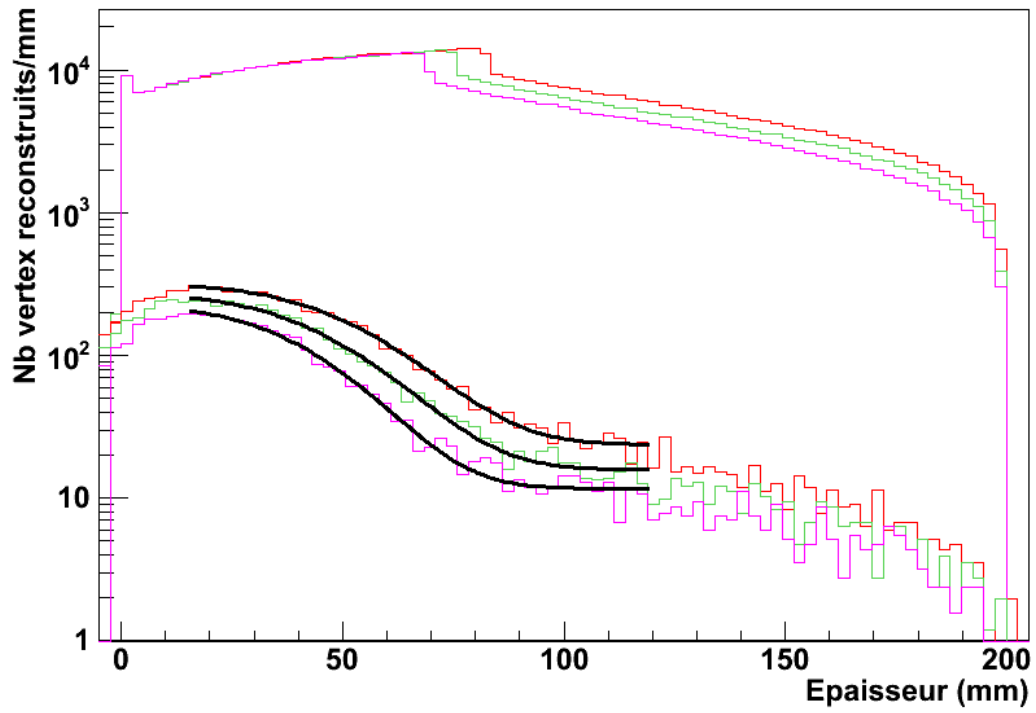


figure IV-38 : Profils de vertex reconstruits pour trois énergies proches :
180 (violet), 190 (vert) et 200 MeV/u (rouge)

5 energies : 100 150 200 250 300 MeV/u

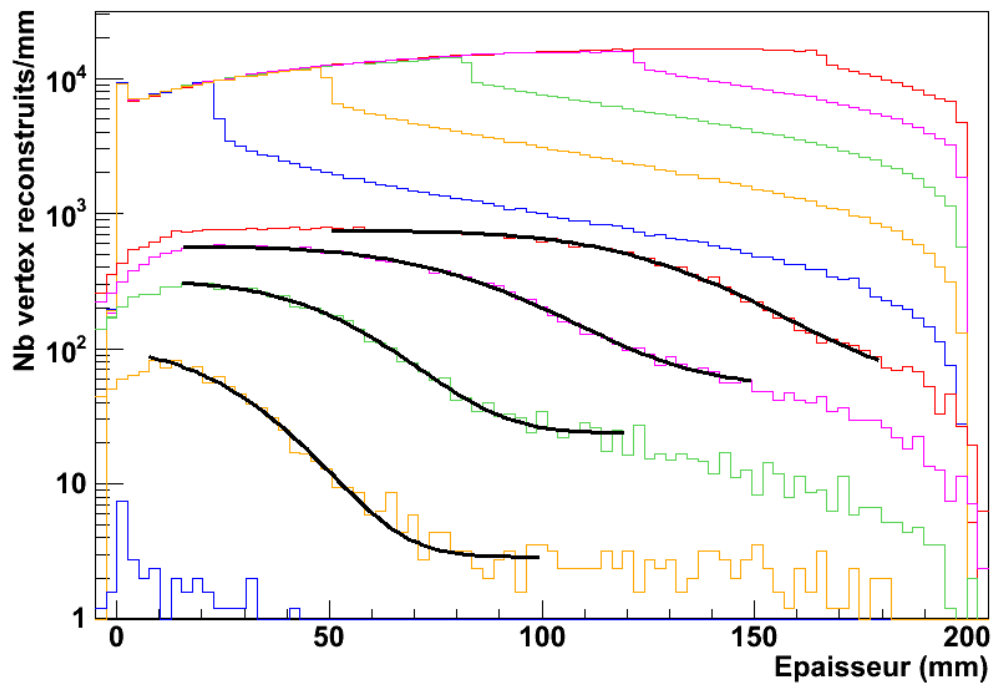


figure IV-39 : Profils de vertex reconstruits pour quatre énergies très différentes : 100(bleu), 150(orange), 200 (vert), 250(violet) et 300 MeV/u (rouge). On utilise pour chacun de ces profils reconstruit une fonction d'ajustement (fonction erreur). La position du point médian n'est pas significative à 100 MeV/u. En haut de la figure se trouvent les profils longitudinaux de tous les vertex créés dans la cible pour chacune des énergies étudiées.

Pour chacun de ces profils, j'ai étudié la variation de la position du point médian dans la chute du profil reconstruit et je l'ai comparé avec la position du pic de Bragg correspondant.

