



**HAL**  
open science

# Modélisation et analyse des étapes de simulation des émetteurs de positons générés lors des traitements en protonthérapie - du faisceau à la caméra TEP - pour le suivi des irradiations

Claire van Ngoc Ty

► **To cite this version:**

Claire van Ngoc Ty. Modélisation et analyse des étapes de simulation des émetteurs de positons générés lors des traitements en protonthérapie - du faisceau à la caméra TEP - pour le suivi des irradiations. Autre [cond-mat.other]. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA112422 . tel-00778996

**HAL Id: tel-00778996**

**<https://theses.hal.science/tel-00778996>**

Submitted on 21 Jan 2013

**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.

UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE : STITS  
SHFJ

*DISCIPLINE PHYSIQUE*

**THÈSE DE DOCTORAT**

soutenue le 19/12/2012

par

**Claire VAN NGOC TY**

Modélisation et analyse des étapes de simulation des émetteurs de positons générés lors des traitements en protonthérapie - du faisceau à la caméra TEP - pour le suivi des irradiations

**Directrice de thèse :** Régine TREBOSEN      Communication et animation scientifique CEA - Institut d'Imagerie BioMédicale, Orsay

**Composition du jury :**

**Président du jury :** Pr Philippe CHAUMET-RIFFAUD      Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Service de Biophysique et Médecine Nucléaire - Kremlin  
Bicêtre

**Rapporteurs :** Joël HERAULT      Physicien Médical - Centre Antoine Lacassagne, Nice  
Gérard MONTAROU      Directeur de Recherche CNRS - Laboratoire de Physique  
Corpusculaire, Clermont-Ferrand

**Examineurs :** Sébastien JAN      Chercheur - CEA-Service Hospitalier F. Joliot, Orsay  
Pr Jean-Louis HABRAND      Oncologue - Centre anti-cancéreux Baclesse, Caen

**Examineur invité :** Ludovic DEMARZI      Physicien Médical - Institut Curie - Centre de  
protonthérapie, Orsay



## Remerciements

Je remercie ma directrice de thèse, Régine Trébossen, qui m'a accueillie dans son équipe en 2009, et pour l'ensemble de nos discussions que ce soit sur la TEP ou sur les méthodes de simulations au SHFJ et en divers lieux. Je la remercie tout particulièrement de m'avoir encouragée dans la voie de la physique médicale, et à ce jour, c'est en partie grâce à elle si je suis la formation de physicien médical.

Je souhaite également remercier Philippe Chaumet-Riffaud d'avoir présidé le jury lors de ma soutenance, ainsi que les membres du jury, dont mes rapporteurs, pour leurs discussions et éclairages scientifiques ainsi que les nombreux apports qui ont permis d'enrichir mon manuscrit de thèse.

Je remercie également l'équipe du SHFJ pour leur accueil et discussions scientifiques, Sébastien Jan et Claude Comtat. J'ai beaucoup appris de leur connaissance sur la modélisation de la physique et de la caméra TEP dans GATE. Je remercie Renaud Maroy pour nos discussions concernant le C++.

Je tiens à mentionner la forte implication de Ludovic De Marzi dans ce projet de thèse, dans l'organisation des irradiations à l'ICPO et dans le suivi de mon travail.

Je remercie sincèrement Irène Buvat et Charlotte Robert pour m'avoir incluse dans leur travail de collaboration dans le programme ENVISION.

Je remercie Marie Vidal qui m'a permis d'utiliser son travail de modélisation MC du faisceau, Simon Stute qui m'a permis d'utiliser ses outils de reconstruction, et Vesna Cuplov pour son implication dans la relecture de ce manuscrit.

Je tiens à remercier l'ensemble de mes collègues de bureau du B114 qui m'ont soutenue et conseillée.

Je remercie ma famille et mon entourage proche pour leur soutien tout au long de ces 3 années. J'ai une pensée pour ma mère qui m'a toujours soutenue avec ferveur et pour mon père que j'aurais aimé avoir à mes côtés. Je remercie Nouhad pour ses conseils, encouragements et sa grande implication dans la relecture de ce manuscrit.



<b>I. Préambule .....</b>	<b>15</b>
A. <i>Introduction aux traitements des cancers.....</i>	15
B. <i>Présentation du manuscrit de thèse.....</i>	16
<b>II. La radiothérapie : une technique à l'origine des premiers traitements ...</b>	<b>19</b>
A. <i>De la radiothérapie classique à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : les principes fondamentaux.....</i>	19
1. Les étapes clés de la thérapie par particules .....	21
2. Les interactions des photons avec la matière.....	22
a) Les interactions des photons à l'origine de leur dépôt de dose.....	22
b) L'effet photo-électrique et l'effet Auger .....	23
c) La diffusion Compton .....	24
d) La production de paires.....	25
e) L'atténuation des photons .....	26
3. Les accélérateurs en radiothérapie classique .....	26
a) Les sources de photons .....	26
b) Des photons de plus hautes énergies : les accélérateurs d'électrons.....	26
4. Des applications de la radiothérapie .....	27
B. <i>La mise en œuvre d'un traitement .....</i>	28
1. Le Gray : unité dosimétrique d'un traitement.....	28
2. Les conséquences biologiques d'une irradiation : des lésions cellulaires à l'efficacité biologique relative .....	29
3. La zone de traitement .....	31
4. L'apport de l'imagerie anatomique .....	33
5. Le TPS : un système de planification de traitement de la dose déposée .....	34
6. L'optimisation de la délivrance d'un traitement .....	35
7. Le contrôle de qualité en radiothérapie .....	35
<b>III. La protonthérapie : une technique d'irradiation innovante .....</b>	<b>37</b>
A. <i>Les interactions des protons avec la matière .....</i>	37
1. Le mode de dépôt d'énergie des protons.....	37
2. Les réactions nucléaires à l'origine de la formation d'émetteurs de positons.....	39
3. L'élimination biologique des émetteurs $\beta^+$ formés lors de l'irradiation .....	40
4. Les différences entre protons et ion carbones .....	40
B. <i>La production d'un faisceau de protons .....</i>	42
1. Le cyclotron et le synchrotron : deux accélérateurs « classiques ».....	42
2. Le gantry : une sortie de faisceau rotative .....	42
C. <i>La modulation passive d'un faisceau de proton.....</i>	43
D. <i>Des techniques de délivrance plus innovantes .....</i>	44
1. Le beam scanning : une irradiation par spots .....	44
2. Le laser, une technique d'avenir ? .....	45

3.	Le coût d'une installation.....	46
E.	<i>Les bénéfices de la protonthérapie par rapport à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité .....</i>	46
F.	<i>Pourquoi chercher une technique de vérification du parcours des protons ?.....</i>	48
<b>IV.</b>	<b>La protonthérapie : comment contrôler la qualité de l'irradiation ? ....</b>	<b>51</b>
A.	<i>L'imagerie au service du contrôle de l'irradiation .....</i>	51
1.	L'imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	51
a)	Le principe de l'IRM.....	51
b)	La méthode d'analyse du parcours des protons avec l'IRM.....	52
2.	La mesure des « gamma prompts ».....	53
3.	La gamma caméra : une mesure des émetteurs de positons.....	55
4.	La tomographie par émissions de positons (TEP) en ligne .....	55
5.	La TEP post irradiation : principe .....	56
a)	L'acquisition « post-irradiation » : une mesure TEP après la fin de l'irradiation .....	56
b)	L'acquisition en salle .....	58
c)	Les différences entre une acquisition en salle et post-irradiation .....	59
6.	Le bilan des techniques de contrôle : de l'hadronthérapie à la protonthérapie.....	61
a)	Le contrôle des thérapies par les ions carbone.....	61
b)	Le contrôle en protonthérapie .....	61
B.	<i>La TEP post-irradiation : une technique avancée de vérification du parcours des protons .....</i>	64
1.	Comment exploiter la TEP ?.....	64
a)	Le principe de la TEP .....	64
b)	Les détecteurs en TEP : des cristaux scintillateurs .....	66
c)	Le domaine fréquentiel des images .....	67
d)	La reconstruction des données en TEP : de la détection à l'imagerie.....	67
e)	Les caractéristiques et limites de la TEP.....	70
f)	L'évolution de la TEP pour le contrôle de la protonthérapie .....	72
2.	La modélisation de l'activité $\beta^+$ formée lors de l'irradiation en 3 étapes clés .....	72
a)	La structure de l'outil GATE/GEANT4 .....	73
b)	Le faisceau de protons .....	73
c)	La création de la distribution des émetteurs de positons.....	74
d)	L'acquisition des émetteurs de positons par la caméra TEP .....	78
3.	Une évaluation du parcours à partir d'une acquisition TEP post-irradiation .....	79
<b>V.</b>	<b>La simulation de l'activité <math>\beta^+</math> : travail d'optimisation et de validation des étapes de modélisation .....</b>	<b>81</b>
A.	<i>Quelle modélisation pour la distribution énergétique des protons ?.....</i>	81
1.	L'impact d'une modélisation simplifiée du faisceau de protons sur la dose déposée et la formation des émetteurs $\beta^+$ : la méthode .....	82
a)	Une modélisation simplifiée : détermination de la moyenne de la gaussienne .....	83
b)	Une modélisation simplifiée : détermination de l'écart type de la gaussienne.....	83
c)	La modélisation MC d'une ligne de faisceau .....	84

d)	Les conditions de simulation .....	84
2.	L'impact d'une modélisation simplifiée du faisceau de protons sur la dose déposée et la formation des émetteurs $\beta^+$ : les résultats .....	85
a)	La validation des modélisations complète et simplifiée du faisceau: comparaison des doses déposées dans l'eau.....	85
b)	Une modélisation complète et une modélisation simplifiée : comparaison de l'activité en positon générée dans le polyméthacrylate de méthyle (PMMA) .....	86
3.	Vers une modélisation plus précise : introduction d'une composante basse énergie ou du moment dans la modélisation du faisceau.....	87
a)	L'impact de l'introduction d'une composante basse énergie : la méthode.....	87
b)	L'impact de l'introduction d'une composante basse énergie : les résultats.....	89
c)	L'impact de l'introduction du moment des protons dans la modélisation du faisceau : la méthode	92
d)	L'impact de l'introduction du moment des protons dans la modélisation du faisceau : les résultats.....	92
<b>B.</b>	<i>Deux modélisations de la production des émetteurs de positons.....</i>	<b>95</b>
1.	La composition de la cible d'irradiation.....	96
2.	Le choix de la cascade binaire : un modèle de réaction .....	96
3.	La production des émetteurs de positons par des sections efficaces .....	103
<b>C.</b>	<i>Deux approches pour la modélisation de l'acquisition TEP.....</i>	<b>104</b>
1.	Une modélisation simplifiée de l'acquisition TEP .....	104
2.	La simulation Monte-Carlo de l'acquisition TEP .....	106
a)	La modélisation de la caméra TEP.....	106
b)	La validation de la simulation Monte-Carlo de la caméra TEP.....	107
<b>VI.</b>	<b>L'évaluation de la qualité de la modélisation à l'aide de mesures TEP</b>	<b>113</b>
<b>A.</b>	<i>La mesure TEP, une mesure de l'activité réelle .....</i>	<b>113</b>
1.	La procédure d'acquisition.....	113
2.	La mesure du dépôt de dose dans l'eau, une mesure de référence .....	113
3.	Les conditions d'irradiation.....	114
4.	La reconstruction des images TEP.....	114
<b>B.</b>	<i>La comparaison entre les activités simulée et mesurée en milieu homogène .....</i>	<b>115</b>
1.	La méthode .....	115
2.	L'évaluation des modélisations de la caméra TEP pour le contrôle du parcours des protons dans un milieu homogène .....	116
<b>C.</b>	<i>La comparaison entre activités simulée et mesurée en milieu hétérogène .....</i>	<b>119</b>
1.	La méthode .....	119
2.	La simulation dans un modèle de tête : modélisation du faisceau .....	120
3.	La simulation de la distribution de $^{11}\text{C}$ à partir du scanner .....	122
4.	La superposition de l'activité mesurée et simulée .....	123
a)	La distribution des activités simulées.....	123
b)	La ROI 1 : Profil d'activité en entrée du faisceau.....	126
c)	La ROI 2 : Une zone complexe .....	127



d)	La ROI 3 : Profil transaxial.....	130
e)	Le nombre de coïncidences simulées.....	131
D.	<i>La synthèse de l'évaluation de la modélisation</i> .....	132
1.	L'évaluation de la modélisation en milieu homogène.....	132
2.	L'évaluation de la modélisation en milieu inhomogène.....	132
a)	La composition du faisceau.....	133
b)	La composition du milieu.....	133
c)	Le nombre de protons simulés.....	134
d)	Les sections efficaces.....	134
<b>VII.</b>	<b>Les conclusions et perspectives</b> .....	<b>135</b>
A.	<i>Les pistes d'amélioration de la modélisation de l'activité mesurée par la TEP post-irradiation</i> .....	135
B.	<i>Les limites de la méthode d'exploitation de la TEP post-irradiation pour déterminer le parcours des protons</i> .....	135
C.	<i>La synthèse des résultats et les perspectives pour le contrôle de la protonthérapie.</i>	137
<b>VIII.</b>	<b>Publications et Communications</b> .....	<b>141</b>
<b>IX.</b>	<b>Références</b> .....	<b>143</b>
A.	<i>Ouvrages</i> .....	143
B.	<i>Articles</i> .....	143
<b>X.</b>	<b>Annexe 1: Les paramètres d'intérêt lors d'une acquisition TEP : fiche de synthèse</b> .....	<b>149</b>
<b>XI.</b>	<b>Annexe 2: La modélisation simplifiée du faisceau pour les irradiations dans du PMMA</b> .....	<b>151</b>
<b>XII.</b>	<b>Annexe 3: La conversion des HU en densité et composition des matériaux</b> .....	<b>152</b>
<b>XIII.</b>	<b>Annexe 4: Les méthodes d'estimation de l'incertitude des profils d'activité</b> .....	<b>153</b>
A.	<i>L'estimation de l'incertitude sur la largeur des profils d'activité en milieu homogène</i> 153	
B.	<i>L'estimation de l'incertitude des profils d'activité en milieu inhomogène le long d'une droite (ROI).</i> .....	153

C. L'estimation de l'incertitude des profils d'activité en milieu inhomogène dans une ROI rectangulaire. .... 154

## LEXIQUE

ARCHADE	Advanced Resource Center for HADrontherapy in Europe
CPS	Coups par seconde
CTV	Clinical Volume Target
EBR	Efficacité Biologique Relative
FOV	Field of View / Champ de vue
GTV	Gross Volume Target
IBA	Ion beam application
ICPO	Institut Curie- Centre de Protonthérapie d'Orsay
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMAT	Intensity Modulated Arc Therapy
IMPT	Intensity Modulated Proton Therapy
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MC	Monte-Carlo
NIST	National Institute of Standards and Technology
PMMA	Polyméthacrylate de méthyle
PTCOG	Particle Therapy Co-Operative Group
PTV	Planned Volume Target
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
ROI	Région d'intérêt
SOBP	Spread-out Bragg Peak/Pic de Bragg étalé
TDM	Tomodensitométrie
TEL	Transfert d'énergie linéique
TEP	Tomographie par émission de positons
TPS	Treatment planning system
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy

## Tables des figures

Figure 1: Un collimateur multi-lames.	20
Figure 2 : Le principe de VMAT.	21
Figure 3 : Les grandes évolutions des traitements par particules : en bleu pour les traitements par radiothérapie et en violet pour les traitements par protonthérapie.	22
Figure 4 : Le dépôt d'énergie dans la matière. Le dépôt d'énergie des photons est plus important en début et en milieu de parcours qu'à la fin (Kraft and Heavy Ion Therapy, 2000).	23
Figure 5: L'effet photoélectrique.	24
Figure 6 : La diffusion Compton.	25
Figure 7 : La prédominance des interactions des photons en fonction de l'énergie et du numéro atomique.	25
Figure 8 : Les dommages cellulaires pour une particule de référence A et une particule B en fonction de la dose.	30
Figure 9 : Les volumes associés à la planification du traitement.	33
Figure 10 : La fluence relative de protons en fonction de la profondeur atteinte et illustration de l'effet de straggling.	38
Figure 11 : Le dépôt de dose latéral relatif des protons au niveau du pic de Bragg (60 MeV) par un code de simulation déterministe HZETRN pour un faisceau de 1 cm (Mertens et al., 2007).	39
Figure 12 : La dose déposée par les protons et ions carbone dans l'eau (Suit et al., 2010).	41
Figure 13: Les pénombres latéraux de dose pour les protons et ions carbone dans l'eau (Suit et al., 2010).	41
Figure 14 : Le principe de la modulation passive d'un faisceau. Le plateau de Bragg est représenté en pointillé, et les superpositions des faisceaux contribuant à la dose totale déposée sont indiqués en couleur.	43
Figure 15 : Les étapes clés de la modulation passive: de l'accélérateur au patient.	44
Figure 16 : (a) Un exemple d'artefact sur l'image de TDM, (b) mise en place d'une correction du TDM pour le planning de traitement (Wei et al., 2006). Ces deux images TDM sont des coupes axiales de hanches avec prothèses.	49
Figure 17 : Le principe du contrôle du parcours en protonthérapie par l'IRM.	53
Figure 18 : La production normalisée relative des gammas prompts en fonction de l'énergie et des éléments : carbone (triangle), oxygène (losange), azote (carré), calcium (cercle) (Polf et al., 2011).	54
Figure 19 : Le schéma de principe de la TEP post-irradiation pour la vérification du parcours des protons.	57
Figure 20 : Les différents modes d'acquisition des données TEP.	59
Figure 21 : Les taux de désintégration en fonction des acquisitions TEP associées (Zhu et al., 2011).	60
Figure 22 : Le principe de la TEP : de l'annihilation du positon à la détection des photons. Le point vert représente le point d'émission du positon, le point rouge représente le point d'annihilation avec un électron du milieu, et les blocs en bleu représentent la détection en coïncidence des photons d'annihilation.	65
Figure 23 : (a, gauche) Une coïncidence vraie, (b, milieu) une coïncidence diffusée, (c, droite) une coïncidence fortuite.	66
Figure 24 : La paramétrisation d'une ligne de réponse (segment en bleu ciel) dans l'espace sinogramme par les variables $s$ et $\varphi$ , à partir d'une désintégration dans le volume orange et d'une détection dans la couronne de détecteurs (anneau bleu).	68
Figure 25 : Le principe de rétroprojection de la distribution d'activité à partir de ces projections, à gauche la reconstruction se fait à partir de 6 projections et à droite à partir de 12 projections.	69
Figure 26: Les projections, $p_i$ , en TEP à partir de désintégrations dans le volume orange et la représentation du milieu sous forme de voxels, $m_j$ . Le cercle représente la couronne de détection en TEP.	70
Figure 27 : Les angles solides vus depuis deux positons différentes dans le champ de vue.	71
Figure 28 : La résolution spatiale : composante radiale et tangentielle.	71
Figure 29 : Les sections efficaces des réactions nucléaires conduisant à la formation d'émetteurs de positons.	76
Figure 30 : Les étapes de la modélisation des émetteurs de positons.	79