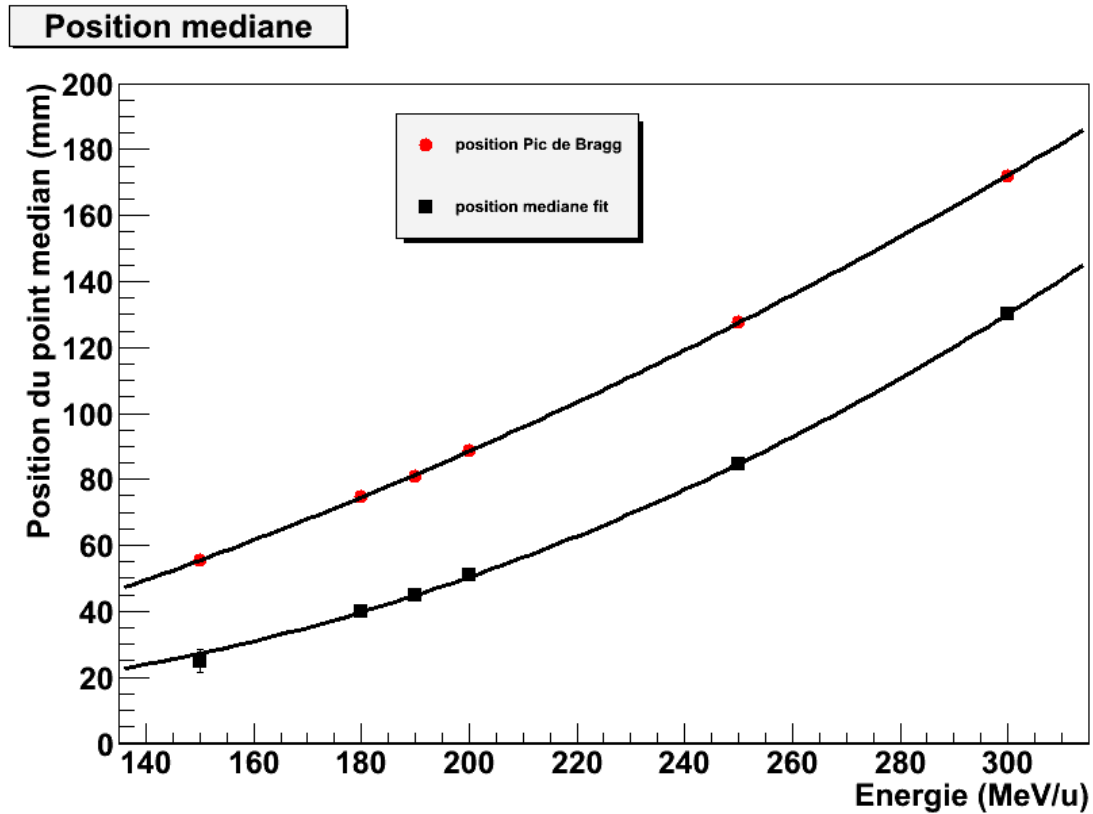


figure IV-40 : En noir : variation de la position du point médian en fonction de l'énergie du faisceau dans la cible

En rouge : variation de la position du pic de Bragg en fonction de l'énergie du faisceau incident.

Ici encore, la résolution en profondeur sur la position du point médian dépend de la statistique de comptage de la méthode, bien plus importante si l'énergie du faisceau incident est élevée. Dans notre cas, l'écart-type varie entre 0,5 et 3,5mm.

On retrouve ici la dépendance en $1/E$ du parcours des ions primaires..

J'ai, finalement, tracé la position du pic de Bragg en fonction de la position du point médian dans la ci-dessous.

Calibration pic de Bragg et point médian

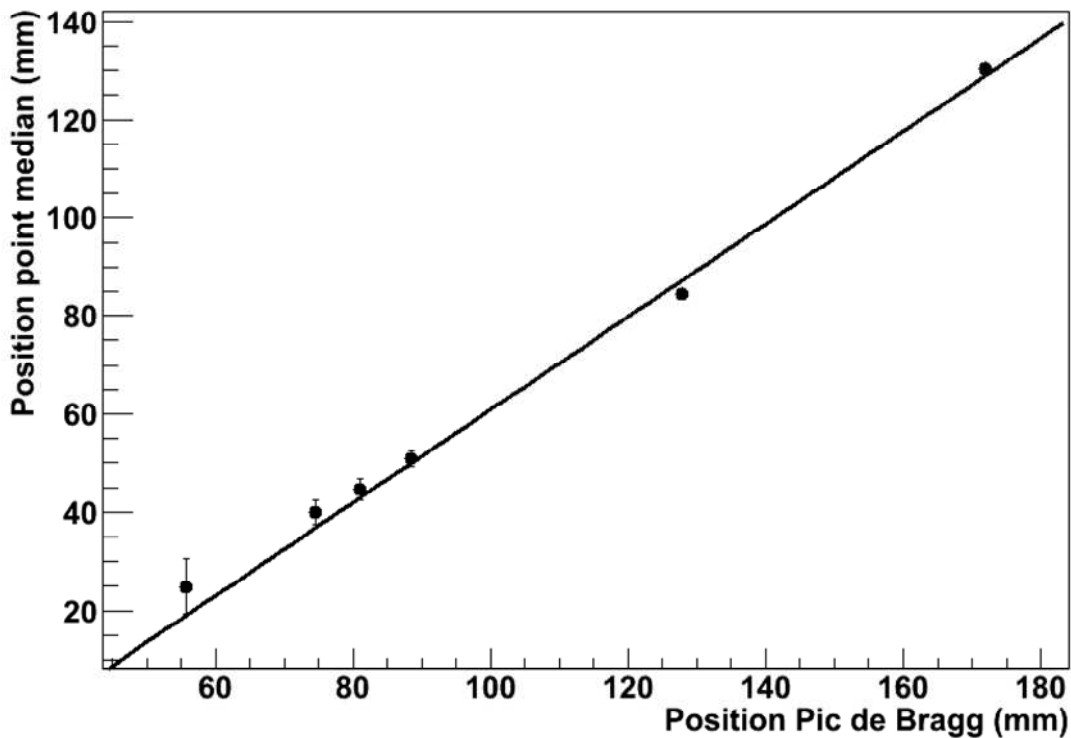


figure IV-41 : position du pic de Bragg en fonction de la position du point médian.

La position du pic de Bragg en fonction de celle du point médian suit une loi linéaire. L'écart le plus important se trouve pour le point où l'énergie du faisceau est de 150 MeV/u mais ne dépasse pas 5 mm, alors que le parcours résiduel des protons pour la position la plus éloignée de la face de sortie atteint 14 cm. Ce résultat est tout à fait remarquable, pour ne pas dire inattendu, car cette information n'était pas accessible dans le cas d'une cible cylindrique dans la section précédente. Par conséquent, à un étalonnage près, il est toujours possible de monitorer la position du pic de Bragg avec une précision de l'ordre du millimètre. Toutefois, il semble difficile de contrôler avec précision la position d'un faisceau de moins de 150 MeV/u.

IV.D.2.iv) Variation de la résolution en fonction de la statistique

L'énergie du faisceau simulé est fixée à 200 MeV/u. Le nombre d'ions incident varie de 10^5 à 10^7 ions. Cette variation de statistique influe sur l'incertitude avec laquelle le point médian est déterminé.

La figure IV-42 montre l'évolution de cette incertitude en fonction du nombre d'ions incidents. Il s'agit de la précision indiquée par la procédure d'ajustement dans ROOT (écart type obtenu par la méthode de moindres carrés).