Figure 31 : La méthode d'analyse du parcours grâce à une activité de référence et une activité mesurée en TEP.	80
Figure 32 : Les étapes de modélisation de l'activité $6^+$ .	81
Figure 33 : Le profil de dose mesurée d'ans l'eau pour un pic de Bragg: mesure du parcours des protons représenté par le cercle, largeurs du profil de dose à 60% et 80% du maximum de la dose déposée. (Les conditions d'irradiation sont décrites dans le tableau 18)	84
Figure 34 : La comparaison entre dose mesurée et simulées dans l'eau par une modélisation MC et une modélisation simplifiée du faisceau.	86
Figure 35 : Le profil de distribution des $^{11}\text{C}$ dans le PMMA par une modélisation MC et une modélisation simplifiée du faisceau.	87
Figure 36 : La distribution de l'énergie et du moment des protons d'une simulation MC de la ligne de faisceau.	88
Figure 37 : La distribution de l'énergie et du moment des protons avec une approximation par une énergie de basse composante (8%).	90
Figure 38 : La comparaison du dépôt de dose simulée et mesurée dans l'eau (%) avec une composante basse énergie.	91
Figure 39 : Le profil non normalisé et normalisé des $^{11}\text{C}$ dans du PMMA à 134,7 MeV.	91
Figure 40 : Le dépôt de dose normalisé dans un cylindre de PMMA irradié par un faisceau de protons de distribution énergétique $116.25 \pm 1.834$ MeV dont la dispersion angulaire est modélisée par une loi cosinus de 0, 3, 6 et 9 mrad.	93
Figure 41 : Les profils latéraux normalisés de C-11 pour 4 dispersions angulaires différentes produits dans un cylindre de PMMA irradié par un faisceau de protons.	93
Figure 42: Les profils latéraux de dose normalisée pour 4 dispersions angulaires différentes produits dans un cylindre de PMMA irradié par un faisceau de protons.	94
Figure 43: Les profils de C-11 normalisés en profondeur pour 4 dispersions angulaires différentes.	94
Figure 44 : Le principe de mesure du parcours des protons dans la cible d'irradiation.	95
Figure 45 : La formation des émetteurs de positons dans une cible de PMMA irradiée par un faisceau de protons de 110 MeV et $^{12}\text{C}$ de 212 MeV/u (Pshenichnov et al., 2006).	98
Figure 46 : La simulation de la production des émetteurs de positons obtenus par irradiation d'un cylindre de PMMA par des protons de 110 MeV avec GEANT4 9.2.	99
Figure 47 : Le nombre de $^{11}\text{C}$ produit en fonction de la profondeur atteinte dans la cible avec la version 9.4 beta à 90 MeV sans modification de cascade binaire pour 2 millions de protons incidents.	100
Figure 48 : Les intensités des profils de productions de $^{11}\text{C}$ de 50 à 150 MeV sans modification du modèle de cascade binaire. L'échelle de couleur correspond au nombre de $^{11}\text{C}$ formés pour 10 millions de protons simulés par pas 1 MeV entre 50 et 150 MeV.	100
Figure 49 : Les distributions de $^{11}\text{C}$ et de dépôt de dose à 110 MeV avec les versions 9.2 et 9.4 de GEANT4.	101
Figure 50 : La production de $^{11}\text{C}$ dans du PMMA à 110 MeV : modèle de Bertini et cascade binaire modifiée avec la version 9.4 de GEANT4 à partir de simulations de 10 millions de protons.	102
Figure 51 : La comparaison entre activités mesurée et simulées (section efficace et modèle interne) pour un faisceau de protons de 134,7 MeV. Les distributions simulées ont été convoluées par une fonction Gaussienne pour modéliser l'acquisition par la caméra TEP.	104
Figure 52 : Le principe de la modélisation simplifiée de l'acquisition TEP.	105
Figure 53 : L'effet de la convolution sur le profil d'activité par une fonction gaussienne pour différentes largeurs à mi-hauteur.	105
Figure 54 : Le principe de la mesure de la résolution spatiale dans le champ de vue de 85,6 cm de la caméra TEP.	108
Figure 55 : La convolution par une fonction gaussienne 2D (x et y) de la position de détection du photon : la flèche rouge indique la position initiale du photon, la courbe bleue représente l'étalement de la position de détection modélisé par la fonction gaussienne. La ligne en pointillé représente les positions possibles de la détection finale.	109

Figure 56 : La mesure de la résolution spatiale par l'évaluation des composantes radiale et tangentielle des points sources. Le point violet désigne le centre de la caméra, et le point noir représente le point source et ses composantes radiale et tangentielle. _____	109
Figure 57 : La reproduction de la résolution spatiale radiale mesurée par simulation de point source au milieu du champ de vue du Biograph. _____	110
Figure 58 : Les étapes du protocole d'acquisition, de l'irradiation à l'analyse du parcours des protons. _____	113
Figure 59 : Des coupes coronales des distributions d'activité mesurée et simulée à 116,25 MeV : (A) activité mesurée par la TEP, (B) activité dont l'acquisition TEP est modélisée par une fonction de réponse gaussienne, (C) activité simulée par une modélisation MC de la caméra TEP. _____	116
Figure 60 : Les distributions normalisées du $^{11}\text{C}$ à 134,7 MeV. La zone d'activité correspondant à l'entrée du faisceau est représentée par une flèche noire, la zone d'activité maximale est indiquée par la flèche en pointillée. _____	117
Figure 61 : Les distributions normalisées du $^{11}\text{C}$ à 116,25 MeV. La zone d'activité correspondant à l'entrée du faisceau est représentée par une flèche noire, la zone d'activité maximale est indiquée par la flèche en pointillée. _____	117
Figure 62 : Le profil de l'activité mesurée à 134,7 MeV. _____	119
Figure 63 : La photo représente le modèle de tête (RANDO-ALDERSON) utilisé pour l'irradiation. _____	120
Figure 64 : La dose simulée dans l'eau par le TPS (SOBP à 16 composantes). La courbe bleue au-dessus de toutes les autres est la somme des 16 autres, représentant chacune une composante du SOBP. _____	121
Figure 65 : La dose MC simulée et la dose planifiée dans l'eau par le TPS. _____	122
Figure 66 : La synthèse des deux étapes de simulations analytique et probabiliste en milieu inhomogène, puis comparaison des simulations à la mesure TEP. _____	123
Figure 67 : La mesure TEP et l'imagerie anatomique en échelle de gris en (échelle de couleur) avec un seuil de 8% du maximum de l'activité (de gauche à droite : coupe coronale, coupe sagittale, coupe axiale). Les flèches blanches représentent la direction du faisceau. _____	124
Figure 68 : La distribution des $^{11}\text{C}$ dans le modèle de tête et imagerie anatomique en échelle de gris (de gauche à droite : coupe coronale, coupe sagittale, coupe axiale). Les flèches blanches représentent la direction du faisceau. _____	125
Figure 69 : La distribution d'activité obtenue par une modélisation simplifiée de l'acquisition TEP et imagerie anatomique en échelle de gris (de gauche à droite : coupe coronale, coupe sagittale, coupe axiale). Les flèches blanches représentent la direction du faisceau. _____	125
Figure 70 : La distribution d'activité obtenue par une modélisation MC de l'acquisition TEP et imagerie anatomique en échelle de gris (de gauche à droite : coupe coronale, coupe sagittale, coupe axiale). Les flèches blanches représentent la direction du faisceau. _____	125
Figure 71 : Le profil de la ROI 1 dans le scanner du modèle de tête. _____	126
Figure 72 : Les profils d'activités de la ROI 1. NB : L'axe de droite donne les HU mesurés. _____	127
Figure 73 : Le profil de la ROI 2 dans l'imagerie anatomique du modèle de tête. _____	127
Figure 74 : Les profils d'activité mesurée en TEP et de HU dans la ROI 2. NB : L'axe de droite donne les HU mesurés. _____	128
Figure 75 : Les activités et incertitudes sur les activités mesurées et simulées comparées à la dose simulée normalisée. _____	128
Figure 76 : Le profil 2 : l'analyse des activités mesurée et simulée par convolution. La flèche orange indique la direction du faisceau. _____	129
Figure 77 : Le profil de la ROI 3 dans le scanner du modèle de tête. _____	130
Figure 78 : Les profils des activités simulés et mesurés la ROI 3. _____	131
Figure 79 : Les profils des activités simulées et mesurée dans une zone complexe : comparaison entre 2 simulations MC à partir deux distributions de $^{11}\text{C}$ (ayant un facteur différentiel de 2). _____	132
Figure 80 : Le profil TEP avec un seuil de 5 % de l'activité maximale, les pointillés oranges désignent la position où la section efficace est maximale et les pointillés verts désignent la pénombre distale de la dose déposée. _____	137

*Figure 81 : Le principe de calcul d'incertitude des largeurs de profil d'activité dans du PMMA : coupe axiale de la zone d'activité représentée par le grand cercle noir, les cercles gris représentent des profils tirés au hasard.\_ 153*

*Figure 82 : Le principe d'évaluation de l'incertitude du voxel violet dans une ROI sous forme d'une droite par la sélection de voxels proches (bleu foncé) mais non adjacents. \_\_\_\_\_ 154*

## Table des tableaux

Tableau 1: Des exemples succincts d'utilisation de la radiothérapie classique.	28
Tableau 2 : Des exemples de dose délivrée.	29
Tableau 3 : Les principales réactions nucléaires conduisant à la formation d'émetteurs $\beta^+$ .	40
Tableau 4: Le bilan des techniques de contrôle de l'irradiation en protonthérapie.	63
Tableau 5 : La méthode de calcul de l'énergie moyenne $E_2$ à partir du parcours $R_2$ .	83
Tableau 6 : La dose déposée dans l'eau pour une simulation complète et une distribution énergétique simulée par une fonction gaussienne.	86
Tableau 7 : Le parcours des protons et la dose relative à l'entrée : comparaison entre mesure et simulations d'une composante de basse énergie.	90
Tableau 8 : Les parcours des protons en fonction de la distribution angulaire simulée.	95
Tableau 9 : La fraction massique du PMMA $C_5H_8O_2$ .	96
Tableau 10 : Les modèles de physique et gamme d'énergie recommandés par (Pshenichnov et al., 2006).	97
Tableau 11 : La sélection de la physique des protons dans GEANT4.	98
Tableau 12 : La comparaison des taux de production de $^{11}C$ , $^{10}C$ et $^{15}O$ par proton incident (%) simulés et mesurés.	99
Tableau 13 : Les taux de production des émetteurs de positons dans une cible de PMMA à 110 MeV : modèle de Bertini avec la version 9.4 de GEANT4 et mesure.	102
Tableau 14 : L'algorithme de calcul de la formation des émetteurs de positons intégré dans l'outil GATE.	103
Tableau 15 : Les largeurs à 20% et 50% de l'activité simulée par une modélisation simplifiée de l'acquisition TEP avec une fonction gaussienne de largeur à mi-hauteur comprise entre 4,5 et 6 mm.	106
Tableau 16 : Les principales caractéristiques de la caméra TEP Biograph 6 True V PET/CT.	107
Tableau 17 : La comparaison entre sensibilités simulée et mesurée.	111
Tableau 18: Les conditions des irradiations caractérisées par le parcours dans l'eau, l'énergie moyenne du faisceau et le délai entre la fin de l'irradiation et le début de l'acquisition TEP.	114
Tableau 19 : Les largeurs des profils d'activités simulées et mesurées pour deux irradiations (116, 25 et 134,7 MeV) dans du PMMA	116
Tableau 20 : La synthèse de l'évaluation de l'écart du parcours des protons pour deux irradiations (134,7 et 116,25 MeV).	119
Tableau 21 : La composition du SOBP dans l'eau.	121
Tableau 22 : Les productions d' $^{15}O$ et de $^{11}C$ dans le fantôme de tête.	133
Tableau 23 : La comparaison entre les HU calculés (Schneider et al., 2000) et les HU mesurés par le Biograph 6 PET/CT.	134
Tableau 24 : Les énergies caractéristiques disponibles dans la littérature.	136
Tableau 25 : Les distances parcourus dans du PMMA obtenu à l'aide de simulation sous GEANT4.	136
Tableau 26 : Le résultat de la modélisation de l'irradiation A.	151
Tableau 27 : Le résultat de la modélisation de l'irradiation B.	151
Tableau 28 : Le tableau de conversion des unités de Hounsfield en composition de matériaux.	152
Tableau 29 : Le tableau de conversion des unités de Hounsfield en densité de matériaux.	152

# I. Préambule

## A. Introduction aux traitements des cancers

Le cancer est une des causes principales de décès (13% de la mortalité mondiale en 2008)<sup>1</sup>. En 2010, il s'agissait aussi de la première cause de mortalité chez l'homme en France et la seconde cause de mortalité chez la femme. Une étude récente a évalué les projections du nombre de cancers d'ici 2030, à partir des données mondiales disponibles en 2008 et des principales localisations des cancers et leurs sensibilités au niveau de vie de la population. D'ici 2030, une augmentation des cancers du sein et de la prostate est attendue, particulièrement dans les pays développés. Les résultats des projections confirment que les traitements des cancers vont devenir un véritable enjeu mondial, puisqu'on passerait de 12,7 à 22,2 millions de nouveaux cas par an (Bray *et al.*, 2012).

Différentes techniques de traitement des cancers sont proposées seules ou combinées le plus souvent : la radiothérapie, la chimiothérapie et la chirurgie. La radiothérapie utilise des photons depuis plus de 100 ans, plus récemment d'électrons et plus rarement de neutrons, protons et ions. La radiothérapie est utilisée dans 50% des cas de cancers au moins dont 40% des utilisations sont à visées curatives (Baskar *et al.*, 2012). Les localisations des foyers ainsi traités varient, allant de l'abdomen, à l'utérus, la sphère ORL, en passant par la prostate (Mazeron, 2008).

Les premiers traitements des cancers par faisceau de protons remontent à 1954. Le site de Berkeley, aux Etats-Unis, a été l'un des premiers à évaluer les traitements par irradiation avec des protons de hautes énergies sur des patients ; une trentaine en 3 ans. Les fondements d'une utilisation thérapeutique des hadrons ont été posés dès 1946 par R. R. Wilson (Wilson, 1946). Wilson souligne alors les qualités balistiques des protons ; en effet, ces derniers sont des particules qui se propagent quasi-rectilignement ce qui donne une bonne maîtrise de leur trajectoire dans les tissus. Les protons de hautes énergies peuvent ainsi pénétrer dans toutes les parties du corps. Wilson décrit également le concept de modulation du faisceau pour irradier un volume de la tumeur uniformément, cette technique sera décrite ultérieurement dans la partie III.C.

En physique médicale, l'appellation « hadronthérapie » est souvent utilisée dès que les faisceaux de particules concernés sont composés de neutrons, protons ou ions par référence aux hadrons qui sont les particules sensibles à l'interaction forte. Les plus utilisés, aujourd'hui, sont les protons et les ions carbone. Les hadrons, comme les photons, déposent de l'énergie dans les tissus et peuvent ainsi les détruire. L'énergie déposée dans la tumeur par les protons est à l'origine du processus de mort cellulaire. Celle-ci est provoquée par la formation d'un grand nombre de lésions sur les cellules tumorales par une action directe de l'ionisation (effet physique) ou indirecte par radiolyse de l'eau et formations d'espèces

---

<sup>1</sup> [http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world\\_cancer\\_day/fr/index.html](http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_cancer_day/fr/index.html)



radicalaires susceptibles d'endommager également les cellules et notamment son ADN. Le potentiel thérapeutique d'autres particules plus lourdes est abordé et en particulier celui des ions carbone (Wilson, 1946). C'est la naissance du concept de l'hadronthérapie et plus particulièrement de la **protonthérapie**.

La protonthérapie traite aujourd'hui principalement des tumeurs de l'œil, des chondromes<sup>2</sup> et chondrosarcomes<sup>3</sup> de la base du crâne. Elle est utilisée chez les adultes, mais aussi pour traiter des tumeurs chez l'enfant.

Les centres d'hadronthérapie se sont multipliés depuis les années 1950. Au début de l'année 2011, 32 centres de protonthérapie accueillent des patients dans le monde. La France compte 2 centres de protonthérapie, un à Orsay et un à Nice, qui prennent en charge respectivement environ 550 (nouvelle capacité d'accueil depuis l'installation d'un nouveau cyclotron en 2010)<sup>4</sup> et 300 patients par an. Depuis l'ouverture des premiers centres d'hadronthérapie jusqu'à 2011, 96537 patients ont été traités dans le monde. Parmi ces patients, 83667 ont été traités par protonthérapie, tandis que 9283 patients ont été traités par des ions carbone. Ces chiffres ont été extraits d'un rapport du PTCOG (Particle Therapy Co-Operative Group), tandis que, chaque année, 200 000 patients sont traités par la radiothérapie en France.