Incertitude sur la position du point median

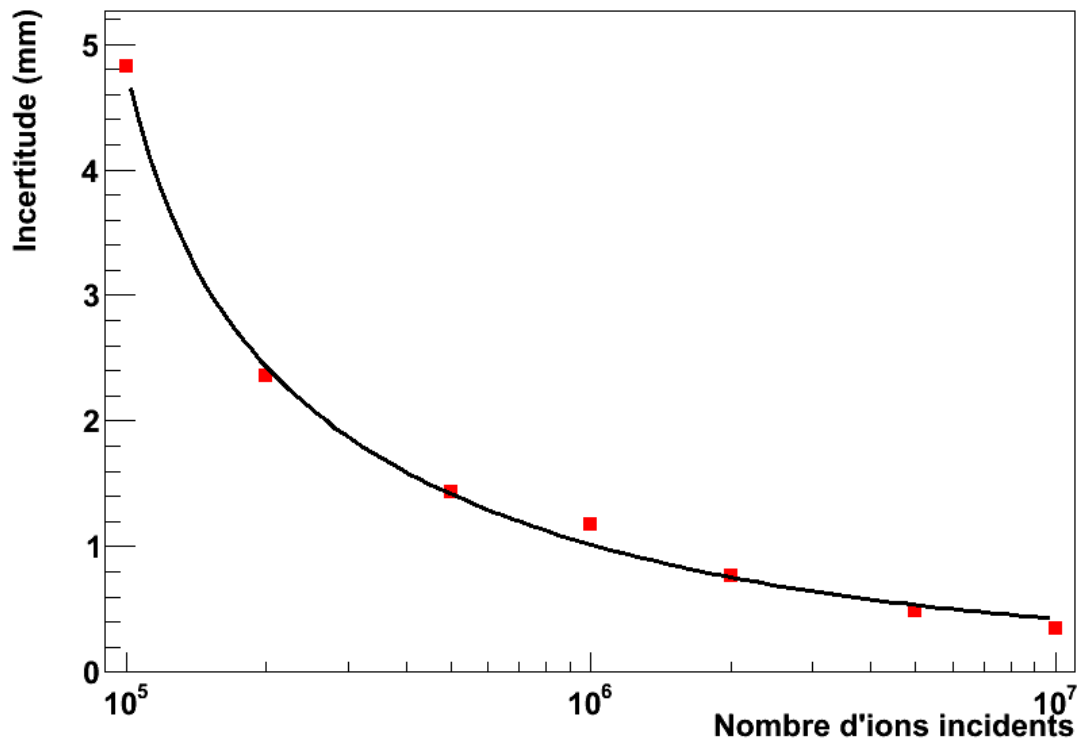


figure IV-42 : évolution de l'incertitude sur la position du point médian en fonction du nombre d'ions ¹²C incidents. L'énergie du faisceau est fixe et vaut 200 MeV/u.

La fonction d'ajustement utilisée est en $\frac{1}{\sqrt{N}}$ avec N le nombre d'ions incidents.

L'ajustement illustré sur la figure IV-42, comme on s'y attend, montre que l'incertitude sur la position du point médian est statistique. Cette incertitude est de l'ordre de 1 mm pour une statistique de 10⁶ ions incident et de 5 mm si la statistique est divisée par 10.

Rappelons que 10⁷ ions sont nécessaires pour chaque tranche en énergie. En mode actif, chaque tranche est divisée en voxels que le faisceau balaye un par un. Typiquement, une tranche est composée de quelques dizaines à quelques centaines de voxels. Dans ces conditions, il semble envisageable de pouvoir obtenir une information en temps réel de la position de chaque voxel avec une incertitude de l'ordre de quelques millimètres.

Cette conclusion est encore prospective. Les premières expériences de reconstruction de vertex sur faisceau de carbone planifiées pour cette fin d'année 2011 devraient permettre de confronter les simulations réalisées avec les mesures expérimentales

Conclusion Générale

En hadronthérapie, les différentes sources d'incertitudes sur la position du patient (lors de la planification du plan de traitement, lors de la calibration stœchiométrique ou suite à des variations anatomiques entre les séances d'irradiation) rendent nécessaire de connaître avec précision le parcours des ions primaires dans le patient durant le traitement.

La détection de rayonnements dits "prompts", c'est-à-dire émis au cours de l'irradiation, lors d'interactions nucléaires entre les noyaux incidents et ceux de la cible, rend possible un contrôle qualité en temps réel de la thérapie par ions carbone.

Le travail présenté est consacré à l'étude de faisabilité d'une imagerie par reconstruction de vertex (ou "IVI" – Interaction Vertex Imaging). J'ai étudié la possibilité de contrôler le parcours des ions primaires en utilisant la distribution de lieux de réactions nucléaires dans la cible car cette distribution est fortement corrélée au parcours des ions primaire

Le dispositif simulé est composé de plusieurs plans fins pixellisés parallèles situés en aval du patient. Il permet de détecter les positions successives de la trajectoire de particules secondaires chargées issues des réactions nucléaires qui se produisent dans la cible. On peut alors reconstruire les trajectoires des particules émergeant du patient et les extrapoler jusqu'à leur point d'origine (le vertex).

Les mécanismes fondamentaux d'interaction particule-matière et d'interaction photon-matière sont rappelés dans le chapitre I, ainsi que le contexte médical dans lequel s'inscrit cette étude. L'hadronthérapie y est présentée comme une technique complémentaire de la radiothérapie conventionnelle et l'utilisation de rayonnements prompts (gamma ou particules chargées) pour le contrôle du parcours des ions primaire y est introduite.

Les processus physiques qui ont lieu dans le patient au cours de l'irradiation sont décrits dans le chapitre II. Une attention particulière est portée à la description des processus d'interaction nucléaires mis en jeu. L'outil de simulation Monte Carlo GEANT4 doit reproduire ces processus électromagnétiques et nucléaires. Ils sont décrits par différents modèles dont le choix est discuté. Les deux modèles d'interaction noyau-noyau les plus fréquents sont présentés et comparés.

Le troisième chapitre est consacré aux validations expérimentales des prédictions de l'outil de simulation.

Tout d'abord, plusieurs expériences de mesure de taux de protons secondaires ont été réalisées à différentes énergies dans le domaine de l'hadronthérapie (95 MeV/u au GANIL, 200 et 310 MeV/u au

GSI). Ces résultats sont comparés aux simulations effectuées. Les prédictions théoriques restent en relativement bon accord avec les mesures. Quasiment identiques à basse énergie, les taux de production simulés surestiment les résultats expérimentaux de 30% à 200 MeV/u et de 70% à 310 MeV/u.

Deux autres prises de données ont permis de mesurer l'évolution du taux de coïncidence entre fragments chargés légers émis aux angles avant en fonction de l'épaisseur de la cible. Ici encore, les taux de coïncidence mesurés et simulés sont en bon accord.

Une fois les résultats de l'outil de simulation validés, j'ai consacré le quatrième chapitre à l'étude de faisabilité de la méthode de reconstruction de vertex pour le contrôle du parcours des ions primaires. La méthode de reconstruction de vertex choisie consiste à considérer que la trajectoire des fragments détectés est rectiligne. Le vertex est calculé au milieu de la plus courte distance entre deux trajectoires reconstruites. Cette approximation ne prend pas en compte les effets de diffusion multiple subis par les particules secondaires dans la cible mais a le mérite d'être rapide à implémenter (dans l'optique d'un monitoring en ligne et en temps réel d'un faisceau en hadronthérapie). Les premiers résultats fournis ici sont donc obtenus dans les conditions les plus défavorables et pourront certainement être améliorés par des études ultérieures utilisant des algorithmes de reconstruction plus performants.

Il apparaît tout d'abord que la méthode "single" ou simple proton (reconstruction du vertex par intersection entre la trajectoire d'un fragment détecté hors du patient et celle d'un ion incident obtenue à l'aide d'un hodoscope de faisceau) permet d'établir un profil longitudinal de vertex avec une statistique dix fois plus importante que la méthode dite "en coïncidence" ou double proton (intersection entre les trajectoires de deux fragments détectés en coïncidence hors du patient). Cette bonne statistique et, dans une moindre mesure, la résolution légèrement meilleure de la méthode "single", m'ont permis de justifier le choix de l'utilisation de la méthode "single" dans la suite de l'étude.

Une autre conclusion est qu'il n'est pas nécessaire d'imposer de distance maximale entre les deux trajectoires de reconstruction lors du calcul de la position du vertex car le paramètre le plus important ici est la statistique de reconstruction des vertex. Ce résultat n'est, bien sûr, valable que pour l'algorithme de reconstruction choisi ici (reconstruction des trajectoires des particules secondaires par des lignes droites) et pourrait évoluer lors d'études ultérieures.

Ces paramètres fixés, deux configurations de cibles (homogène et inhomogène) ont été simulées afin d'étudier l'effet de la variation du parcours des ions primaires. Toutes montrent la possibilité de

suivre la variation de la position du pic de Bragg avec une précision millimétrique avec toutefois la nécessité de réaliser un étalonnage préalable.

Enfin, une simulation plus "réaliste" a été effectuée afin de simuler l'irradiation d'un crâne humain par un faisceau d'ions ^{12}C d'énergie variable. Pour une énergie comprise entre 150 et 300 MeV/u et moyennant, là encore, un étalonnage préalable, il est toujours possible de suivre la variation du parcours des ions primaires avec une précision de l'ordre du millimètre, et ce pour des épaisseurs résiduelles devant être parcourues par les protons s'étendant jusqu'à 13 cm (parcours initial des ions carbone de 7 cm). Cette précision spatiale dépend de la statistique sur le nombre de protons détectés, et a été obtenue pour des conditions similaires à celles d'une irradiation thérapeutique.

La détection de particules chargées pour contrôler le parcours du faisceau primaire en hadronthérapie est donc une technique prometteuse.

Une campagne de prise de données est prévue prochainement afin de pouvoir confronter les futurs résultats avec les simulations décrites ci-dessus. Plusieurs détecteurs silicium amincis et pixellisés de type MIMOSA 26, d'une résolution voisine de 4 microns, développés à l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (Strasbourg) seront utilisés prochainement lors de prises de données sur faisceau. L'objectif est de reconstruire le profil longitudinal des vertex créés dans une cible d'eau sphérique de 18 cm irradiée par un faisceau d'ions ^{12}C et de comparer le taux de reconstruction de vertex avec les simulations réalisées dans cette étude. En parallèle, ces détecteurs seront aussi utilisés lors d'autres études sur la radiographie proton du patient (Proton-CT).

La procédure simplifiée pour la reconstruction des vertex nous a permis de nous affranchir de la problématique de la reconstruction de cette imagerie. Le but était d'établir quelques critères objectifs de faisabilité pour l'obtention d'une information en temps réel au cours du traitement. Ce travail sera poursuivi lors d'études ultérieures, qui permettront certainement d'améliorer la précision de cette modalité d'imagerie.

Le travail que j'ai réalisé montre l'intérêt de la technique de reconstruction de vertex. Cette technique de contrôle en ligne et en temps réel du parcours des ions dans le patient n'est pas la seule étudiée dans mon groupe. D'autres travaux ont aussi montré l'intérêt de détecter les rayons gamma prompts émis lors de l'interaction entre les particules du faisceau incident et la cible. La statistique de la méthode de reconstruction de vertex associée aux informations fournies par la détection de ces gamma prompts, le fait que les particules secondaires sont détectées en aval du faisceau, proche de l'axe du faisceau alors que le dispositif de détection des gamma prompts est positionné à 90° de cet axe, permettent d'envisager un usage simultané de ces deux techniques, au profit du patient. En collaboration avec le LPC-Clermont, nous étudions également la possibilité

d'inclure ces deux modalités d'imagerie dans un troisième dispositif de TEP en ligne, ce dernier fournissant a posteriori la cartographie de l'implantation des émetteurs β^+ .

Bibliographie

- [1] InVS, « Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005 », *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005*. [Online]. Available: http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm. [Accessed: 25-mars-2011].
- [2] Institut de veille Sanitaire, *Dossier*: *Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010*. .
- [3] R. Dendale et al., « Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO) », *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 65, n° 3, p. 780–787, 2006.
- [4] G. Noël, L. Feuvret, R. Ferrand, G. Boisserie, J. J. Mazon, et J. L. Habrand, « Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas », *Neurosurgery*, vol. 55, n° 6, p. 1252, 2004.
- [5] « Centre Etoile: traitement du cancer par hadronthérapie, radiothérapie par ions carbone – Lyon », *Centre Etoile*. [Online]. Available: <http://www.centre-etoile.org/>. [Accessed: 01-mai-2011].
- [6] S. Msika, A. M. Benhamiche, J. L. Jouve, P. Rat, et J. Faivre, « Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study », *European Journal of Cancer*, vol. 36, n° 3, p. 390–396, 2000.
- [7] A. Cuschieri et al., « Patient survival after D 1 and D 2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial », *British journal of cancer*, vol. 79, n° 9/10, p. 1522, 1999.
- [8] C. G. Moertel et al., « Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report », *Annals of internal medicine*, vol. 122, n° 5, p. 321, 1995.
- [9] I. Baumgaertner, V. Ratzu, J.-C. Vaillant, L. Hannoun, T. Poynard, et T. André, « [Hepatotoxicity of metastatic colorectal cancer chemotherapy: systematic review] », *Bulletin Du Cancer*, vol. 97, n° 5, p. 559-569, mai. 2010.
- [10] V. Despeignes, « Observation concernant un cas de cancer de l'estomac traité par les rayons Roentgen. », *Lyon Med.*, p. 428-430, 1896.
- [11] J. J. Mazon, P. Lang, J. M. Simon, T. Toubiana, L. Feuvret, et G. Boisserie, « New devices in radiation oncology », *Bulletin du cancer*, vol. 94, n° 1, p. 109–13, 2007.
- [12] U. Veronesi et al., « Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast », *New England Journal of Medicine*, vol. 305, n° 1, p. 6, 1981.
- [13] A. Pollack et al., « Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 18, n° 23, p. 3904, 2000.
- [14] B. Emami et al., « Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation », *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 21, n° 1, p. 109–122, 1991.
- [15] B. Emami et al., « Three-dimensional treatment planning for lung cancer », *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 21, n° 1, p. 217–227, 1991.
- [16] C. Nutting, D. P. Dearnaley, S. Webb, et others, « Intensity modulated radiation therapy: a clinical review », *British Journal of Radiology*, vol. 73, p. 459–469, 2000.