En 2011, on dénombre une vingtaine de centres d'hadronthérapie prévus ou en construction dont un à Lyon et un autre à Caen, via les projets ETOILE et ARCHADE (Advanced Resource Center for HADrontherapy in Europe) en plus des 32 centres en fonctionnement. Le projet ARCHADE est un projet de centre alliant recherche, développement et soins, concentrés à la fois autour des protons mais aussi autour des ions carbone. Le projet ETOILE est dédié aux traitements par ions carbone. Cette technique de traitement par hadrons connaît un fort développement, car elle permet d'épargner les cellules saines aux environs des tumeurs. En effet, les protons ou ions offrent une qualité d'irradiation supplémentaire par rapport aux photons. Les protons et ions s'arrêtent dans la matière. Cet arrêt est défini par l'énergie de la particule incidente. Les photons, quant à eux, sont seulement progressivement absorbés et déposent de l'énergie bien au-delà des cellules cancéreuses.

## **B. Présentation du manuscrit de thèse**

Ce mémoire de thèse est organisé ainsi :

Le chapitre II présente des techniques de traitement des cancers en radiothérapie et leurs évolutions. Après avoir expliqué la mise en place d'un traitement, on décrit les interactions des protons avec la matière dans le chapitre III. Le suivi des irradiations en protonthérapie se révèle être une étape importante en clinique, bien que ce suivi soit encore expérimental. Le

---

<sup>2</sup> Tumeur bénigne des tissus cartilagineux

<sup>3</sup> Tumeur maligne des tissus cartilagineux

<sup>4</sup> <http://protontherapie.curie.fr>

chapitre IV retrace ces méthodes de contrôle expérimental. Dans ce chapitre nous nous focaliserons sur la tomographie par émissions de positons (TEP) post-irradiation, qui permet de mesurer l'activité  $\beta^+$  induite lors de l'irradiation en protonthérapie. Ce chapitre décrit le fonctionnement de la caméra TEP. Cette méthode de vérification du parcours des protons est l'une des plus avancées. Elle nécessite la simulation d'une activité  $\beta^+$  de référence qui se décompose en trois étapes : de la modélisation du faisceau à la modélisation de la caméra TEP, en passant par la modélisation des interactions des protons avec la matière. C'est sur ces trois étapes que portent ce travail de recherche et de simulation. Le chapitre V présente les modélisations existantes pour chacune de ces étapes ainsi que l'introduction de la modélisation Monte-Carlo de la caméra TEP pour le suivi des irradiations, ce qui n'avait jamais été fait à notre connaissance en protonthérapie. Le chapitre VI propose une analyse critique des méthodes de modélisation existantes à travers la vérification du parcours des protons en milieu homogène et inhomogène. L'apport de cette modélisation de la caméra TEP est particulièrement discuté. Enfin, une synthèse des résultats ainsi que des pistes d'approfondissement de ce travail sont proposées dans le chapitre VII.



## II. La radiothérapie : une technique à l'origine des premiers traitements

### A. De la radiothérapie classique à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : les principes fondamentaux

Le principe fondamental de la radiothérapie repose sur un dépôt de dose, c'est-à-dire d'énergie, dans les cellules cancéreuses afin de réduire leur développement et de les détruire. Au sein de la radiothérapie classique, on distingue deux approches : la radiothérapie interne et la radiothérapie externe. La radiothérapie interne consiste à introduire des implants radioactifs dans la zone tumorale ou à administrer un radio-pharmaceutique (radiothérapie vectorisée). La radiothérapie externe consiste à irradier un patient à l'aide d'un faisceau de particules ; il s'agit d'une technique où la source est placée à distance.

Les particules utilisées sont soit des photons soit des électrons. Ces derniers sont principalement utilisés pour des traitements locaux ou superficiels.

Au tout début de l'exploitation de la radiothérapie classique, les sources radioactives étaient au contact de la peau. Les premières irradiations étaient faites sous forme de champs carrés ou rectangulaires. En radiothérapie, des caches en plomb peuvent être disposés pour chaque champ d'irradiation afin de protéger les organes à risque des patients. Il s'agit d'une évolution vers la radiothérapie conformationnelle.

Depuis, la radiothérapie a beaucoup évolué grâce aux accélérateurs de particules et aux différentes techniques de modulation d'intensité de faisceau telles que l'IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy Therapy) ou encore dite « RCMI » (Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité).

Les techniques de modulation de faisceau permettent d'ajuster la délivrance du faisceau en augmentant la dose déposée dans la tumeur tout en réduisant la dose déposée dans les cellules saines. Cette dernière vise à adapter le ou les faisceaux à la géométrie de la tumeur. L'objectif de cette nouvelle technique est de permettre la planification de la dose à partir d'un ensemble de contraintes (volume et dose pour les zones cibles et environnantes). On parle alors d'une planification inverse de la dose. L'intensité du faisceau varie sur la surface à irradier, la distribution de dose résultante est donc plus complexe. Ainsi, à une section du faisceau donnée, le profil de dose obtenu est n'est pas uniforme. Cette technique s'appuie sur une irradiation multi-faisceaux. En effet, on a tout intérêt à utiliser plusieurs champs pour minimiser la dose à l'extérieur de la tumeur. La RCMI utilise généralement des faisceaux stationnaires pendant l'irradiation. En RCMI, lorsque la forme de la tumeur est concave et est proche de zones sensibles, le nombre de faisceau tend à augmenter. Les irradiations au niveau de la prostate se font généralement à partir de 5 faisceaux. Une

irradiation du cancer du sein peut, par exemple, nécessiter jusqu'à 12 faisceaux pour protéger les poumons et le cœur (Lafond *et al.*, 2010).

Un collimateur multi-lames ou à segments permet de conformer le faisceau et de protéger ainsi les organes sensibles. Le nombre de lames est généralement proche d'une centaine. La figure 1 montre la structure d'un collimateur multi-lames. Les lames sont parallèles et commandées par un moteur. La structure multi-lames permet une adaptation du faisceau à chaque patient. La délivrance de la dose peut être en mode continu (sliding window) si le collimateur multi-lames se déplace dynamiquement, sinon il se fait par une délivrance « step and shoot » qui alterne déplacement des lames du collimateur et phase d'irradiation. (Lafond *et al.*, 2010)



Figure 1: Un collimateur multi-lames<sup>5</sup>.

Les accélérateurs de particules utilisés en radiothérapie ont aussi largement évolués. En 1995, on a introduit la possibilité que l'accélérateur soit mobile autour d'un isocentre ; IMAT (Intensity Modulated Arc Therapy) ou encore cyclothérapie. L'IMAT est une technique avec laquelle l'accélérateur en mouvement continu pendant l'irradiation décrit un arc de cercle. Lorsque la vitesse de balayage de l'accélérateur ainsi que les mouvements des lames et le débit de dose sont variables, on parle de VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy). Le VMAT fait partie des techniques de RCM. Le VMAT permet de diminuer le temps de traitement. Ce traitement est environ deux fois plus rapide qu'avec la technique de RCM « step and shoot ». Le VMAT offre plus de degrés de liberté car la vitesse ainsi que le débit de dose du faisceau sont ajustés. Il en résulte une plus grande complexité (Lafond *et al.*, 2010). La figure 2 schématise la structure rotative du VMAT.

L'évolution des traitements conduit désormais à mettre en place des traitements dans des zones mobiles telles que les poumons avec une synchronisation de la délivrance du faisceau au mouvement respiratoire. Cet asservissement permet de réduire l'énergie déposée dans

---

<sup>5</sup> <http://www.georgiahealth.edu/medicine/radiology/oncology/imrt.html>

les tissus sains. La tomothérapie s'est développée au début des années 2000. La source de traitement est mobile autour du patient, et le lit se déplace au cours de l'irradiation. L'irradiation se fait de manière hélicoïdale. Cette technique offre la possibilité d'acquérir un scanner du patient tout en le traitant. Cette imagerie anatomique du patient permet d'ajuster et vérifier le positionnement du patient. Le mode scanner permet donc un contrôle et un ajustement en temps réel de la position du patient.

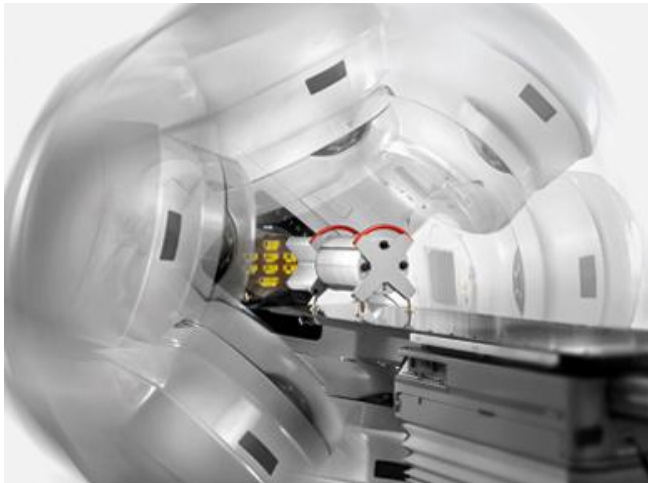


Figure 2 : Le principe de VMAT<sup>6</sup>.

L'amélioration de la qualité du traitement grâce au VMAT par rapport à la RCMI utilisant un collimateur multi-lames n'est pas systématiquement obtenue. Néanmoins, une étude comparant les traitements du cancer de la prostate a montré que sur des critères d'homogénéité de la dose, d'index de conformité de la dose et d'isocontour à 95%, les nouvelles techniques de radiothérapie telles que le VMAT ou la tomothérapie permettent de diminuer la dose déposée dans les organes à risque par rapport à une RCMI à faisceaux stationnaires (Wolff et al., 2009). Cependant, toutes les études ne convergent pas encore vers ce résultat et dépendent des installations (Lafond *et al.*, 2010).

### 1. *Les étapes clés de la thérapie par particules*

La figure 3 reprend les dates clés du développement des traitements par particules dans les domaines de la radiothérapie et de la protonthérapie, depuis la découverte des rayons X jusqu'à la mise au point de la technique de modulation d'intensité de faisceau. Les rayons X sont des photons dont la longueur d'onde est comprise entre 5 pm et 10nm.

---

<sup>6</sup> <http://www.scandidos.com/Applications/ArcTherapyIMATVMAT.aspx>

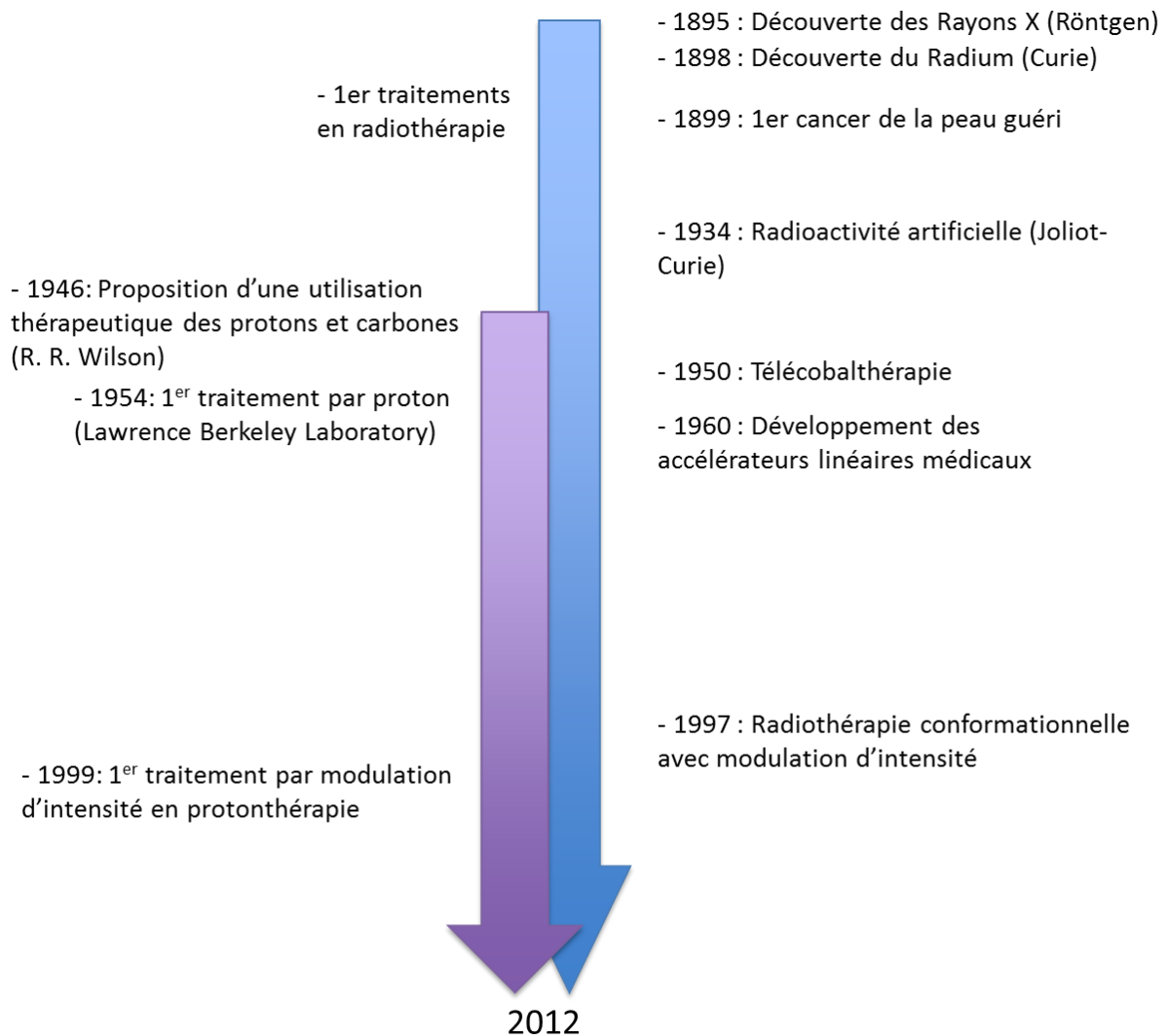


Figure 3 : Les grandes évolutions des traitements par particules : en bleu pour les traitements par radiothérapie et en violet pour les traitements par protonthérapie.

## 2. Les interactions des photons avec la matière

La majorité des traitements des cancers se font en utilisant des photons. On distingue parmi les photons deux dénominations selon l'origine de leur production. Lorsqu'il s'agit d'une décroissance radioactive on parle de rayonnement gamma (R<sub>γ</sub>). En revanche, on parle de rayonnement X (RX) lorsque les photons sont produits par des tubes à RX ou accélérateurs d'électrons. En effet, la production de RX est liée au réarrangement du cortège électronique des atomes.

Dans cette partie, les principales interactions des photons avec la matière sont décrites.

### a) Les interactions des photons à l'origine de leur dépôt de dose

Les photons utilisés en radiothérapie ont généralement une énergie maximale voisine d'une vingtaine de MeV. Le dépôt de dose engendré par les photons se fait tout le long de la

propagation du faisceau quel que soit le tissu traversé, tumeur et/ou tissu sain. C'est un inconvénient de la radiothérapie classique. Un des autres inconvénients est illustré sur la figure 4, le dépôt de dose est plus important en début de parcours qu'en fin de parcours (cf courbe  $^{60}\text{Co}-\gamma$  ou X-Rays).

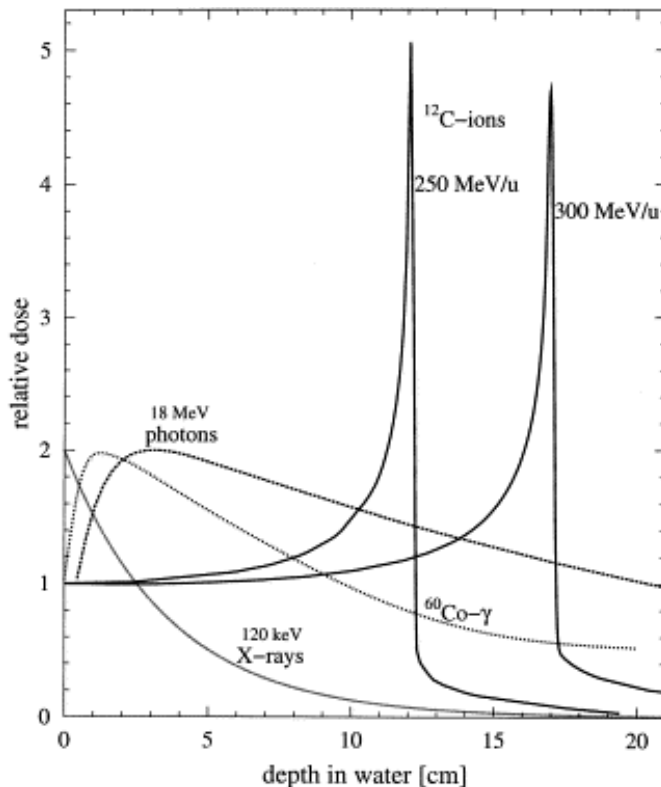


Figure 4 : Le dépôt d'énergie dans la matière. Le dépôt d'énergie des photons est plus important en début et en milieu de parcours qu'à la fin (Kraft and Heavy Ion Therapy, 2000).

Les photons sont des particules sans charge. Le dépôt de dose se fait de manière indirecte. C'est par l'intermédiaire de la formation de particules secondaires chargées que s'effectue le dépôt de dose. Les électrons formés par ionisation possèdent une énergie cinétique qu'ils vont céder au milieu. Les probabilités des différentes interactions des photons dépendent de l'énergie et de la composition du milieu d'irradiation. Nous allons dans la suite présenter ces interactions.

### *b) L'effet photo-électrique et l'effet Auger*

La figure 5 schématise l'effet photoélectrique. Un photon peut être absorbé par l'électron d'un atome. Si l'énergie de ce photon est suffisante, l'électron est éjecté. Ce sont majoritairement les électrons des couches les plus internes, telles que la couche K, qui sont éjectés. Toute l'énergie du photon est alors absorbée par l'électron qui est alors éjecté de la couche électronique. Ainsi, un électron secondaire est formé.