- [17] G. Kantor, M. A. Mahé, P. Giraud, et others, « Évaluation nationale de la tomothérapie hélicoïdale: description des indications, des contraintes de dose et des seuils de repositionnement », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 11, n° 6-7, p. 331–337, 2007.
- [18] G. Bauman, S. Yartsev, T. Coad, B. Fisher, et T. Kron, « Helical tomotherapy for craniospinal radiation », *British Journal of Radiology*, vol. 78, n° 930, p. 548–552, 2005.
- [19] H. Mammar et al., « Current indications and ongoing clinical trials with CyberKnife® stereotactic radiotherapy in France in 2009 », *Bulletin du Cancer*, vol. 96, n° 9, p. 853–64, 2009.
- [20] O. Pasteau et P. Degrais, « De l'emploi du radium dans les cancers de la prostate », *J Urol*, vol. 4, p. 341–5, 1913.
- [21] B. Hilaris, M. Batata, et L. Anderson, *Modern brachytherapy*, Masson. New York: , 1987.
- [22] D. Chassagne, « Court B, Gerbault A, Perrin JL, Haie C. Cancer de la prostate: techniques de curiethérapie; revue de la littérature et expérience de l'Institut Gustave Roussy », *Bull Cancer*, vol. 72, p. 578–84, 1985.
- [23] H. H. Holm, N. Juul, J. F. Pedersen, H. Hansen, et I. Stroyer, « Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography », *J Urol*, vol. 130, p. 283–286, 1983.
- [24] C. Buron et al., « An economic evaluation of interstitial brachytherapy, radical prostatectomy and external beam radiotherapy for localized prostate cancer: results during the first year after therapy », *Radiother Oncol*, vol. 71, n° 2, p. S86, 2004.
- [25] J. F. Chatal et C. Hoefnagel, *Radionuclide therapy*, 1999^e éd., vol. 354: 951-5. .
- [26] C. M. Davisson et R. D. Evans, « Gamma-ray absorption coefficients », *Reviews of Modern Physics*, vol. 24, n° 2, p. 79–107, 1952.
- [27] « d'après la base de donnée XCOM du National Institute of Standards and Technology (NIST) ». [Online]. Available: <http://www.nist.gov/physlab/data/xcom/index.cfm>.
- [28] J. S. Bedford et W. C. Dewey, « Historical and current highlights in radiation biology: has anything important been learned by irradiating cells? », *Radiation Research*, vol. 158, n° 3, p. 251–291, 2002.
- [29] A. Friedben, « Demonstration eines cabrids des rechten Handrückens, das dich nach langdauernder einwirkung von Röntgenstrahlen entwickelt hatte », *Fortschr Geg Röntgenol*, vol. 6, 1902.
- [30] J. D. Watson et F. H. G. Crick, « Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid », *Inspiring science: Jim Watson and the age of DNA*, p. 74, 2003.
- [31] J. D. Watson et F. H. C. Crick, « A structure for deoxyribose nucleic acid », *Inspiring science: Jim Watson and the age of DNA*, p. 70, 2003.
- [32] F. N. Gobert et al., « Chromosome aberrations and cell inactivation induced in mammalian cells by ultrasoft X-rays: correlation with the core ionizations in DNA », *International Journal of Radiation Biology*, vol. 80, n° 2, p. 135-145, févr. 2004.
- [33] A. Chetoui, I. Despiney, L. Guiraud, L. Adoui, L. Sabatier, et B. Dutrillaux, « Possible role of inner-shell ionization phenomena in cell inactivation by heavy ions », *International journal of radiation biology*, vol. 65, n° 5, p. 511–522, 1994.
- [34] B. Boudaïffa, P. Cloutier, D. Hunting, M. A. Huels, et L. Sanche, « Resonant formation of DNA strand breaks by low-energy (3 to 20 eV) electrons », *Science*, vol. 287, n° 5458, p. 1658, 2000.
- [35] B. Gervais, M. Beuve, G. H. Olivera, et M. E. Galassi, « Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis », *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 75, n° 4, p. 493–513, 2006.
- [36] B. P. Yu, « Cellular defenses against damage from reactive oxygen species », *Physiological Reviews*, vol. 75, n° 1, p. 236, 1995.
- [37] D. Dabli, « Utilisation d'un modèle microdosimétrique cinétique (MKM) pour l'interprétation d'irradiations cellulaires dans le cadre de l'hadronthérapie: Application de simulations Monte-Carlo », 2010.
- [38] D. Averbeck, *Radiobiologie: Radiothérapie et Radioprotection, Bases fondamentales*, Hermann. 2008.
- [39] H. Coutard, « Principles of x-ray therapy of malignant diseases », *The Lancet*, vol. 224, n° 5784, p. 1-8, 1934.
- [40] R.-J. Bensadoun, « RCMi ORL, Résultats sur la préservation salivaire », 06-déc-2004.
- [41] R. Lacave, J. Larsen, et J. Robert, *Cancérologie fondamentale*. John Libbey Eurotext (7 juillet 2005).
- [42] Balosso et al., *Dossier pour la création d'un pôle national d'hadronthérapie par faisceaux d'ions légers*. 2004.
- [43] D. Schardt, T. Elsasser, et D. Schulz-Ertner, « Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits », *REVIEWS OF MODERN PHYSICS Rev Mod Phys*, vol. 82, p. 383, 2010.

- [44] H. Bethe, « Zur theorie des durchgangs schneller korpuskularstrahlen durch materie », *Annalen der Physik*, vol. 397, n° 3, p. 325–400, 1930.
- [45] F. Bloch, « Bremsvermögen von Atomen mit mehrer Elektronen », *Z. Phys*, vol. 81, p. 363-376, 1933.
- [46] F. Bloch, « Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie », *Annalen der Physik*, vol. 408, n° 3, p. 285–320, 1933.
- [47] U. Fano, « Penetration of protons, alpha particles, and mesons », *Annual Review of Nuclear Science*, vol. 13, n° 1, p. 1–66, 1963.
- [48] W. H. Barkas, « Nuclear research emulsions vol. 1 », *Academic, New York*, 1963.
- [49] T. Elsässer, A. Gemmel, M. Scholz, D. Schardt, et M. Krämer, « The relevance of very low energy ions for heavy-ion therapy », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 54, p. N101, 2009.
- [50] F. Le Foulher, « Simulations Monte Carlo et mesure de l'émission de gamma prompts appliquées au contrôle en ligne en hadronthérapie », UCBL, 2010.
- [51] S. P. Ahlen, « Theoretical and experimental aspects of the energy loss of relativistic heavily ionizing particles », *Reviews of Modern Physics*, vol. 52, n° 1, p. 121–173, 1980.
- [52] B. Rossi, *High-energy Particles*, Prentice-Hall. New York: , 1952.
- [53] W. R. Leo, *Techniques for nuclear and particle physics experiments: a how-to approach*. Springer Verlag, 1994.
- [54] Y. El-Masri et al., « Trends of total reaction cross sections for heavy ion collisions in the intermediate energy range », *Physical Review C*, vol. 35, n° 5, p. 1678–1691, 1987.
- [55] K. Gunzert-Marx, H. Iwase, D. Schardt, et R. S. Simon, « Secondary beam fragments produced by 200 MeV u-1 12C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy », *New Journal of Physics*, vol. 10, p. 075003, 2008.
- [56] R. Serber, « Nuclear reactions at high energies », *Physical Review*, vol. 72, n° 11, p. 1114–1115, 1947.
- [57] A. S. Goldhaber et H. H. Heckman, « High energy interactions of nuclei », *Annual Review of Nuclear and Particle Science*, vol. 28, n° 1, p. 161–205, 1978.
- [58] J. Hüfner, « Heavy fragments produced in proton-nucleus and nucleus-nucleus collisions at relativistic energies* 1 », *Physics Reports*, vol. 125, n° 4, p. 129–185, 1985.
- [59] W. G. Lynch, « Nuclear fragmentation in proton-and heavy-ion-induced reactions », *Annual Review of Nuclear and Particle Science*, vol. 37, n° 1, p. 493–535, 1987.
- [60] E. M. Friedlander, « Relativistic heavy ion collisions: experiment », 2010.
- [61] G. Kraft, « Tumor therapy with heavy charged particles », *Progress in Particle and Nuclear Physics*, vol. 45, p. S473–S544, 2000.
- [62] F. Nickel et al., « Charge-changing nuclear reactions of relativistic light-ion beams ($5 \leq Z \leq 10$) passing through thick absorbers* 1 », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 117, n° 3, p. 221–234, 1996.
- [63] M. Golovkov, D. Aleksandrov, L. Chulkov, G. Kraus, et D. Schardt, « Fragmentation of 270 A MeV carbon ions in water », presented at the Advances in Hadrontherapy, International Congress Series No. 1144 _Elsevier Science, New York, p. 316-324.
- [64] T. Kohno et al., « Spatial fragment distribution from a therapeutic pencil-like carbon beam in water », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, p. 3393, 2005.
- [65] V. L. Highland, « Some practical remarks on multiple scattering », *Nuclear Instruments and Methods*, vol. 129, n° 2, p. 497–499, 1975.
- [66] « Site du centre de traitement et de recherche du GSI, Allemagne ». [Online]. Available: <http://www.gsi.de>.
- [67] Z. Taheri-Kadkhoda et al., « Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons », *Radiation Oncology*, vol. 3, n° 1, p. 4, 2008.
- [68] « Site du RIST (Research organization for Information Science and Technology), Japon ». [Online]. Available: <http://www.rist.or.jp/>.
- [69] E. J. Hall et A. J. Giaccia, *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [70] G. Kraft, « Tumor therapy with heavy charged particles », *Progress in Particle and Nuclear Physics*, vol. 45, p. S473–S544, 2000.
- [71] R. R. Wilson et others, « Radiological use of fast protons », *Radiology*, vol. 47, n° 11, p. 487–491, 1946.
- [72] S. Graffman, A. Brahme, et B. Larsson, « Proton radiotherapy with the Uppsala cyclotron. Experience and plans. », *Strahlentherapie*, vol. 161, n° 12, p. 764, 1985.
- [73] A. I. Ruderman et al., « Use of USSR proton accelerators for medical purposes », 1972.