Par conséquent, il y a un réarrangement de l'atome après la perte de l'électron par transfert d'un des électrons des couches externes vers la couche de l'électron éjecté. Cette transition



dégage de l'énergie qui peut elle-même être absorbée par un électron. Lorsque l'énergie dégagée est absorbée par un électron, celui-ci peut être à son tour émis. Cet électron est un électron « Auger ».

La probabilité qu'une particule d'énergie donnée interagisse par effet photoélectrique dans un milieu donné est proportionnelle à  $Z^4$ , où  $Z$  est le numéro atomique de l'atome. Ce phénomène est pris en compte lors du calcul du dépôt de dose au cours des traitements en radiothérapie. En imagerie nucléaire, cette propriété est exploitée pour mettre au point les détecteurs.

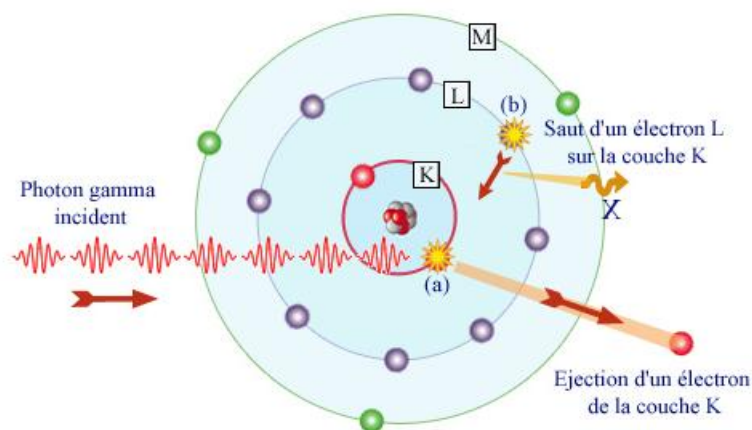


Figure 5: L'effet photoélectrique<sup>7</sup>.

### c) La diffusion Compton

Un photon peut être dévié par la présence d'un électron sur sa trajectoire. La figure 6 illustre ce processus de diffusion inélastique. Le terme inélastique indique qu'il n'y a pas de conservation de l'énergie cinétique lors de cette interaction. Le photon communique une partie de son énergie à l'électron sous forme d'énergie cinétique, l'énergie du photon est diminuée. Cet électron est un électron secondaire libéré. L'angle d'émission de l'électron et l'angle de la trajectoire du photon diffusé sont liés.

<sup>7</sup> [www.laradioactivité.com](http://www.laradioactivité.com)

Diffusion Compton: Collision d'un photon avec un électron au repos

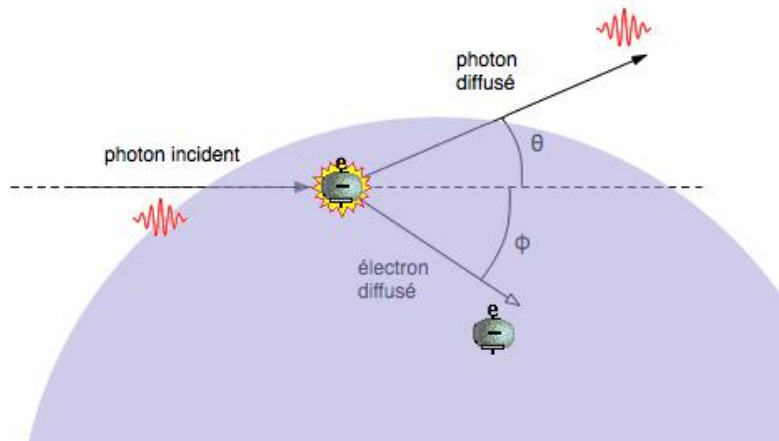


Figure 6 : La diffusion Compton<sup>7</sup>.

#### d) La production de paires

Lorsque les photons se propagent dans la matière, ceux dont l'énergie est supérieure à 1,02 MeV peuvent créer une paire positon-électron (l'énergie au repos d'un électron et d'un positon est en effet égale à 511 keV). Plus l'énergie des photons est grande, plus la probabilité de ce phénomène augmente. Au-delà de 5 à 10 MeV, selon le nombre atomique des éléments de la matière traversée, c'est ce phénomène de « matérialisation » qui prédomine.

La figure 7 indique la proportion des phénomènes physiques en fonction de l'énergie du photon incident et le numéro atomique du matériau traversé.

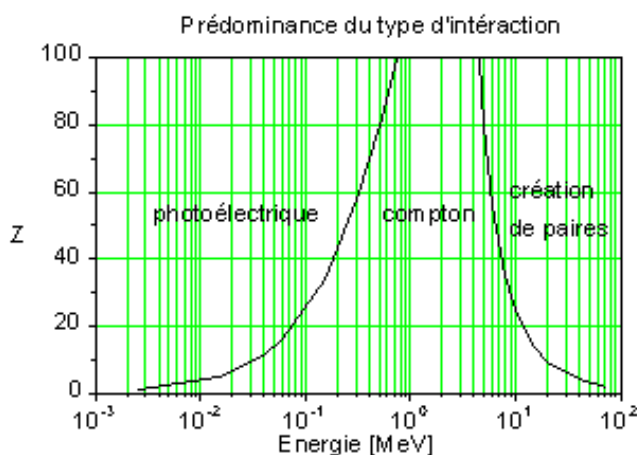


Figure 7 : La prédominance des interactions des photons en fonction de l'énergie et du numéro atomique<sup>8</sup>.

D'autres interactions sont possibles, telle que la diffusion de Rayleigh, cependant son impact est négligeable pour la radiothérapie.

<sup>8</sup> : <http://www.physique.unicaen.fr/>

### *e) L'atténuation des photons*

Le nombre de photons d'énergie  $E$  donnée transmis diminue avec la profondeur des tissus ( $x$ ) et l'énergie des photons, en raison des différents phénomènes physiques décrits auparavant (effet photoélectrique, effet Compton, création de paires). On définit donc pour chaque tissu un coefficient d'atténuation  $\mu$ . Ce dernier s'exprime comme l'inverse d'une longueur (par exemple,  $\text{mm}^{-1}$ ). On estime le nombre de photons d'un faisceau transmis  $N$ , à partir du coefficient d'atténuation du milieu à l'énergie  $E$  à une profondeur donnée par l'équation suivante.

Pour  $N_0$  photons et d'énergie  $E$  donnée à la profondeur  $x$ ,

$$N = N_0 e^{-\mu_{\text{tot}} x}, \text{ où } \mu_{\text{tot}}(E) = \mu_{\text{photoélectrique}} + \mu_{\text{compton}} + \mu_{\text{materialisation}} \quad (1)$$

## **3. Les accélérateurs en radiothérapie classique**

### *a) Les sources de photons*

Les tous premiers systèmes étaient des générateurs de rayons X pour irradier en surface, en raison de la faible énergie des photons produits. Cependant, la profondeur de pénétration obtenue était très faible et le maximum d'énergie déposée se trouvait au niveau de la peau (figure 4).

Avant l'apparition des accélérateurs de particules, on utilisait principalement des sources radioactives telles que le  $^{60}\text{Co}$  qui émettent deux photons ayant une énergie moyenne proche de 1,25 MeV. La profondeur de pénétration était modérée ; les photons atteignent à peu près à 50% de la dose à la peau, au bout de 10 cm de profondeur. L'un des inconvénients de ce type de source est que l'activité décroît au cours du temps (Andrieu, Colonna, & Lévy, 1997).

Les générateurs X permettent de produire des photons de 100 à 250 keV. Sur cette gamme d'énergie, on parle de radiothérapie conventionnelle. Les énergies plus grandes sont obtenues à l'aide d'accélérateurs.

### *b) Des photons de plus hautes énergies: les accélérateurs d'électrons*

On ne peut accélérer directement des photons, car ce ne sont pas des particules chargées. On utilise des accélérateurs linéaires qui permettent de produire des électrons compris entre 6 et 25 MeV.

Après une phase d'accélération des électrons, l'introduction d'une cible métallique (très souvent en tungstène) permet de « convertir » ces électrons en photons. En effet, lorsque les électrons pénètrent dans la cible, ils interagissent soit avec les électrons, soit avec

les noyaux de la cible métallique. L'électron subit une décélération très rapide sur les premiers microns de la cible en pénétrant dans un matériau très dense tel que le tungstène ( $Z=74$ ). L'électron subit la force de Coulomb et sa trajectoire s'incurve. L'électron est ainsi freiné et cette perte d'énergie engendre l'émission de photons. Une partie de l'énergie est ainsi cédée sous forme de rayonnement X. En effet, les particules chargées tels que les électrons émettent un rayonnement Bremsstrahlung lors de la décélération. Ainsi, lorsque l'électron passe à proximité d'un noyau cible, il y a alors une **interaction noyau-électron**. Ce rayonnement permet de produire un spectre continu de photons de 0 à l'énergie maximale des électrons initiaux.

Enfin, les électrons peuvent aussi interagir avec ceux de la cible ; il s'agit de l'**interaction électron-électron**. Les électrons à haute énergie arrachent des électrons du milieu, il y a un réarrangement du cortège électronique. Un électron des couches externes prend la place de l'électron perdu. Lors de ce réarrangement de l'énergie est cédée sous forme de rayonnement X caractéristique de la transition de couche.

Un faisceau de photons est ainsi produit dans une gamme d'énergie allant de 0 à l'énergie maximale des électrons de départ avant conversion ainsi que de raies caractéristiques du aux transitions dans le cortège électronique. Plus l'énergie des photons est grande, plus la profondeur de pénétration est grande et la dose maximale à l'entrée se retrouve décalée.

#### ***4. Des applications de la radiothérapie***

La radiothérapie est exploitée dans plusieurs domaines dans le but de :

- Rendre des tumeurs opérables
- Prévenir une récurrence
- Traiter des cancers inopérables
- Soulager la douleur (effet antalgique) pour certaines métastases osseuses

Elle peut être utilisée en combinaison avec la chirurgie ou en complément (pré ou post-opératoire), par exemple, dans le cas des tumeurs du sein. La radiothérapie peut être utilisée pendant l'opération (radiothérapie peropératoire). C'est le cas de certaines tumeurs gastriques qui sont traitées par un faisceau d'électrons à ventre ouvert en une unique délivrance, contrairement à la majorité des traitements en radiothérapie. L'association avec la chimiothérapie peut prévenir l'apparition de métastases et améliorer le contrôle local des tumeurs dans le but de réduire voire d'éliminer la progression de la tumeur.

Le tableau 1 donne des exemples d'utilisation des particules en radiothérapie classique (Mazeron, 2008).

Particules	Cas d'application
Photons	<p>En traitement unique pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les tumeurs de petits volumes (utérus, prostate, sphère ORL, etc ...)</li> </ul> <p>Combinée à la chirurgie pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la radiothérapie préopératoire : tumeurs du sein (de dimension supérieure à 3 cm), les cancers du col de l'utérus</li> <li>- la radiothérapie postopératoire : petites tumeurs du sein</li> </ul> <p>Traitement des récidives après chirurgie</p>
Electrons	Traitement des lymphomes cutanés

Tableau 1: Des exemples succincts d'utilisation de la radiothérapie classique.

## B. La mise en œuvre d'un traitement

Dans cette partie, nous allons décrire les étapes clés de la mise en œuvre d'un traitement ; de la définition d'un volume à traiter, en passant par la planification du traitement, et au contrôle qualité en radiothérapie. Les unités de dosimétrie utilisées pour définir le traitement sont présentées ainsi qu'une brève description des mécanismes biologiques activés.

### 1. Le Gray : unité dosimétrique d'un traitement

En hadronthérapie comme en radiothérapie, la dose déposée a pour unité le Gray (Gy). La dose déposée est prescrite par le radiothérapeute. Le Gy quantifie une énergie par unité de masse (J/kg). Les énergies des particules sont exprimés en eV ou en MeV, avec la conversion  $1 \text{ eV} = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ J}$ .

Une quantité a été établie en complément de la dose absorbée pour connaître celle qu'il faudrait délivrer avec un rayonnement de référence (généralement le  $^{60}\text{Co}$ ) pour obtenir un effet biologique équivalent, soit schématiquement une même mortalité cellulaire. Cette quantité est la dose équivalent cobalt dont l'unité est le GyE, plus récemment appelée GyE(EBR). C'est une passerelle pratique pour prendre en compte les effets biologiques des hadrons en multipliant la dose physique absorbée par l'Efficacité Biologique Relative (EBR). L'EBR est détaillée au II.B.2.

La dose totale administrée va dépendre du volume observable de la tumeur. Dans le cas des tumeurs intracrâniennes, la dose totale prescrite en protonthérapie varie entre 63 et 95 Gy (Igaki *et al.*, 2004). Le tableau 2 reprend des valeurs de dose communément utilisées selon les localisations et type de tumeurs.

Traitements	Dose administrée (Gy)
en radiothérapie classique	
Rhinopharynx <sup>9</sup>	> 70
Adénocarcinome <sup>10</sup> gastrique en irradiation peropératoire	15-25
Leucémie aiguë lymphoblastique <sup>11</sup> : irradiation de l'encéphale en complément de la chimiothérapie	18
en protonthérapie	(GyE)
Tumeur oculaire	60
Tumeur intracrânienne	63-95

Tableau 2 : Des exemples de dose délivrée.

## *2. Les conséquences biologiques d'une irradiation : des lésions cellulaires à l'efficacité biologique relative*

La dose physique doit être reliée à ses effets biologiques. Dans cette partie, on présentera synthétiquement les phénomènes biologiques en jeu.

Les particules agissent sur les tumeurs à travers deux actions : directe et indirecte. Les particules engendrent des dommages cellulaires via des lésions de l'ADN de manière directe. L'irradiation va créer des radicaux libres. Les cellules sont donc aussi altérées lors de la production de radicaux libres, mais, cette fois-ci, par une action indirecte des particules. Les radicaux libres sont des espèces chimiques ayant un ou plusieurs électrons non appariés dans une liaison. La présence d'oxygène dans les cellules favorise la formation de radicaux libres à l'issue de l'irradiation. Ces radicaux libres sont à l'origine de la mort cellulaire.

Les mécanismes biologiques sont multiples ; le nombre de cellules cancéreuses diminuent, les fonctions de reproductions sont perdues. On attaque la tumeur en cherchant à diminuer son volume et en stoppant la prolifération. Les effets se font sur des échelles de temps allant de l'heure au mois.

Selon les rayonnements (photons, protons, ions carbone, etc.), la quantité de lésions cellulaires provoquée est différente pour une même dose physique déposée. Les lésions dépendent des types de tissus irradiés, de l'énergie des particules, et sont aussi fonction de la phase de développement cellulaire dans laquelle les cellules se trouvent. L'efficacité biologique relative (EBR) a été introduite pour tenir compte des lésions radio-induites créées par les particules. Il s'agit du rapport entre la dose d'un rayonnement donné sur la dose des rayons gamma pour un même effet biologique ; l'EBR est donc un nombre sans unité. Par conséquent, plus l'EBR est élevé, plus il y aura de cassures au niveau des brins d'ADN des cellules.

<sup>9</sup> Partie située sous la base du crâne, en arrière des fosses nasales

<sup>10</sup> Tumeur ayant pour origine des glandes telles que les seins, pancréas, ou ovaire, etc ... ou des muqueuses glandulaires telles que les bronches, œsophages, l'estomac, etc ...

<sup>11</sup> Invasion de la moelle osseuse par des lymphoblastes qui sont devenus des cellules malignes

$$EBR = \frac{D_{ref}}{D_{ray}} \quad (2)$$

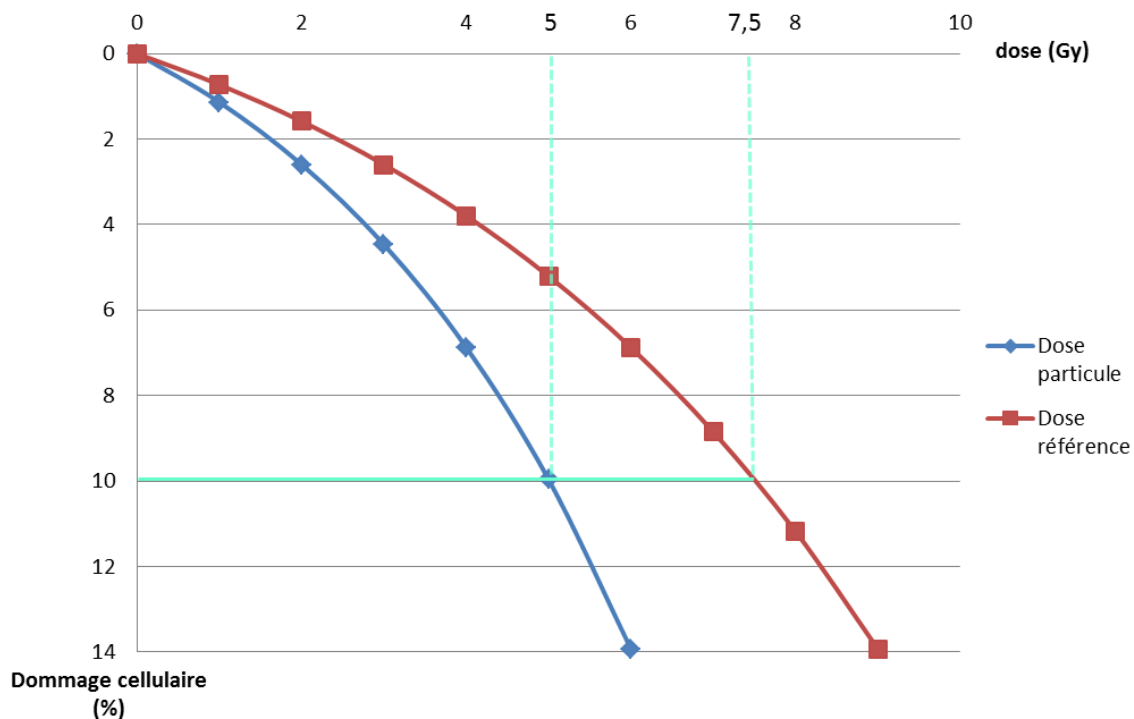


Figure 8 : Les dommages cellulaires pour une particule de référence A et une particule B en fonction de la dose.

Sur le schéma de principe (figure 8), une dose de 5 Gy produit 10% de dommage cellulaire. Par ailleurs, une dose de 7,5 Gy aura le même effet biologique. L'efficacité biologique relative pour ces particules est de 1,5. Ceci se traduit encore par : « il faut 1,5 fois moins de dose pour obtenir les mêmes dommages cellulaires que ceux que l'on observe avec le rayonnement de référence ». On rappelle que le rayonnement de référence choisi est le rayonnement émis par le  $^{60}\text{Co}$ .

L'EBR est fonction du transfert linéique d'énergie (TEL). Le TEL est l'énergie cédée au milieu par unité de longueur. Ce sont les cassures doubles brins de l'ADN qui sont à l'origine d'une efficacité biologique élevée. Lorsque le TEL est inférieur à 10 keV/ $\mu\text{m}$ , ce qui est le cas des rayons X, des gammas et des électrons, on qualifie le TEL de faible. Les neutrons, protons et particules plus lourdes ont un TEL supérieur à 10 keV/ $\mu\text{m}$ . Lorsque le TEL est élevé, la densité d'ionisation est grande.

De manière générale, plus le TEL est important plus le nombre de cassures double brin de l'ADN est grand. Ce phénomène est observé jusqu'à 200-300 KeV/ $\mu\text{m}$ . Au-delà de cette énergie, l'EBR diminue lorsque le TEL augmente. Ainsi, il n'est donc pas nécessaire de déposer plus d'énergie linéique (Belli *et al.*, 1998).

Le calcul de l'EBR se base sur la mesure du taux de survie des cultures cellulaires. Cette valeur a été mesurée chez des cellules de souris et de hamsters. Néanmoins, l'EBR n'est pas

constant le long du dépôt d'énergie des protons, et est différent lorsqu'on irradie avec une combinaison de faisceaux de protons. En revanche, l'EBR n'est pas dépendant de la technique de délivrance du faisceau (Paganetti and Schmitz, 1996).

En profondeur de l'axe de dépôt de dose des protons, l'EBR varie entre 0.9 et 2.1 à cause du TEL qui augmente avec la diminution de l'énergie. L'EBR est donc plus élevée au niveau du pic de Bragg. Lorsqu'on utilise un faisceau modulé, l'EBR est compris entre 0.7 et 1.6 (Paganetti *et al.*, 2002). Cependant, cette valeur reste peu précise chez l'être humain, et de manière générale, peu de données sont disponibles. L'intérêt des protons comparativement aux photons réside dans la forme de leur dépôt d'énergie dans les tissus plus que par leur EBR qui assimilé en valeur moyenne à 1.1 par l'ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) (ICRU Report 78, 2007).

Les ions carbone ont une efficacité biologique supérieure à celle des protons, l'EBR est compris entre 1,5 et 3. Une mesure récente de l'EBR des ions carbone a été faite pour une destruction cellulaire de 50% des cellules tumorales de la prostate du rat et est proche de 2,3 (Peschke *et al.*, 2011).

En conclusion, l'EBR dépend:

- de la nature des cellules irradiées,
- des énergies et donc du transfert linéique d'énergie des particules,
- de la proportion d'oxygène dans les cellules.

### **3. La zone de traitement**

Lors de la planification du traitement, on définit le volume à irradier.

Différents volumes emboîtés sont définis afin de permettre d'établir des marges de sécurité, qui tiennent compte des différentes incertitudes présentes en radiothérapie et en protonthérapie. Les incertitudes portent par exemple sur l'extension tumorale, les mouvements des organes du patient au cours du traitement ou encore les imperfections des appareils. Les sources d'incertitudes plus spécifiques à la protonthérapie seront présentées dans la partie III.E. Cette partie est inspirée des cours proposés dans (Mazon, 2008).

Une forte contrainte en radiothérapie et protonthérapie est de préserver les Organes A Risques (OAR) présents autour de la tumeur. La quantité de dose déposée engendre des effets déterministes à partir d'un certain seuil de dose. Les effets déterministes entraînent des lésions irréparables. En présence d'organe à risque, il est primordial de définir la *dose maximale* que peuvent recevoir ces organes ou les tissus sains à proximité. L'hadronthérapie et la radiothérapie doivent préserver au mieux l'ensemble des organes à risques en y minimisant le dépôt de dose. Par exemple, on considère que l'hypothalamus ne doit pas recevoir plus de 18 Gy. D'autres exemples d'organes à risques sont : le nerf optique dans le cas des traitements ophtalmologiques, ou encore le cœur. On détermine donc un isocontour



autour de la position de la tumeur : le **volume irradié**.

Avant tout calcul dosimétrique, le radiothérapeute définit le **volume traité** en fixant un isocontour de dose correspondant à la *dose minimale* à délivrer pour atteindre les objectifs du traitement.

Le **volume tumoral macroscopique** (Gross Volume Target - GTV) correspond au volume de la tumeur observable sur l'imagerie anatomique.

Le **volume anatomo-clinique** (Clinical Volume Target - CTV) comprend l'ensemble du volume tumoral macroscopique et éventuellement une marge clinique pour préserver les tissus environnants. Celui-ci dépend exclusivement des incertitudes « physiologique ». Par ailleurs, la définition du volume anatomo-clinique dépend de la concentration des cellules tumorales estimées autour de la tumeur observée. On peut ainsi ajouter 2-3 mm autour du volume tumoral macroscopique.

Le **volume cible prévisionnel** ou planifié (Planning Target Volume - PTV) tient compte de *toutes les incertitudes* : positionnement du patient, et précision de l'équipement. Des marges de sécurité sont ajoutées ; elles sont variables autour de la tumeur. Le volume cible prévisionnel permet de prendre en considération les variations « géométriques » de la tumeur liées au mouvement du patient ou de ses organes mais aussi des incertitudes lors de la délivrance du faisceau. Ainsi, le volume cible prévisionnel définit le volume le plus large possible en deux temps. En premier lieu, on tient compte des incertitudes dites « anatomo-cliniques » du patient puis des incertitudes « techniques » liées à l'appareillage et aux incertitudes affectant le calcul dosimétrique en plus du volume tumoral macroscopique observable.

La figure 9 reprend l'ensemble des volumes clés servant à la définition d'un planning de traitement.

En pratique, on passe du volume anatomo-clinique au volume cible prévisionnel en définissant des marges « internes » uniquement liées au patient. En effet, la respiration ou les battements cardiaques peuvent modifier le positionnement de la tumeur. Cette **marge interne** permet de mieux délimiter le volume anatomo-clinique en anticipant tous les déplacements possibles de celui-ci.

Enfin, on prend en compte la réalisation de l'irradiation compte tenu des incertitudes de positionnement du patient, de la conversion de l'imagerie anatomique à la composition tissulaire lors de l'établissement du planning de traitement ou encore des incertitudes de la dosimétrie liées à l'installation. Il s'agit de **marges externes**, car elles ne dépendent pas du patient.

L'étude dosimétrique se base sur le volume cible prévisionnel. Toutefois, les marges ne sont pas prises en compte de la même manière lorsque des zones ou organes dits à risques sont

présents. Une combinaison linéaire quadratique des marges internes et externes peut être envisagée d'après l'ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) pour réduire la zone de traitement.

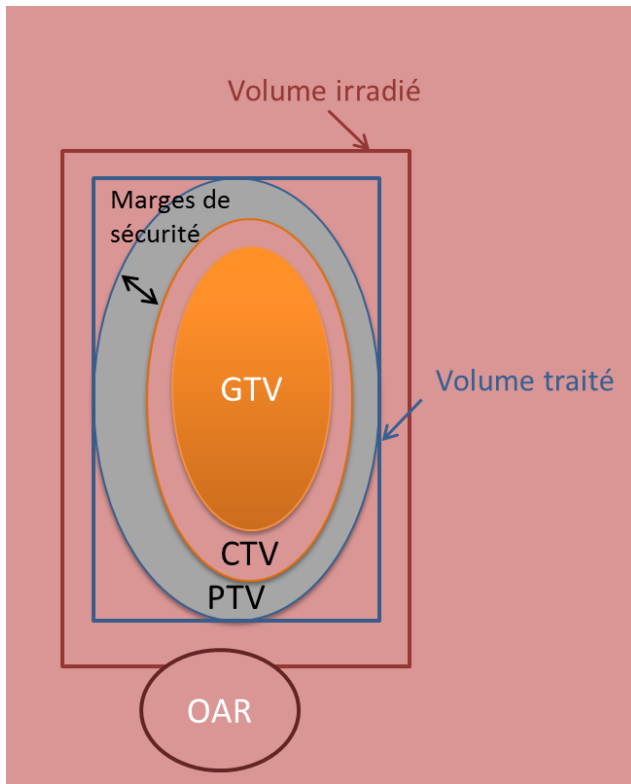


Figure 9 : Les volumes associés à la planification du traitement.

L'objectif de la planification du traitement est de faire correspondre au mieux le volume cible prévisionnel au volume traité défini par le radiothérapeute. Ces volumes sont des données d'entrées des outils de planification du traitement. On les définit à l'aide d'une imagerie anatomique, on s'appuie le plus souvent sur la tomодensitométrie (TDM ou scanner).

#### 4. L'apport de l'imagerie anatomique

L'imagerie anatomique du patient informe sur sa morphologie et la localisation du volume tumoral macroscopique. Dans le cas du TDM, une estimation de l'atténuation des photons ( $\mu$ ) par les tissus est accessible. La planification du traitement nécessite soit de connaître la composition des tissus soit le pouvoir d'arrêt du milieu. Le pouvoir d'arrêt des protons est décrit dans la partie III.A.1. Une échelle de conversion a été établie ; l'échelle de coefficients d'atténuation en HU (Unité de Hounsfield). Elle classe les tissus en tenant compte des coefficients d'atténuation relativement à celui de l'eau, égal à 0 dans le système d'unité d'Hounsfield.

$$HU_{tissu} = 1000 \frac{\mu_{tissu} - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \quad (3)$$

On peut classer les tissus en 3 grandes classes :

- Les structures peu denses ont des HU négatifs, tels que les poumons.
- Les tissus « mous », comme la graisse ou le cerveau, ont une densité proche de l'eau (HU entre -100 et 100).
- Les structures osseuses ont des HU compris entre 100 et plus de 1000.

Pour un tissu de coefficient d'atténuation donné dans le système d'unité d'Hounsfield, la composition des tissus est estimée à l'aide d'une calibration stœchiométrique, déterminée à partir des proportions des différents atomes composant le milieu (oxygène, carbone, hydrogène, ...). En pratique, chaque scanner d'un établissement doit faire l'objet d'une calibration propre (Schneider *et al.*, 2000). Cette calibration est réalisée à partir de l'acquisition de matériaux dont la composition et la densité sont connues. Puis, les unités de Hounsfield ont été calculées pour les principaux tissus humains (poumons, tissus). Les résultats obtenus par cette étude sont synthétisés dans l'annexe XII. L'utilisation de cette relation est à l'origine d'incertitudes dans le calcul de dose, cet aspect sera détaillé dans la partie III.F.

### ***5. Le TPS: un système de planification de traitement de la dose déposée***

L'objectif d'un outil de planification du traitement (Treatment Planning System—TPS) est d'optimiser le dépôt de dose en le limitant à la tumeur. On cherche à satisfaire au mieux les contraintes dosimétriques liées aux volumes prédéfinis dans la partie II.B.3.

L'optimisation du dépôt de dose se fait soit par des modèles analytiques soit par des simulations Monte-Carlo à partir de l'imagerie anatomique du patient et des données dosimétriques de l'installation. De manière générale, les modèles analytiques sont privilégiés en raison du temps de calcul. Le modèle de « Ray-Tracing » permet de calculer le dépôt de dose en profondeur. Ce modèle est basé sur le calcul d'une équivalence de parcours des protons dans l'eau. Néanmoins, ce modèle ne prend pas bien en compte la diffusion latérale des protons, et présente des incertitudes en présence de nombreuses hétérogénéités dans les tissus. D'autres algorithmes tel que le « pencil beam » permettent de mieux tenir compte de la diffusion latérale des protons mais nécessite un temps de calcul plus grand. Des améliorations du modèle de « Ray Tracing » ont été proposées pour améliorer la prise en compte des hétérogénéités (Schaffner *et al.*, 1999).

L'imagerie anatomique qui sert de référence peut provenir de différentes modalités : scanner tomo-densitométrique (scanner ou CT) ou encore IRM. On dessine sur l'imagerie anatomique du patient les contours des différents volumes décrits dans la partie II.B.3. La TEP peut être utilisée pour une meilleure précision des volumes d'intérêt. Les outils permettent très souvent de choisir ou modifier les marges internes et externes. Selon le mode d'irradiation et la localisation du volume à irradier, on adapte le nombre de faisceaux,

leur direction et leur intensité. On définit la taille de la matrice de dose que l'on souhaite établir. Plus la matrice a une résolution fine, plus le temps de calcul augmente.

## 6. *L'optimisation de la délivrance d'un traitement*

Les traitements sont fractionnés dans le temps et délivrés en plusieurs fois. Le fractionnement permet un effet différentiel, car dans un premier temps on minimise la dose déposée dans les tissus sains puis on accorde un temps suffisant entre les séances pour permettre aux cellules saines de se réparer.

En revanche, un trop long délai entre les expositions nécessiterait une dose totale supérieure afin d'enrayer le repeuplement cellulaire de la tumeur. L'étalement du traitement permet d'augmenter le taux d'oxygène présent dans les cellules tumorales et ainsi favoriser la formation de radicaux libres. Dans le cas de cellules hypoxiques, celles-ci ont une oxygénation déficiente et sont donc plus radio-résistantes.

Habituellement, un fractionnement-étalement de 5 séances de 2 Gy par semaine est proposé au rythme d'une session par jour en radiothérapie et en protonthérapie.

## 7. *Le contrôle de qualité en radiothérapie*

Les vérifications décrites dans cette section sont succinctes et sont destinés à donner une idée du contrôle de la qualité réalisé en radiothérapie. Ce dernier est régi par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Le contrôle de qualité est mis en place à trois niveaux ; un contrôle à l'étape de simulation du plan de traitement, un contrôle au niveau de l'accélérateur de particules, et une vérification de la qualité de la réalisation du plan de traitement.

Les tests de vérifications sont adaptés aux différents modes d'irradiation : RCMI, ou VMAT par exemple. De manière générale, il est nécessaire de vérifier la stabilité du faisceau et son homogénéité. Lorsque les faisceaux sont non-stationnaires comme pour le VMAT, il faut vérifier la qualité du faisceau sur l'ensemble de l'arc dans les deux sens de rotation pour chaque débit de dose proposée.

On vérifie que la vitesse de déplacement des lames du collimateur engendre un écart très faible de dose sur l'axe de traitement.

Avant la réalisation de chaque traitement, on réalise une mesure de dose, ainsi qu'un contrôle de la distribution de dose. Les films argentiques permettent d'établir une mesure de la distribution de la dose en 2D en radiothérapie (Lafond *et al.*, 2010).



### III. La protonthérapie : une technique d'irradiation innovante

#### A. Les interactions des protons avec la matière

L'objectif de la planification du traitement est d'optimiser le dépôt de dose dans la tumeur et de minimiser la dose dans les tissus sains. Plus l'énergie des protons est grande, plus les protons vont pouvoir pénétrer en profondeur dans les tissus. A titre d'exemple, des protons de 200 MeV permettent d'atteindre une profondeur de 25 cm dans l'eau. Cependant, il ne suffit pas de savoir où les protons s'arrêtent, il est aussi fondamental de lier la quantité de dose déposée au fur et à mesure de l'avancée des protons dans les tissus, ainsi que le point d'arrêt des protons correspondant à une énergie finale nulle.

##### 1. Le mode de dépôt d'énergie des protons

Les protons sont des particules chargées, contrairement aux photons. Leur dépôt d'énergie ne se fait pas linéairement, il dépend de l'énergie de la particule incidente. Lors de la traversée des protons dans la matière, ces derniers vont principalement perdre de l'énergie lors de collisions avec les électrons du milieu.

La trajectoire des protons est modifiée, quant à elle, suite à des diffusions élastiques ou inélastiques lorsqu'une partie de l'énergie de la particule incidente est transféré au noyau du milieu sous forme d'excitation.

Bien que les interactions soient des collisions individuelles et que la perte d'énergie soit un phénomène de nature statistique, il est possible d'observer le phénomène à l'échelle macroscopique. On effectue une approximation « continuously slowing down approximation » (CSDA) qui consiste à dire que le dépôt d'énergie d'une particule est continu. La quantité d'énergie perdue ou déposée par unité de longueur s'appelle le pouvoir d'arrêt linéique et se note  $\frac{dE}{dx}$ . Bohr, Bethe ainsi que Bloch ont travaillé sur l'expression de cette quantité dans un milieu et pour une particule chargée et de haute énergie (hors électron). L'équation (4) montre que le pouvoir d'arrêt linéique dépend de la charge de la particule, ainsi que de la densité du milieu traversé.

$$S(E) = -\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[ \ln \left( \frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 \right] \quad (4)$$

$r_e = 2,817 \cdot 10^{-13} \text{ cm}$

$m_e$  : masse de l'électron

$N_a$  : nombre d'Avogadro

$I$  : potentiel d'ionisation moyen

$Z$  : nombre de protons du milieu traversé

$A$  : nombre de nucléon du milieu traversé

$\rho$  : densité du milieu

$z$  : charge de la particule

$\beta = \frac{v}{c}$  : rapport entre vitesse de la particule et célérité de la lumière

$\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$

$$W_{max} \approx 2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 \quad : \quad \text{Energie maximale transférée lors d'une collision}$$

Cette expression peut aussi se réécrire en introduisant des termes correctifs pour tenir compte des phénomènes de polarisation des particules et à des très basses vitesses de la particule incidente. Ces termes correctifs sont indispensables à très haute et à basse énergies. A basse énergie, le proton se retrouve à l'échelle des couches électroniques des atomes. On tient donc compte de cette structure de l'atome.