- [74] P. Heeg et al., « Heavy Ion Tumor Therapy at GSI closed ».
- [75] *PTCOG*: *rapport de statistiques*. .
- [76] *rapport préliminaire de la Haute Autorité de Santé sur l'Hadronthérapie par ion Carbone*. .
- [77] M. Testa, « Physical measurements for ion range verification in charged particle therapy », 2010.
- [78] H. Kato et al., « Clinical advantages of carbon-ion radiotherapy », *New Journal of Physics*, vol. 10, p. 075009, 2008.
- [79] K. ANDO et al., « Biological gain of carbon-ion radiotherapy for the early response of tumor growth delay and against early response of skin reaction in mice », *Journal of radiation research*, vol. 46, n° 1, p. 51–57, 2005.
- [80] J. Denekamp, T. Waites, et J. F. Fowler, « Predicting realistic RBE values for clinically relevant radiotherapy schedules », *International journal of radiation biology*, vol. 71, n° 6, p. 681–694, 1997.
- [81] G. W. Bennett, J. O. Archambeau, B. E. Archambeau, J. I. Meltzer, et C. L. Wingate, « Visualization and transport of positron emission from proton activation in vivo », *Science*, vol. 200, n° 4346, p. 1151, 1978.
- [82] E. J. Hall, « Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers », *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 65, n° 1, p. 1–7, 2006.
- [83] R. MACKLIS et al., « In regards to hall: Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. Authors' reply », *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 66, n° 5, p. 1593–1595, 2006.
- [84] P. J. Binns et J. H. Hough, « Secondary dose exposures during 200 MeV proton therapy », *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 70, n° 1-4, p. 441, 1997.
- [85] X. Yan, U. Titt, A. M. Koehler, et W. D. Newhauser, « Measurement of neutron dose equivalent to proton therapy patients outside of the proton radiation field », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 476, n° 1-2, p. 429–434, 2002.
- [86] U. Schneider, S. Agosteo, E. Pedroni, et J. Besserer, « Secondary neutron dose during proton therapy using spot scanning », *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 53, n° 1, p. 244–251, 2002.
- [87] B. Gottschalk, « Neutron dose in scattered and scanned proton beams: in regard to Eric J Hall », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 65, p. 1–7, 2006.
- [88] D. K. Bewley, « Calculated LET distributions of fast neutrons », *Radiation Research*, vol. 34, n° 2, p. 437–445, 1968.
- [89] N. H. A. Terry et J. Denekamp, « RBE values and repair characteristics for colo-rectal injury after caesium 137 gamma-ray and neutron irradiation. II. Fractionation up to ten doses », *British Journal of Radiology*, vol. 57, n° 679, p. 617, 1984.
- [90] R. D. Errington et al., « High energy neutron treatment for pelvic cancers: study stopped because of increased mortality. », *British Medical Journal*, vol. 302, n° 6784, p. 1045, 1991.
- [91] M. H. Maor, « Fast neutron therapy in advanced head and neck cancer: a collaborative internal randomised trial », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 32.
- [92] A. Carabe-Fernandez, R. G. Dale, et B. Jones, « The incorporation of the concept of minimum RBE (RBE_{min}) into the linear-quadratic model and the potential for improved radiobiological analysis of high-LET treatments », *International Journal of Radiation Biology*, vol. 83, n° 1, p. 27–39, 2007.
- [93] J. Langner, « Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron Emission Tomography In: Master of Computer Science thesis », *University of Applied Sciences Dresden and Research Center Dresden-Rossendorf, Dresden*, 2003.
- [94] W. Enghardt, R. Hinz, K. Lauckner, J. Pawelke, F. Pönisch, et B. G. Hasch, « In-situ positron emission tomography for dose localisation at the tumour therapy with ¹²C », *GSI Scientific Report*, p. 2000–1, 1999.
- [95] J. Pawelke et al., « In-beam PET imaging for the control of heavy-ion tumour therapy ».
- [96] W. Enghardt et al., « Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 525, n° 1-2, p. 284–288, 2004.
- [97] V. Crespo et P. Alexandre, « Optimization of in-beam positron emission tomography for monitoring heavy ion tumor therapy », 2006.
- [98] W. Enghardt, F. Fiedler, D. Mockël, et K. Parodi, « In-beam PET for radiotherapy monitoring », presented at the Conf. on Clinical and Experimental Research in Radiation Oncology, 2006.