Au bout d'une certaine distance parcourue les protons s'arrêtent dans la matière. Ce paramètre est particulièrement important, puisqu'à l'échelle macroscopique, on souhaite uniquement irradier une tumeur. Le tracé du dépôt d'énergie des protons en fonction de la profondeur d'interaction forme un pic en profondeur, ce pic est nommé pic de Bragg (figure 4). Plus classiquement, le parcours des protons est défini au 80% du pic de dose. A l'ICPO, le parcours moyen des protons est défini comme la valeur à 90 % du maximum du pic de Bragg.

Cependant, le phénomène de perte d'énergie est en réalité un processus stochastique. En effet, deux particules de même énergie initiale dans un milieu ne subiront pas exactement le même nombre de collisions. Par conséquent ils perdront leur l'énergie différemment. Ainsi pour un grand nombre de protons on observe des points d'arrêts différents. On parle de « straggling » autour du dépôt d'énergie en fin de parcours. Si on trace la fluence relative de protons en fonction de la profondeur, ce rapport ne devient pas nul à la profondeur correspondant au parcours CSDA. La figure 10 montre que le nombre de protons restants diminue progressivement. On peut donc définir l'arrêt des particules par différentes notions de parcours ; le parcours extrapolé et un parcours moyen.

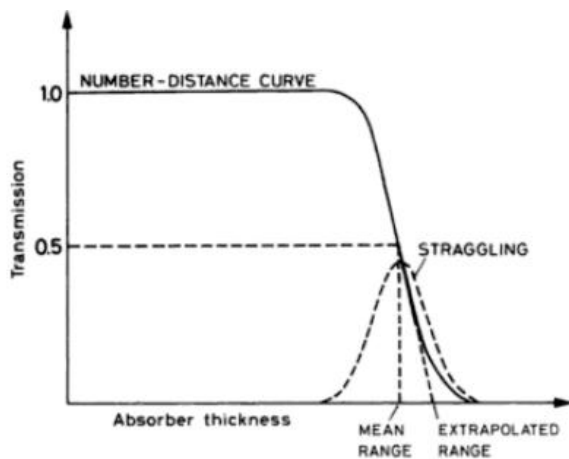


Figure 10 : La fluence relative de protons en fonction de la profondeur atteinte et illustration de l'effet de straggling.

L'effet de straggling peut être modélisé par différentes théories selon le rapport entre l'énergie perdue et l'énergie initiale. De manière générale, l'effet est asymétrique.

Néanmoins, on peut modéliser cet effet par une fonction gaussienne dont l'écart type est 1% du parcours moyen. Lors d'une irradiation, on pourra uniquement observer un parcours moyen sur l'ensemble des particules.

Dans la matière on observe une propagation en profondeur des protons mais aussi une diffusion latérale des protons, le faisceau a donc tendance à diverger, c'est dire que la largeur du faisceau augmente en fonction de la profondeur. Cette divergence est due à la diffusion coulombienne multiple résultant d'une multitude de collisions élastiques avec les noyaux du milieu irradié. La figure 11 montre la présence d'un étalement du dépôt de dose sur le plan transverse de l'axe du faisceau.

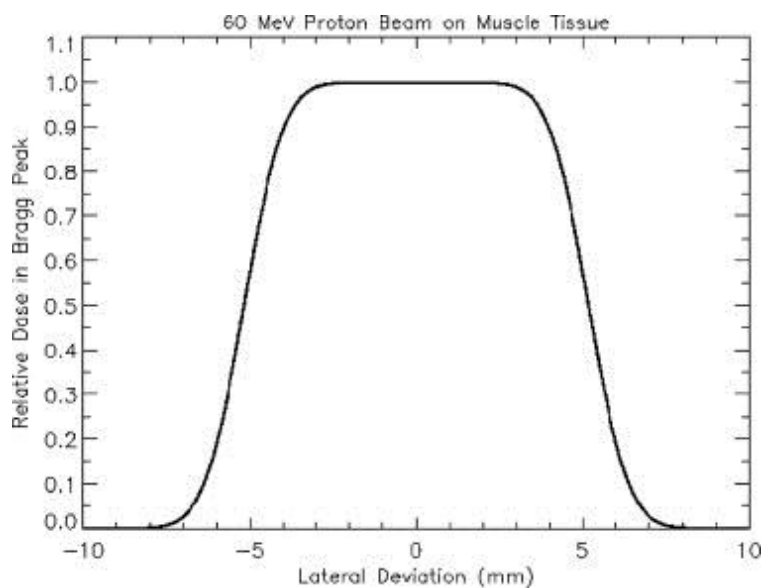


Figure 11 : Le dépôt de dose latéral relatif des protons au niveau du pic de Bragg (60 MeV) par un code de simulation déterministe HZETRN pour un faisceau de 1 cm (Mertens *et al.*, 2007).

## 2. Les réactions nucléaires à l'origine de la formation d'émetteurs de positons

Les protons vont former des émetteurs  $\beta^+$  par l'intermédiaire de réactions nucléaires avec les atomes du milieu irradié. Ces émetteurs  $\beta^+$  ne sont pas exactement produits le long du dépôt de dose des protons en raison de l'énergie de seuil des réactions nucléaires en jeu. Les principales réactions et énergies de seuils associés sont synthétisées dans le tableau 3 (Beebe-Wang *et al.*, 2004). Ce tableau contient les temps de demi-vie des isotopes du  $^{11}\text{C}$  et  $^{15}\text{O}$  ; la durée de vie du  $^{11}\text{C}$  est 10 fois plus grande que celle de  $^{15}\text{O}$ . Cette liste de réactions nucléaire est non exhaustive, il existe d'autres réactions telles que le  $^{40}\text{Ca}(p,2p\text{n})^{38}\text{K}$  qui conduit à la formation d'activité  $\beta^+$  dans les zones osseuses.



Tableau 3 : Les principales réactions nucléaires conduisant à la formation d'émetteurs  $\beta^+$ .

Réactions nucléaires	Energies de seuil (MeV)	Temps de demi-vie (min)	Energie maximale du positon (MeV)
$^{16}\text{O} (p, pn) ^{15}\text{O}$	16.79	2.037	1.72
$^{12}\text{C} (p, pn) ^{11}\text{C}$	20.61	20.39	0.96
$^{16}\text{O} (p, 3p3n) ^{11}\text{C}$	27.50	20.39	0.96

### 3. L'élimination biologique des émetteurs $\beta^+$ formés lors de l'irradiation

Les émetteurs  $\beta^+$  ainsi produits se désintègrent en suivant une loi de décroissance radioactive  $A_{\text{phys}}(t)$  ; cette loi dépend du temps de demi-vie des isotopes. Lorsque les radioéléments se trouvent dans des tissus vivants ; une composante de décroissance se rajoute. Il s'agit d'une élimination biologique qui dépend de la nature des tissus cellulaires. Une étude a été faite sur l'élimination biologique  $C_{\text{bio}}(t)$  chez les lapins (Mizuno *et al.*, 2003).

L'étude propose une modélisation de l'élimination biologique en 3 composantes : rapide (f), moyenne (m), lente (s). L'équation (5) lie le modèle biologique  $C_{\text{bio}}(t)$  à l'activité mesurée  $A_{\text{mes}}(t)$ . Les fractions des composantes biologiques  $M_i$  et composantes biologiques  $\lambda_{\text{bio},i}$  sont à déterminer pour chacun des tissus d'intérêt. Les mesures ont été réalisées pour le cerveau et muscle des lapins.

$$\begin{aligned}
 A_{\text{mes}}(t) &= C_{\text{bio}}(t) \cdot A_{\text{phys}}(t) \\
 C_{\text{bio}}(t) &= M_f \exp(-\lambda_{\text{bio},f} t) + M_m \exp(-\lambda_{\text{bio},m} t) + M_s \exp(-\lambda_{\text{bio},s} t) \\
 M_f + M_m + M_s &= 1
 \end{aligned}
 \tag{5}$$

### 4. Les différences entre protons et ion carbonés

Bien que les ions carbone et protons permettent de limiter le dépôt de dose après et avant la tumeur, la figure 12 montre que les ions carbone déposent de la dose en profondeur après le pic de Bragg.

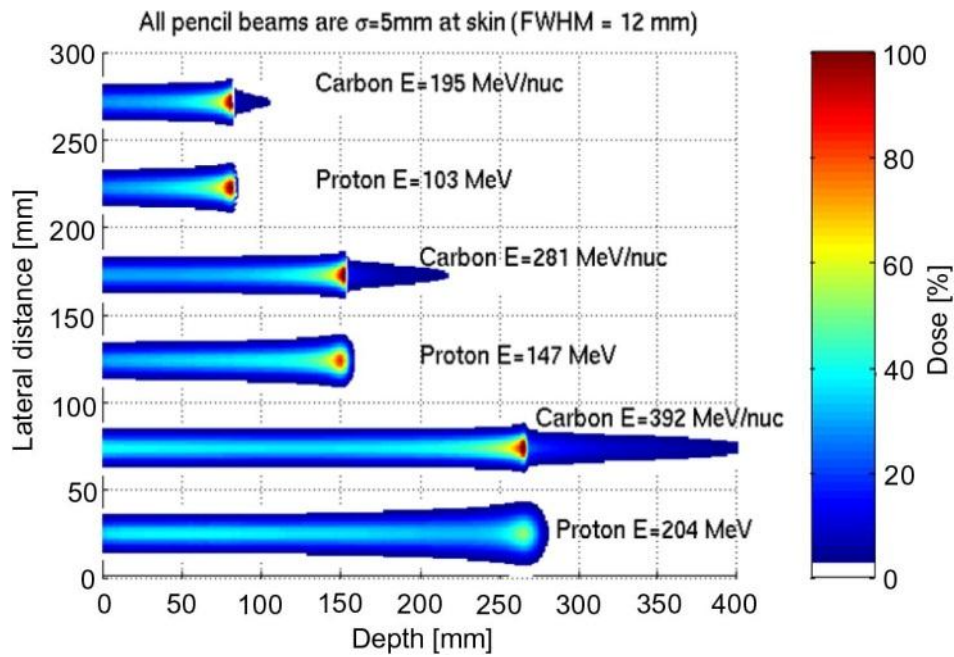


Figure 12 : La dose déposée par les protons et ions carbone dans l'eau (Suit *et al.*, 2010).

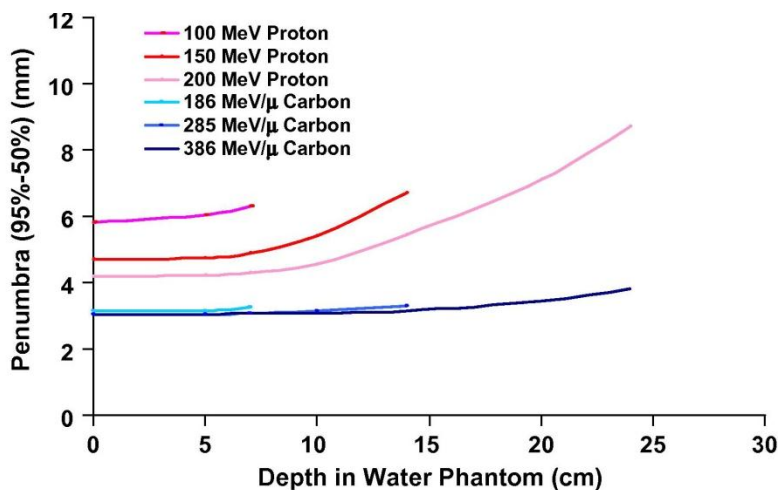


Figure 13: Les pénombres latérales de dose pour les protons et ions carbone dans l'eau (Suit *et al.*, 2010).

Des émetteurs de positons sont aussi formés lors des irradiations par ions carbone. Cependant, il existe des différences entre les deux types de particules :

- Les ions carbone diffusent moins latéralement que les protons (voir figure 13).
- L'EBR des ions carbone est plus élevé que celui des protons. Par conséquent, les ions carbone permettent de mieux détruire les cellules hypoxiques.

En revanche le coût des installations générant des ions carbone est 2 fois supérieur à celui des installations qui produisent des protons.

Aujourd'hui, les données manquent pour répondre à la question suivante: « parmi les

traitements par hadrons lequel est le plus bénéfique pour les patients ? » Aucune réponse globale ne peut être apportée (Suit *et al.*, 2010). En Allemagne, le centre d'Heidelberg lance des études cliniques pour comparer les techniques d'hadronthérapie sur des localisations spécifiques telles que la base du crâne<sup>12</sup>.

## B. La production d'un faisceau de protons

### 1. *Le cyclotron et le synchrotron : deux accélérateurs « classiques »*

Les principaux accélérateurs utilisés en protonthérapie sont les cyclotrons et les synchrotrons. Les ions peuvent être produits à l'aide d'électrons qui ionisent un gaz formant un plasma. Les ions formés sont ensuite extraits pour être accélérés (Penning ion source).

La source du **cyclotron** se trouve en son centre. Les protons accélérés dans le cyclotron sont confinés par la présence d'un champ magnétique grâce à un électro-aimant. Cet accélérateur, avec sa structure en dés, permet d'alterner des phases d'accélération grâce à un champ électrique, et de correction de trajectoire (rayon de courbure) grâce à un champ magnétique. En revanche, l'énergie en sortie du cyclotron est fixe. Des accessoires sont donc nécessaires pour adapter l'énergie à la profondeur de la tumeur.

Le **synchrotron** permet d'augmenter l'énergie de sortie des particules comparé à un cyclotron. Il utilise un accélérateur à son entrée qui fonctionne par injection de particules. Le rayon de l'accélérateur est constant, le champ magnétique est variable et est fonction de l'énergie des particules. Les protons sont accélérés grâce à des cavités hautes-fréquences. En sortie, on obtient ainsi un faisceau pulsé au rythme de l'extraction de la cavité. Cet accélérateur permet d'avoir une énergie en sortie de faisceau variable et adaptable.

Le faisceau de proton est ensuite dirigé vers la cible de l'irradiation à l'aide d'éléments tels que les dipôles qui guident le faisceau et de quadripôles qui le focalisent.

Les principaux critères de l'accélérateur de protons sont l'énergie de sortie et sa dispersion énergétique, la dispersion sur la direction des protons ainsi que l'intensité de faisceau délivrée. (Arduini *et al.*, 1996)

### 2. *Le gantry : une sortie de faisceau rotative*

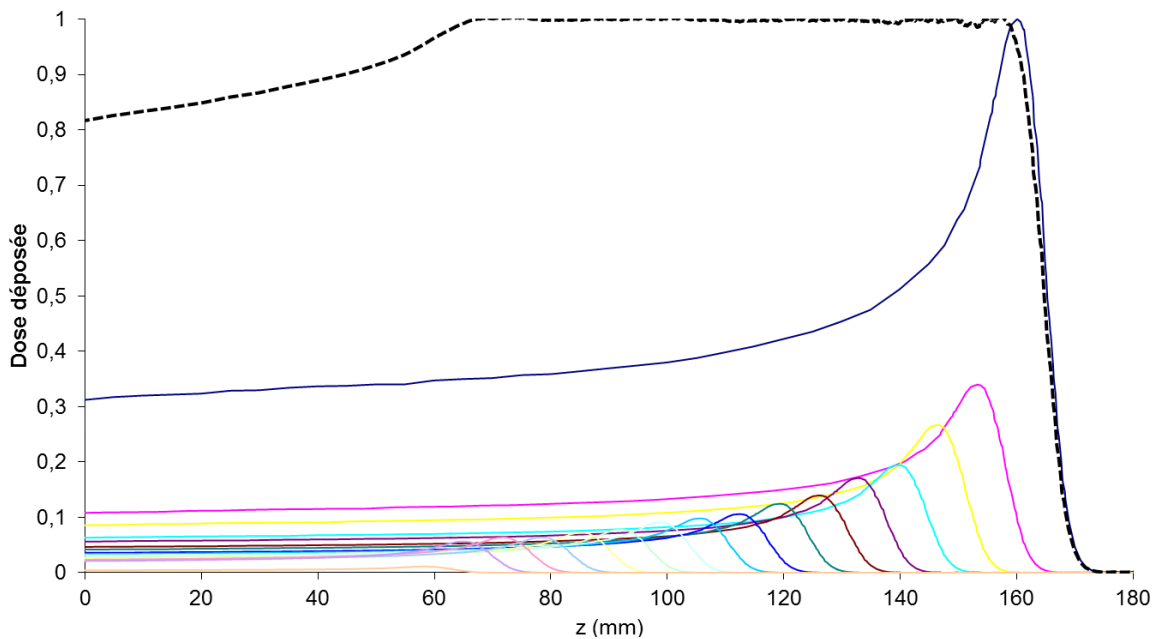
Les premières lignes de faisceau conçues sont fixes, néanmoins lorsque différents champs d'irradiations sont nécessaires, le positionnement du patient se complexifie. Depuis une quinzaine d'années, le développement de têtes isocentriques (gantry) permet de délivrer un faisceau mobile autour du patient et de faciliter la délivrance du traitement.

---

<sup>12</sup> <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01182779?term=proton+AND+carbon&rank=1>

### C. La modulation passive d'un faisceau de proton

La modulation exploite la forme du pic de Bragg. La combinaison de différents faisceaux à différentes énergies et intensités permet d'obtenir un plateau de Bragg (Spread Out Bragg Peak, SOBP). Le principe de superposition est illustré par la figure 14. La combinaison est optimisée pour conformer le plateau de dose à la géométrie de la tumeur. Le faisceau de plus haute énergie couvre la partie la plus distale de la tumeur.



**Figure 14 : Le principe de la modulation passive d'un faisceau. Le plateau de Bragg est représenté en pointillé, et les superpositions des faisceaux contribuant à la dose totale déposée sont indiqués en couleur.**

La modulation est généralement réalisée avec un modulateur. Ce dernier permet de créer une gamme d'énergies inférieures à l'énergie du faisceau mono-énergétique en sortie du cyclotron. Le modulateur a la forme d'une roue, celle-ci est composée de différentes portions ayant chacune des épaisseurs et tailles variables. Celui-ci est généralement en polyméthacrylate de méthyle (PMMA). Lorsque le faisceau est produit, le modulateur est mis en route. Selon la vitesse angulaire du modulateur, les différentes zones du modulateur sont balayées par le faisceau. La vitesse angulaire permet de créer les différents pics de Bragg et de régler les intensités de chacun des faisceaux composant le pic de Bragg étalé. On crée ainsi un plateau de dose de largeur variable sur plusieurs centimètres. La figure 15 reprend le principe de délivrance passive du faisceau.

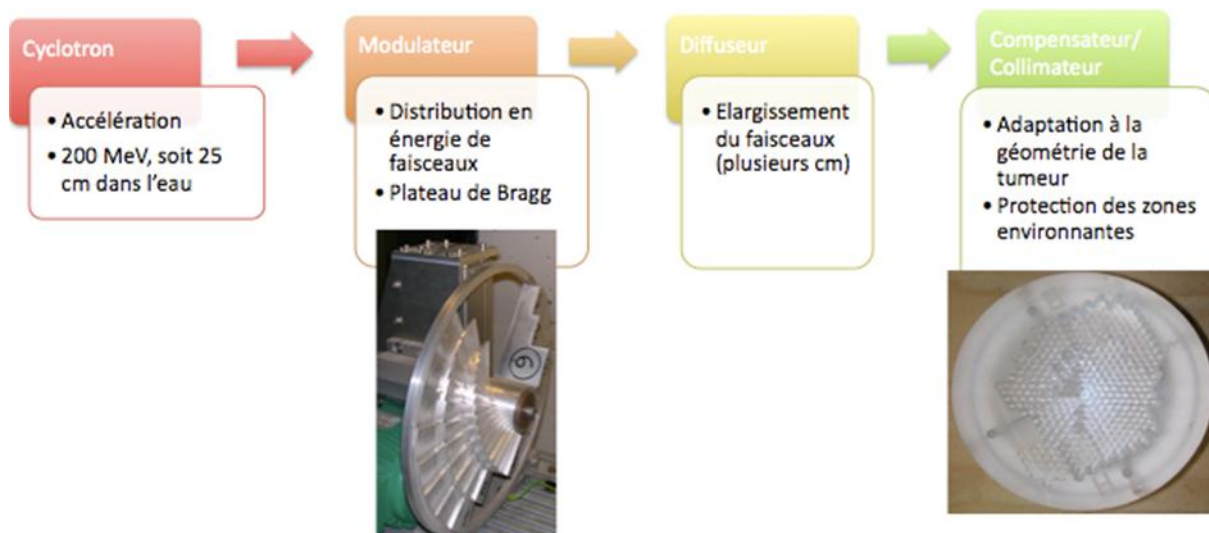


Figure 15 : Les étapes clés de la modulation passive: de l'accélérateur au patient.

La technique de modulation est une technique qui a été utilisée au début des traitements par protonthérapie. Depuis la dernière décennie, de nouvelles techniques d'irradiation ont été mises au point. Elles sont décrites dans le paragraphe suivant.

## D. Des techniques de délivrance plus innovantes

### 1. *Le beam scanning : une irradiation par spots*

Il s'agit d'une technique de délivrance du faisceau dite active par opposition à la modulation passive décrite dans la partie III.C. Des faisceaux très fins sont superposés en profondeur et latéralement pour couvrir la tumeur. Les techniques de délivrance active permettent d'introduire le concept d'IMPT (Intensity Modulated Proton Therapy) qui est le pendant de la RCMI en radiothérapie classique, car dans cette technique, on peut faire varier l'intensité du faisceau au cours de l'irradiation.

Il existe plusieurs variantes de la technique du « beam scanning ». L'irradiation peut se faire de manière continue à l'aide d'un balayage de la tumeur par le faisceau. Le balayage est assuré par un champ magnétique qui déplace et pilote le faisceau (« raster scanning » system). Une alternative à cette technique est d'avoir un lit de traitement amovible à la place d'un faisceau balayé.

Le traitement est ainsi délivré sous forme de « spots » continus ou non.

La modulation en profondeur nécessite de varier l'énergie du faisceau de la même manière que pour la modulation passive. Cependant, à une épaisseur donnée, de la tumeur, on peut décider de varier l'intensité du faisceau (« pencil beam scanning ») par opposition à une intensité constante (« uniform scanning »). L'« uniform scanning » permet aussi une réduction de la dose déposée à l'extérieur de la tumeur car les pénombres distale et latérale

sont réduites.

L'intensité ainsi que l'énergie sont adaptées au cours du temps. Une meilleure conformation de la dose à la tumeur est ainsi atteinte. Cependant le « pencil beam scanning » nécessite une prise en compte du mouvement interne des organes.

La technique du « pencil beam scanning » - contrairement à l'uniform scanning - permet d'éliminer l'utilisation d'un collimateur adapté à chaque patient (Miller, 1995). Or, le collimateur est à l'origine de la production de neutrons secondaires. Le « pencil beam scanning » réduit la formation de neutrons secondaires produits dans les matériaux présents le long de la ligne passive. On cherche de cette manière à diminuer la production de ces neutrons secondaires qui sont néfastes pour le patient.

Cette technique d'irradiation par « spots » a par exemple été mise en place et développée à l'Institut Paul Scherrer en Suisse. Ce centre dispose d'une salle de traitement où le faisceau est arrêté entre chaque spot, mais aussi d'une salle où le faisceau est continu et dirigé à l'aide d'un dispositif magnétique. Les technologies utilisées permettent de délivrer jusqu'à 2000 spots par minute.

Des simulations de la dose déposée par la formation de particules secondaires montrent que cette technique d'irradiation est encore plus efficace que la modulation passive du faisceau dans le cadre de la réduction du taux de cancers secondaires induits en radiothérapie (Newhauser *et al.*, 2009).

## ***2. Le laser, une technique d'avenir ?***

Les accélérateurs classiques de protons tels que les cyclotrons nécessitent une infrastructure importante. Depuis les années 2000, les lasers compacts ont été proposés pour réduire la taille des installations. La faisabilité d'un laser utilisant une cible pour former des protons a été proposée (Bulanov *et al.*, 2004).

Des protons de 60 MeV ont été produits à l'aide de laser (Robson *et al.*, 2007), cependant cette gamme d'énergie n'est pas encore suffisante pour développer à plus grande échelle cette nouvelle technologie d'accélération. Des cavités d'accélération plus performantes sont indispensables. Cependant, le spectre énergétique des protons produits est large et nécessite une sélection de l'énergie pour des applications médicales. Cette sélection peut se faire à l'aide de champ magnétique (Luo *et al.*, 2005).

En France, le projet SAPHIR (Source Accélérée de Protons par Laser à Haute Intensité pour la Radiothérapie) travaille sur la faisabilité d'un laser produisant des protons de 200 à 240 MeV. La finalité de ce projet est de pouvoir assurer un transfert technologique vers l'industrie dans l'espoir de réduire le coût des installations, mais surtout la taille des centres d'exploitations. Le projet à hauteur de 17 millions d'euros sur 5 ans est financé par le

programme OSEO ([OSEO - SAPHIR](#))<sup>13</sup>.

### **3. Le coût d'une installation**

Une installation d'hadronthérapie coûte environ en moyenne plus de 100 millions d'euros ([site web du CNRS](#))<sup>14</sup>. L'un des inconvénients de la protonthérapie est son coût ; une installation est environ 20 fois plus coûteuse qu'une installation de radiothérapie conformationnelle (RCMI).

A titre d'exemple, le projet ARCHADE qui a pour but l'implantation d'un centre d'hadronthérapie (protons et ions carbone) sur la ville de Caen est évalué entre 80 et 140 millions d'euros.

Un rapport du CEDIT (Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques de l'assistance publique des hôpitaux de Paris) indique que les coûts estimés de traitement par protons sont deux à trois fois supérieures à celui de la radiothérapie. Les centres de protonthérapie d'Orsay et Nice ont évalué les coûts de leur traitement. Le coût de traitement des tumeurs ophtalmologiques est estimé à six mille euros par patient (coût de l'irradiation réalisée à l'ICPO) et quatorze mille euros (coût total d'un traitement à Nice); pour les tumeurs intracrâniennes: vingt mille euros en moyenne par patient (à l'ICPO). (CEDIT, 2002)

### **E. Les bénéfices de la protonthérapie par rapport à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité**

Lorsqu'on compare les photons aux protons, la courbe de rendement en profondeur permet de comprendre l'intérêt des protons puisqu'il n'y a pas de dépôt de dose après la fin du pic de Bragg (voir figure 4). Il est toutefois plus difficile de discuter l'apport des protons par rapport à la RCMI. En effet, les protons sont parfois décriés à cause du coût du traitement engendré et de leur efficacité biologique relativement proche de ceux des photons à l'exception de la zone du pic de Bragg. Or, la RCMI permet aussi une conformation et optimisation de la dose. La question de l'apport de la protonthérapie par rapport à la RCMI est donc légitime.

Cette partie ne se veut pas exhaustive. L'apport de la protonthérapie comparativement à la RCMI ne peut se discuter que selon les localisations tumorales.

Le suivi des patients a montré une augmentation de problèmes gastro-intestinaux et de fractures de la hanche en comparant la radiothérapie conformationnelle à la RCMI, dans le cadre du traitement du cancer de la prostate (sans formation de métastase). Un suivi similaire a été réalisé chez des patients traités en protonthérapie et en RCMI (de 2000 à

---

<sup>13</sup> [http://www.oseo.fr/a\\_la\\_une/actualites/oseo\\_attribue\\_une\\_aide\\_isi\\_de\\_6\\_3\\_m\\_au\\_projet\\_saphir](http://www.oseo.fr/a_la_une/actualites/oseo_attribue_une_aide_isi_de_6_3_m_au_projet_saphir)

<sup>14</sup> <http://www2.cnrs.fr/en/518.htm>

2009). Toutefois, on observe une diminution du nombre de patients présentant de trouble d'érection en comparant la RCMI à la protonthérapie (Sheets *et al.*, 2012).

Dans les cas du cancer de la prostate (à un grade peu avancé), une étude récente basée sur la planification de traitement démontre que d'un point de vue dosimétrique les tissus sains sont mieux préservés par la protonthérapie. Néanmoins, une meilleure conformation à la tumeur a été obtenue en RCMI, alors que l'homogénéité de la dose délivrée à l'aide de protons est meilleure. L'IMPT permet de mieux préserver la vessie par rapport à une modulation passive du faisceau de proton (Trofimov *et al.*, 2007).

Les carcinomes (tumeurs des tissus épithéliaux, i.e. la peau et les muqueuses, localisés au niveau des sinus bénéficient d'une meilleure couverture en terme de dose en comparant les lignes isodoses des plans de traitement par photons (RCMI et radiothérapie conventionnelle) et par protons que en radiothérapie conventionnelle et (Mock *et al.*, 2004).

Les cancers pédiatriques gagnent à être traités en protonthérapie grâce à une meilleure conformation de la dose délivrée à la tumeur comparée aux traitements par des électrons ou des photons. Les tissus sains sont aussi mieux épargnés pour des médulloblastomes (tumeur crânienne), sarcome pelvien et rétinoblastomes (tumeur oculaire), ce qui permet de réduire la toxicité du traitement. (Lee *et al.*, 2005; St Clair *et al.*, 2004)

Une étude préliminaire sur les centres de protonthérapie et de radiothérapie de Boston examine le nombre de cancers secondaires à l'issue de la radiothérapie classique et d'un traitement en protonthérapie. L'étude inclue la surveillance de 2094 patients sur 7 ans, l'âge médian des deux groupes de patients était respectivement 56 et 59 ans. On observe que le taux de cancer secondaire est très inférieur en protonthérapie (32 sur 503 patients), tandis que 203 patients sur 1591 avaient développé un cancer secondaire en radiothérapie classique (Chung *et al.*, 2008). Le taux de cancer secondaire est 2 fois moins élevé en protonthérapie qu'en radiothérapie classique.

Certains centres de lutte contre le cancer ont proposé une combinaison des protons et photons pour le traitement des cancers de la prostate<sup>15</sup>. Bien que l'utilisation des protons pour les traitements de la prostate dépend du grade de la tumeur. Elle reste controversée pour des raisons de coût, et que les cancers pulmonaires soient encore peu traités par l'hadronthérapie, l'essentiel des indications est synthétisé dans l'encadré suivant.

---

<sup>15</sup> <http://www.pennmedicine.org/perelman/proton/therapy.html>



La protonthérapie est donc principalement utilisée pour des :

- mélanomes oculaires,
- cancers pédiatriques,
- tumeurs à la base du crâne,
- tumeurs à proximité de la moelle épinière.

Et de manière plus expérimentales pour des :

- cancers de la prostate,
- cancers pulmonaires.

## **F. Pourquoi chercher une technique de vérification du parcours des protons ?**

On a vu précédemment que la quantité de dose déposée chez les patients est importante (tableau 2). Une erreur de localisation de l'irradiation peut être lourde de conséquence pour les tumeurs intracrâniennes. On a vu que la perte d'énergie des protons se fait en suivant un pic de Bragg (figure 12). Le dépôt d'énergie se fait principalement en fin de parcours. Or, il existe différentes sources d'incertitudes.

Lors de l'établissement du planning de traitement, on exploite une imagerie anatomique acquise en TDM. La présence d'inhomogénéités complexifie cette planification. L'intensité des images, exprimée en unité de Hounsfield est convertie en une densité et composition du milieu. Cette conversion peut biaiser le calcul du dépôt de dose (España and Paganetti, 2010; Schaffner and Pedroni, 1998). Cette dernière peut engendrer une erreur de l'ordre de 1 à 3 mm sur le parcours des protons.

Une autre source d'incertitude est liée à la présence d'implant métallique, c'est notamment souvent le cas de patients atteints d'un cancer oculaire. Ces implants peuvent générer des artefacts dans les images comme celles qui sont indiquées sur la figure 16 (a). Ces artefacts entraînent des imprécisions dosimétriques. La figure 16 (b) montre qu'il est nécessaire d'introduire une correction à la planification du traitement. Une correction a été proposée par (Wei *et al.*, 2006).

Par ailleurs, des changements anatomiques du patient par rapport au scanner de référence réalisé avant l'irradiation (volume tumoral, gain ou perte de tissus adipeux) surviennent et induisent des incertitudes sur la planification du traitement.

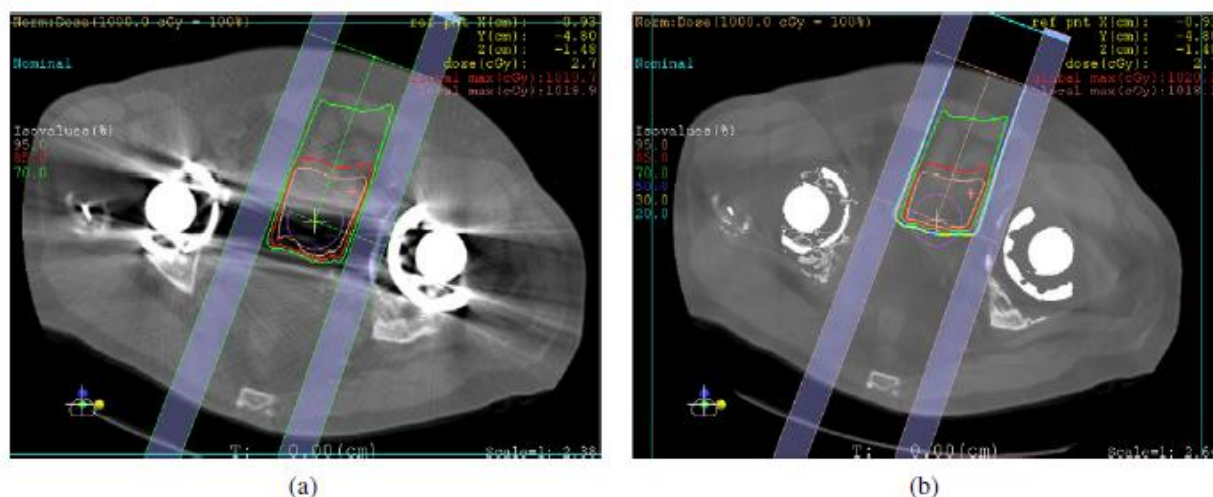


Figure 16 : (a) Un exemple d'artefact sur l'image de TDM, (b) mise en place d'une correction du TDM pour le planning de traitement (Wei *et al.*, 2006). Ces deux images TDM sont des coupes axiales de hanches avec prothèses.

Enfin, des incertitudes supplémentaires surviennent lors de l'irradiation et sont liées à des erreurs de positionnement, ou encore au mouvement interne des organes.

En raison de ces différentes incertitudes, il est nécessaire de vérifier que les tissus sains environnants ont bien été épargnés lors de l'irradiation. Puisque le traitement est fractionné, une estimation de la dose déposée lors d'une séance permettrait de procéder à un réajustement de la dose délivrée lors de la séance suivante. Une évaluation de la dose déposée et du parcours des protons à chaque séance permettrait aussi de vérifier que la dose totale déposée est conforme à celle qui a été prescrite par le radiothérapeute. Des méthodes d'évaluation de l'irradiation ont été proposées pour contrôler l'irradiation et répondre à une démarche de qualité.