- [99] P. Crespo, G. Shakirin, et W. Enghardt, « On the detector arrangement for in-beam PET for hadron therapy monitoring », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51, p. 2143, 2006.
- [100] R. Iritani et al., « Washout measurement of radioisotope implanted by radioactive beams in the rabbit », *Physics in medicine and biology*, vol. 48, p. 2269, 2003.
- [101] F. Fiedler et al., « In-beam PET measurements of biological half-lives of ^{12}C irradiation induced β^+ -activity », *Acta Oncologica*, vol. 47, n^o. 6, p. 1077–1086, 2008.
- [102] G. W. Bennett, J. O. Archambeau, B. E. Archambeau, J. I. Meltzer, et C. L. Wingate, « Visualization and transport of positron emission from proton activation in vivo », *Science*, vol. 200, n^o. 4346, p. 1151, 1978.
- [103] P.-E. Vert, « Etude, développement et validation d'un concept d'architecture électronique sans temps mort pour TEP de haute sensibilité », 28-mars-2007. [Online]. Available: <http://hal.archives-ouvertes.fr/tel-00165738/>. [Accessed: 01-sept-2010].
- [104] P. Crespo, G. Shakirin, F. Fiedler, W. Enghardt, et A. Wagner, « Direct time-of-flight for quantitative, real-time in-beam PET: a concept and feasibility study », *Physics in medicine and biology*, vol. 52, p. 6795, 2007.
- [105] R. Lecomte, « Novel detector technology for clinical PET », *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 36, p. 69–85, 2009.
- [106] C. H. Min, C. H. Kim, M. Y. Youn, et J. W. Kim, « Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy », *Applied physics letters*, vol. 89, p. 183517, 2006.
- [107] E. Testa et al., « Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt-gamma measurements », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 267, n^o. 6, p. 993–996, 2009.
- [108] G. W. Phillips, « Gamma-ray imaging with Compton cameras », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 99, n^o. 1-4, p. 674–677, 1995.
- [109] M. H. Richard, « Design Guidelines for a Double Scattering Compton Camera for Prompt- Imaging During Ion Beam Therapy: a Monte Carlo Simulation Study », *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 2010.
- [110] E. Suraud, « Physique des collisions nucléaires », *Hermann éditeurs des sciences et des arts*, 1998.
- [111] R. Kaufmann et R. Wolfgang, « Nucleon transfer reactions in grazing collisions of heavy ions », *Physical Review*, vol. 121, n^o. 1, p. 192–205, 1961.
- [112] E. Rutherford, « The scattering of alpha and beta particles by matter and the structure of the atom », *Philosophical Magazine Series 6*, vol. 21, n^o. 125, p. 669–688, 1911.
- [113] H. L. Reynolds et A. Zucker, « Nuclear reactions produced by nitrogen on nitrogen », *Physical Review*, vol. 101, n^o. 1, p. 166–171, 1956.
- [114] K. Alder, A. Bohr, T. Huus, B. Mottelson, et A. Winther, « Study of nuclear structure by electromagnetic excitation with accelerated ions », *Reviews of modern physics*, vol. 28, n^o. 4, p. 432–542, 1956.
- [115] C. Y. Wong, *Introduction to high-energy heavy-ion collisions*. World Scientific Pub Co Inc, 1994.
- [116] C. O. Bacri et al., « Onset of vaporization for the Ar+ Ni system* 1 », *Physics Letters B*, vol. 353, n^o. 1, p. 27–31, 1995.
- [117] J. Hüfner, K. Schäfer, et B. Schürmann, « Abrasion-ablation in reactions between relativistic heavy ions », *Physical Review C*, vol. 12, n^o. 6, p. 1888–1898, 1975.
- [118] L. F. Oliveira, R. Donangelo, et J. O. Rasmussen, « Abrasion-ablation calculations of large fragment yields from relativistic heavy ion reactions », *Physical Review C*, vol. 19, n^o. 3, p. 826–833, 1979.
- [119] V. Crespo et P. Alexandre, « Optimization of in-beam positron emission tomography for monitoring heavy ion tumor therapy », 2006.
- [120] F. Le Foulher, « Simulations Monte Carlo et mesure de l'émission de gamma prompts appliquées au contrôle en ligne en hadronthérapie », UCBL, 2010.
- [121] O. Jäkel, M. Krämer, C. P. Karger, et J. Debus, « Treatment planning for heavy ion radiotherapy: clinical implementation and application », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 46, p. 1101, 2001.
- [122] M. Krämer et M. Scholz, « Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose », *Physics in medicine and biology*, vol. 45, p. 3319, 2000.
- [123] M. Krämer, O. Jäkel, T. Haberer, G. Kraft, D. Schardt, et U. Weber, « Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, p. 3299, 2000.
- [124] M. Endo et al., « HIPLAN—a heavy ion treatment planning system at HIMAC », *J. Japan. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 8, p. 231–8, 1996.

- [125] P. L. Petti, « Differential-pencil-beam dose calculations for charged particles », *Medical physics*, vol. 19, p. 137, 1992.
- [126] W. R. Nelson, H. Hirayama, et D. W. O. Rogers, « The EGS4 code system », *SLAC-265, Stanford Linear Accelerator Center (Dec. 1985)*.
- [127] F. Salvat, J. M. Fernández-Varea, et J. Sempau, « PENELOPE, a code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport », in *Proceedings of a Workshop/Training Course, OECD/NEA, 2001*, vol. 5.
- [128] J. F. Briesmeister et others, « MCNPTM. A General Monte Carlo N-particle Transport Code », *Version 4A, Los Alamos National Laboratory Manual LA-12625-M, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico, USA, 1993*.
- [129] M. R. James, G. W. McKinney, J. S. Hendricks, et M. Moyers, « Recent enhancements in MCNPX: Heavy-ion transport and the LAQGSM physics model », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 562, n^o. 2, p. 819–822, 2006.
- [130] A. Stankovskiy, S. Kerhoas-Cavata, R. Ferrand, C. Nauraye, et L. Demarzi, « Monte Carlo modelling of the treatment line of the Proton Therapy Center in Orsay », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 54, p. 2377, 2009.
- [131] H. Iwase et al., « The multi-purpose Particle and Heavy Ion Transport code System PHITS ».
- [132] H. Nose et al., « Improvement of three-dimensional Monte Carlo code PHITS for heavy ion therapy », *Journal of Nuclear Science and Technology (日本原子力学会英文論文誌)*, vol. 42, n^o. 2, p. 250–255, 2005.
- [133] A. V. Dmentyev et N. M. Sobolevsky, « SHIELD–Universal Monte Carlo Hadron Transport Code Scope and Application », in *Proc. of 3rd Workshop on Simulating Accelerator Radiation Environments, May, 1997*, p. 7–9.
- [134] I. Gudowska, N. Sobolevsky, P. Andreo, D. Belkić, et A. Brahme, « Ion beam transport in tissue-like media using the Monte Carlo code SHIELD-HIT », *Physics in medicine and biology*, vol. 49, p. 1933, 2004.
- [135] L. Sihver, D. Schardt, et T. Kanai, « Depth-dose distributions of high-energy carbon, oxygen and neon beams in water », *Journal of Medical Physics*, 1998.
- [136] A. Ferrari, J. Ranft, et P. R. Sala, « The FLUKA radiation transport code and its use for space problems », *Physica Medica*, vol. 17, p. 72–80, 2001.
- [137] F. Sommerer, K. Parodi, A. Ferrari, K. Poljanc, W. Enghardt, et H. Aiginger, « Investigating the accuracy of the FLUKA code for transport of therapeutic ion beams in matter », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51, p. 4385, 2006.
- [138] K. Parodi, A. Ferrari, F. Sommerer, et H. Paganetti, « Clinical CT-based calculations of dose and positron emitter distributions in proton therapy using the FLUKA Monte Carlo code », *Physics in medicine and biology*, vol. 52, p. 3369, 2007.
- [139] S. Agostinelli et al., « Geant4-a simulation toolkit », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research-Section A Only*, vol. 506, n^o. 3, p. 250–303, 2003.
- [140] I. Pshenichnov, I. Mishustin, et W. Greiner, « Neutrons from fragmentation of light nuclei in tissue-like media: a study with the GEANT4 toolkit », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, p. 5493, 2005.
- [141] I. Pshenichnov, I. Mishustin, et W. Greiner, « Distributions of positron-emitting nuclei in proton and carbon-ion therapy studied with GEANT4 », *Physics in medicine and biology*, vol. 51, p. 6099, 2006.
- [142] I. Pshenichnov, A. Larionov, I. Mishustin, et W. Greiner, « PET monitoring of cancer therapy with 3He and 12C beams: a study with the GEANT4 toolkit », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 52, p. 7295, 2007.
- [143] F. Pönisch, K. Parodi, B. G. Hasch, et W. Enghardt, « The modelling of positron emitter production and PET imaging during carbon ion therapy », *Physics in medicine and biology*, vol. 49, p. 5217, 2004.
- [144] G. A. P. Cirrone, G. Cuttone, F. Di Rosa, L. Pandola, et Q. Zhang, « Validation of the Geant4 electromagnetic photon cross-sections for elements and compounds », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 2010.
- [145] L. Grevillot et al., « Optimization of GEANT4 settings for Proton Pencil Beam Scanning simulations using GATE », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2010.

- [146] C. Michelet et al., « Measurement of lateral straggling using a microbeam », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 181, n^o. 1-4, p. 157-163, juill. 2001.
- [147] R. K. Tripathi, « Universal parameterization of absorption cross sections », 1997.
- [148] W. Shen et others, « Total reaction cross section for heavy-ion collisions and its relation to the neutron excess degree of freedom », *Nuclear Physics A*, vol. 491, n^o. 1, p. 130–146, 1989.
- [149] S. Kox et al., « Trends of total reaction cross sections for heavy ion collisions in the intermediate energy range », *Physical Review C*, vol. 35, n^o. 5, p. 1678–1691, 1987.
- [150] L. Sihver, C. H. Tsao, R. Silberberg, T. Kanai, et A. F. Barghouty, « Total reaction and partial cross section calculations in proton-nucleus ($Z_p \leq 26$) and nucleus-nucleus reactions ($Z_p \leq 26$ and $Z_t \leq 26$) », *Physical Review C*, vol. 47, n^o. 3, p. 1225–1236, 1993.
- [151] « Total Reaction Cross Section in Nucleus-nucleus Reactions », *Guide d'utilisation de GEANT4*. [Online]. Available: <http://geant4.cern.ch/G4UsersDocuments/UsersGuides/PhysicsReferenceManual/html/node79.html>
- [152] P. Solevi, « Study of an in-beam PET system for CNAO, the National Centre for Oncological Hadrontherapy », University of Milano.
- [153] R. Serber, « Nuclear reactions at high energies », *Physical Review*, vol. 72, n^o. 11, p. 1114–1115, 1947.
- [154] G. Folger, V. N. Ivanchenko, et J. P. Wellisch, « The binary cascade », *The European Physical Journal A-Hadrons and Nuclei*, vol. 21, n^o. 3, p. 407–417, 2004.
- [155] *Physics reference manual for GEANT4*. .
- [156] C. Grégoire, *Ecole Joliot-Curie. Au-delà du champ moyen*, page 93. 1987.
- [157] C. Z. Jarlskog et H. Paganetti, « Physics settings for using the Geant4 toolkit in proton therapy », *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 55, n^o. 3, 2008.
- [158] K. K. Gudima, S. G. Mashnik, et V. D. Toneev, « Cascade-exciton model of nuclear reactions », *Nuclear Physics A*, vol. 401, n^o. 2, p. 329–361, 1983.
- [159] J. M. Quesada, « Nuclear Models in GEANT4“ from ”Workshop on Nuclear Models for use in Hadron Therapy », 08-oct-2009.
- [160] K. Gunzert-Marx, H. Iwase, D. Schardt, et R. S. Simon, « Secondary beam fragments produced by 200 MeV u- 1 12C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy », *New Journal of Physics*, vol. 10, p. 075003, 2008.
- [161] D. Schardt, T. Elsasser, et D. Schulz-Ertner, « Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits », *REVIEWS OF MODERN PHYSICS Rev Mod Phys*, vol. 82, p. 383, 2010.
- [162] J. F. Ziegler, « SRIM-2003 », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 219, p. 1027–1036, 2004.
- [163] J. Baudot et al., « First test results of MIMOSA-26, a fast CMOS sensor with integrated zero suppression and digitized output », in *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009 IEEE*, 2010, p. 1169–1173.
- [164] R. W. Schulte, S. N. Penfold, J. T. Tafas, et K. E. Schubert, « A maximum likelihood proton path formalism for application in proton computed tomography », *Medical Physics*, vol. 35, n^o. 11, p. 4849, 2008.
- [165] T. Li, Z. Liang, J. V. Singanallur, T. J. Satogata, D. C. Williams, et R. W. Schulte, « Reconstruction for proton computed tomography by tracing proton trajectories: A Monte Carlo study », *Medical Physics*, vol. 33, n^o. 3, p. 699, 2006.
- [166] M. S. Golovkov, D. V. Aleksandrov, L. V. Chulkov, G. Kraus, et D. Schardt, « Fragmentation of 270 a MeV carbon ions in water », 1997.
- [167] N. Matsufuji et al., « Spatial fragment distribution from a therapeutic pencil-like carbon beam in water », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, p. 3393, 2005.
- [168] M. Testa, « Physical measurements for ion range verification in charged particle therapy », 2010.
- [169] T. T. Böhlen et al., « Benchmarking nuclear models of FLUKA and GEANT4 for carbon ion therapy », *Physics in medicine and biology*, vol. 55, p. 5833, 2010.
- [170] « NIST Geant4 Material Database ». [Online]. Available: <http://geant4.cern.ch/UserDocumentation/UsersGuides/ForApplicationDeveloper/html/apas09.html>. [Accessed: 14-mars-2011].

NOM : HENRIQUET		DATE de SOUTENANCE		
Prénoms : Pierre		6 Juillet 2011		
TITRE : Etude de l'émission de particules chargées secondaires dans l'optique d'un monitoring faisceau et de la dosimétrie en ligne en hadronthérapie				
Numéro d'ordre : 111-2011				
DIPLOME DE DOCT.	DOCTEUR- INGENIEUR	DOCTORAT D'ETAT	DOCTORAT DE 3e CYCLE	Spécialité : Physique Médicale
X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cote B.I.U. - Lyon : T 50/210/19 / et bis			CLASSE :	
RESUME :				
<p>Ce travail est consacré à l'étude de faisabilité d'une imagerie par reconstruction de vertex (IRV) pour le contrôle qualité en temps réel de la thérapie par faisceau d'ions carbone.</p> <p>La détection de vertex d'interactions nucléaires repose sur la détection de particules secondaires : grâce à un dispositif de détection spatiale des fragments chargés (tracker), on peut reconstruire les trajectoires des particules émergeant du patient et les extrapoler jusqu'à leur point d'origine (le vertex)...</p> <p>Dans le cadre de notre étude, la position du vertex est déterminée de deux manières différentes : soit en calculant l'intersection de la trajectoire d'un fragment émergent avec celle de l'ion incident (connue grâce à l'utilisation d'un hodoscope de faisceau placé en amont du patient), soit grâce à l'intersection de la trajectoire de deux fragments émergents détectés en coïncidence.</p> <p>Notre étude de faisabilité de la technique repose sur l'outil de simulation GEANT4. La première partie de l'étude a consisté à valider cet outil grâce à plusieurs expériences réalisées au GANIL (Caen) et au GSI (Darmstadt) avec des ions carbone de différentes énergies dans des cibles d'eau ou de PMMA.</p> <p>Par la suite, la comparaison des deux modes de détection des particules secondaires a montré que la technique utilisant l'hodoscope est la plus performante.</p> <p>Enfin, après l'optimisation des principaux paramètres de cette technique, une simulation réaliste montre qu'il est possible de mesurer le parcours des ions avec une précision millimétrique à l'échelle d'une tranche en énergie voire à l'échelle d'un voxel unique.</p>				
MOTS-CLES : Hadronthérapie, fragmentation, nucléaire, vertex, tracking, taux de production, reconstruction de trace				
Directeurs de recherches : Denis Dauvergne				
Composition du jury : J. Remillieux - S. Leray - F. Sauli - G. Montarou - M. Rousseau			193 pages	