En 2011, un centre de protonthérapie a déclaré à l'Autorité de Sûreté Nucléaire française (ASN) un incident relatif à une erreur de fractionnement de la dose délivrée dans le cadre d'un traitement d'une pathologie oculaire chez un patient. Un article synthétise le contexte de cet incident : « Habituellement, les doses qui sont utilisées sont plus importantes et l'opérateur n'a pas fait les réglages nécessaires pour cette situation très spécifique. Par ailleurs, contrairement à la radiothérapie classique qui présente des barrières successives de contrôle, il n'y a pas avec la protonthérapie, qui n'est utilisée qu'au centre Lacassagne et à Orsay (Essonne), de logiciel très sophistiqué de contrôle »<sup>16</sup>. Cet incident illustre la nécessité de travailler sur des techniques de contrôle de l'irradiation qui permettront de faire émerger un consensus sur les modes de vérification du parcours des protons et de la dose déposée.

Dans ce contexte, différents projets européens IMADRON (plan cancer 2009-2013) [INSERM - site<sup>17</sup>](#), ENVISION (European NoVel Imaging Systems for ION therapy) [IMNC - site<sup>18</sup>](#),

<sup>16</sup> (www.apmnews.com, 2012)

<sup>17</sup> [https://www.eva2.inserm.fr/EVA/jsp/Resultats/CANCER/Liste\\_Laureat.pdf](https://www.eva2.inserm.fr/EVA/jsp/Resultats/CANCER/Liste_Laureat.pdf)

ENTERVISION (European training network in digital medical imaging for radiotherapy) s'intéressent à différents niveaux de contrôle de la protonthérapie [Cern-info](#)<sup>19</sup>.

---

<sup>18</sup> <http://www.imnc.in2p3.fr/spip.php?article127>

<sup>19</sup> <https://enlight.web.cern.ch/enlight/cms/index.php?file=projects/more-information-on-entervision>

## IV. La protonthérapie : comment contrôler la qualité de l'irradiation ?

Les méthodes de contrôles des irradiations en protonthérapie qui ont été développés sont non-invasives. On parle de méthode non-invasive lorsqu'on n'introduit rien chez le patient (en dehors d'une injection). Ces techniques confrontent imagerie et modélisation des phénomènes physiques dans les tissus sont décrites ci-dessous.

### A. L'imagerie au service du contrôle de l'irradiation

#### 1. *L'imagerie par résonance magnétique (IRM)*

##### *a) Le principe de l'IRM*

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) se base sur les propriétés magnétiques des tissus, et consiste à mesurer un signal de résonance magnétique nucléaire qui provient du couplage entre certains noyaux et le champ magnétique dans lequel ils sont placés. Les protons possèdent un moment magnétique qu'on appelle le spin, qui produit une aimantation lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique. Seuls les noyaux à nombre impair de nucléons possèdent un moment magnétique. Lorsque l'on applique des champs magnétiques oscillants plus faibles, cette aimantation est modifiée. A l'arrêt de la perturbation, les protons reviennent s'aligner sur le champ magnétique principal avec un mouvement de rotation autour de la direction du champ magnétique (mouvement de précession). Lorsqu'une charge est en mouvement, il y a création d'un champ magnétique et donc une « aimantation microscopique ». Ce phénomène donne lieu à un signal mesurable.

En IRM on étudie les propriétés magnétiques de la distribution des protons des atomes d'hydrogène présents dans les molécules d'eau, de graisse et de protéines qui composent notre corps à plus de 80%. En soumettant les tissus à un champ magnétique extérieur, les aimantations microscopiques forment une aimantation macroscopique qui s'aligne dans l'axe du champ magnétique extérieur appliqué. L'aimantation macroscopique est à l'origine du signal observé en IRM.

Une onde électromagnétique perturbe faiblement l'aimantation macroscopique et la fait basculer vers le plan transverse du champ magnétique extérieur. L'aimantation macroscopique possède alors deux composantes : axiale et transverse. Lorsque l'onde magnétique est arrêtée, on observe un phénomène de relaxation (retour de l'aimantation macroscopique sur l'axe du champ magnétique) ayant une composante longitudinale et transversale. On peut mesurer le temps de repousse de l'aimantation longitudinale de l'aimantation macroscopique vers l'axe du champ extérieur (à 63% de la repousse on mesure le temps T1). De même, la disparition de la composante transverse de l'aimantation macroscopique est mesurée (à 37% de la composante restante on mesure le temps T2).

Chaque tissu possède des temps de relaxation T1 et T2 propres. Les tissus cancéreux ont un temps T2 allongé par rapport aux tissus sains (Dillenseger & Moerschel, 2009).

### *b) La méthode d'analyse du parcours des protons avec l'IRM*

La pondération T1, est une séquence d'acquisition spécifique à l'IRM. Après une irradiation thérapeutique (en proton ou en gamma), on a observé que le signal mesuré est diminué en pondération T1 était modifié pour une durée d'au moins 11 mois, voir jusqu'à 30 mois après traitement (Cavenagh *et al.*, 1995).

L'imagerie par résonance magnétique a été utilisée pour vérifier le parcours des protons chez 10 patients ayant une tumeur localisée au niveau de la colonne vertébrale. Des acquisitions IRM après la fin du traitement ont été réalisées de 7 à 51 semaines après le début du traitement en protonthérapie. L'objectif de cette étude était de vérifier si la moelle épinière du patient avait bien été préservée lors de la délivrance du traitement.

La méthode repose sur la création d'une courbe signal IRM en fonction de la dose (Etape 1 de la figure 17).

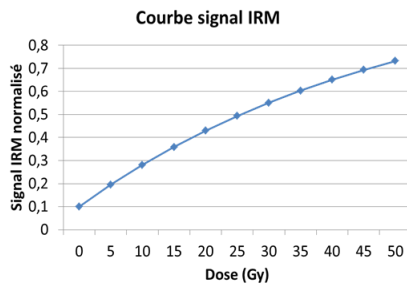
Les acquisitions IRM ont été recalées avec le scanner ainsi que la dose établie par le planning de traitement, c'est-à-dire que les images ont été fusionnées pour être utilisées dans un même repère. Le signal IRM de chacun des patients a été normalisé à l'aide du signal mesuré dans le muscle et la graisse via l'équation (6) pour moyenniser les valeurs des patients de l'étude. Des régions d'intérêt (ROI) ont été dessinées dans l'aile du sacrum sur les IRMs des patients traités et non traités pour lier la dose planifiée au signal mesuré associé. Une courbe signal IRM en fonction de la dose est ainsi créée à partir des mesures dans ces ROI.

$$\frac{\text{signal}_{\text{mes}} - \text{signal}_{\text{muscle}}}{\text{signal}_{\text{graisse}} - \text{signal}_{\text{muscle}}} \quad (6)$$

A partir de la dose planifiée par le TPS, un ensemble complet de signal IRM de sur-irradiation, soit un parcours des protons plus grand, et sous-irradiation, soit un parcours des protons plus faible, a été simulé par pas de 1,5 mm. Chaque signal IRM simulé est associé à une distribution de dose pour l'ensemble des patients. Sur 10 acquisitions IRM, les signaux mesurés ont été comparés aux jeux de données simulés. On cherche la distribution de dose simulée ayant le signal IRM, ( $\text{IRM}_{\text{opt}}$ ), le plus proche du signal IRM mesuré.

Ainsi l'estimation d'écart de parcours des protons entre la dose planifiée et la dose associée à  $\text{IRM}_{\text{opt}}$  se fait en comparant les isodoses à 50%. La figure 17 synthétise le principe de contrôle de l'irradiation par l'IRM (Gensheimer *et al.*, 2010).

Etape 1: Lier la dose et le signal IRM



Création d'une **courbe de référence** à partir de patients traités et non traités

Etape 2 a) : Récupérer les données du patient

- Planification de la dose à partir du scanner ( $Dose_{ref}$ )
- Irradiation
- Acquisition IRM post-irradiation

Etape 2 b) : Analyser et simuler à partir des données du patient

- 1) Simulations de dose déposée (sur-sous irradiation par pas de 1,5 mm) à partir du **planning de traitement**
  - 2) Pour chaque image de dose simulée on génère un signal IRM à partir de la **courbe de référence** (étape 1)
- $Dose_i \leftrightarrow IRM_i$



On sélectionne  $IRM_j$  la plus proche de  $IRM_{mes}$ .  
On déduit la distribution de dose la plus proche de la réalité.

$$IRM_{mesuré} \approx IRM_j \rightarrow Dose_{opt}$$



$Dose_{opt}$  comparé à  $Dose_{ref}$  à partir du 50% du max de dose

**Ecart parcours**  
 $= (Dose_{opt})_{50\%} - (Dose_{ref})_{50\%}$

Figure 17 : Le principe du contrôle du parcours en protonthérapie par l'IRM.

De manière générale, c'est plutôt une sur-irradiation qui est observée (8 patients sur 10). Cet écart s'explique par une plus grande efficacité biologique des protons en fin de parcours.

Cette technique permet uniquement de vérifier la qualité de l'irradiation de manière globale à l'issue du traitement (entre 23.4 et 50.4 GyE), car le seuil de dose minimum pour modifier le signal IRM pondéré en T1 n'est pas connu.

## 2. La mesure des « gamma prompts »

En protonthérapie, des particules secondaires telles que les photons sont émises. Ils ont diverses origines : décroissance radioactive, réactions nucléaires. Ceux résultant des réactions nucléaires sont émis promptement lors de l'irradiation et sont appelés « gammas prompts » en opposition à ceux qui sont retardés et émis par les produits d'activation.

La vérification de l'irradiation se fait de manière indirecte. Elle repose sur la comparaison entre la simulation et la mesure de ces gammas. La mesure des gammas prompts doit se faire au cours de l'irradiation.

Une partie de ces gammas sont appelés « gammas prompts » car ils sont émis à l'échelle de quelques nanosecondes. Ils proviennent d'une interaction proton-noyau où le noyau se trouve dans un état excité. La désexcitation de ce noyau se fait par l'émission d'un photon. L'énergie du photon est donc une caractéristique dépendant du noyau et de l'état

d'excitation. Le spectre énergétique de ces photons est compris entre 0 et une dizaine de MeV. Ce spectre dépend de la nature du noyau excité et donc de la composition du milieu. Des spectres énergétiques de « gammas prompts » ont été simulés dans différents matériaux et corrélés au dépôt de dose (Polf *et al.*, 2011).

Des caméras de détection ont été mises au point avec des géométries variables. Une caméra (CSI-TI) à collimation détecte les gammas émis perpendiculairement à la zone d'irradiation. Celle-ci est soumise à la présence de neutrons secondaires et est protégée par de la paraffine pour absorber les neutrons. Cette caméra permet de mesurer la distribution des gammas prompts le long de l'axe du faisceau et permet une corrélation entre dose et gamma prompt de l'ordre de 1 à 2 mm (Min *et al.*, 2006). Par ailleurs, d'autres équipes ont proposé d'utiliser le principe de la caméra Compton, dont le fonctionnement repose sur la diffusion Compton, afin de mesurer la distribution des gammas prompts (Kurosawa *et al.*, 2012; Peterson *et al.*, 2010).

Des simulations à partir d'imageries anatomiques de patients ayant 4 localisations tumorales différentes (tête et cou, prostate, moelle, abdomen) indiquent que la position de la chute du profil des « gammas prompts » est plus proche de la dose que du profil d'activité mesuré en TEP. En effet, le pic de production des gammas prompts se trouvent autour de 25 MeV, tandis que celui de la formation des émetteurs de positons se trouvent autour de 35-45 MeV. La figure 18 montre les taux de production normalisés associés aux noyaux de carbone, oxygène, azote et calcium. Les distributions distales des gammas prompts sont plus proches de 5 mm à 10 mm de la partie distale de la dose (Moteabbed *et al.*, 2011).

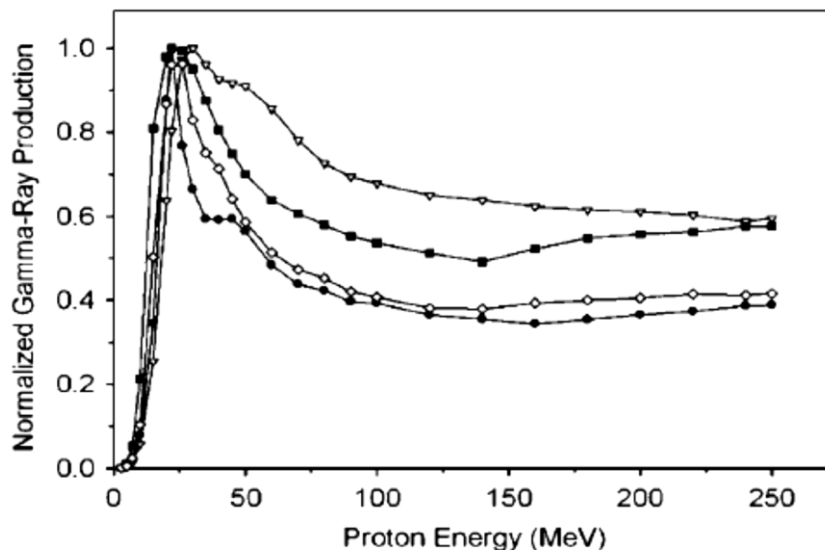


Figure 18 : La production normalisée relative des gammas prompts en fonction de l'énergie et des éléments : carbone (triangle), oxygène (losange), azote (carré), calcium (cercle) (Polf *et al.*, 2011).

Les détecteurs de « gammas prompts » sont en cours de développement et sont au stade de mesures sur des fantômes. On peut retenir 2 principaux avantages de cette technique de contrôle de l'irradiation. Premièrement, les « gammas prompts » sont plus proches de la

partie distale de la dose que dans la distribution des émetteurs de positons. Deuxièmement, le taux de production des gammas est environ 10 fois plus important que le taux de production des émetteurs  $\beta^+$ . En introduisant l'élimination biologique ainsi qu'un délai d'acquisition de 2 min suivi d'une acquisition de 5 min, le signal des « gammas prompts » devient 60 à 80 fois supérieur à celui en TEP, en l'absence d'estimation de l'efficacité du système de détection. A partir d'une estimation des différents systèmes de détection existants, le signal des « gammas prompts » devrait être 4-5 fois supérieur à celui mesuré en TEP (Moteabbed *et al.*, 2011).

La mesure des « gammas prompts » permet de s'affranchir des difficultés de modélisation de l'élimination biologique et de la perfusion des tissus, présent dans des acquisitions TEP post-irradiation. Il s'agit ici d'une émission monophotonique, elle ne nécessite donc pas de technique de reconstruction particulière. L'algorithme de rétroprojection filtrée, détaillé dans la partie IV.B.1.d), a été utilisé sur des distributions de gammas prompts simulés pour une reconstruction 3D. Cette reconstruction peut par conséquent améliorer la corrélation entre les « gammas prompts » et la dose déposée par rapport à une distribution 2D (Min-Seok *et al.*, 2010).

Cette mesure peut présenter un avantage considérable en cas de délivrance de la dose par un faisceau en « spot scanning », détaillée dans la partie III.D.1. En effet, des études Monte-Carlo ont démontré la possibilité de mesurer les gammas prompts entre la délivrance de chacun des spots délivrés toutes les 10 ms (Bom *et al.*, 2012).

Il ne semble pas y avoir de résultats de mesure de « gammas prompts » chez des patients à l'heure actuelle.

### **3. La gamma caméra : une mesure des émetteurs de positons**

Une pré-irradiation a été proposée pour le contrôle du parcours des particules en hadronthérapie. Cette pré-irradiation s'effectue avant l'irradiation thérapeutique. Le contrôle s'effectue à partir de faisceaux radioactifs, tels que des faisceaux de  $^{10}\text{C}$ , qui constituent une source d'émission de positons. La mesure des photons issus de la désintégration des émetteurs de positons est réalisée à l'aide d'une gamma-caméra, constituée de détecteurs planaires. Cette technique permet d'évaluer le parcours des particules avec une précision de 0,3 mm dans un fantôme homogène (Iseki *et al.*, 2004).

Bien que cette technique permette d'éventuels ajustements du faisceau, elle ne constitue pas une méthode de vérification de l'irradiation thérapeutique.

### **4. La tomographie par émissions de positons (TEP) en ligne**

Lors de la description des interactions des protons et ions carbone avec la matière, on a vu que des émetteurs de positons étaient formés. La tomographie par émissions de positons (TEP) permet de connaître la distribution 3D de ces émetteurs. La TEP est décrite



ultérieurement dans la partie IV.B.1.a).

L'idée de la mesure des émetteurs  $\beta^+$  formés au cours de l'irradiation a été proposée un peu avant les années 2000 en protonthérapie (Litzenberg *et al.*, 1999).

Au Japon, une acquisition en ligne consiste à réaliser une acquisition dès le début de l'irradiation et jusqu'à 200s après la fin de l'irradiation. Lors de l'irradiation, les détecteurs sont soumis à beaucoup de radiations (gammas, neutrons). Cette acquisition après irradiation permet de reconstruire la distribution volumique d'activité. L'  $^{15}\text{O}$  est l'un des principaux émetteurs de positons formés. Les émetteurs de positons tels que l'  $^{14}\text{O}$ , le  $^{10}\text{C}$ , le  $^{38}\text{Ca}$ , et le  $^{39}\text{Ca}$  contribuent dans une moindre mesure à l'activité  $\beta^+$ . Des mesures en ligne ont été réalisées sur 48 patients. Le suivi des traitements s'est fait en comparant l'activité mesurée au cours d'une irradiation à celle mesurée lors du premier jour de traitement (Miyatake *et al.*, 2010).

L'équipement TEP doit être localisé dans la même pièce que la salle de traitement. Un exemple de caméra dédiée est le Beam OnLine Positon emission tomography system – Rotating Gantry port (BOLPs-RGp). Ce modèle de caméra TEP planaire a été construit et est utilisé au Japon. Elle est composée de 2 têtes de détection en opposition. La résolution de la caméra a été estimée à 1.6-2.1 mm à l'aide d'une source de  $^{22}\text{Na}$ . Une gamme d'irradiation a été réalisée pour évaluer la capacité de l'imageur TEP BOLPs-RGp à détecter des variations de parcours dans de l'eau gélifiée. La série d'irradiation se compose de 6 pics de Bragg mono-énergétiques allant de 124.5 à 135.8 MeV. L'irradiation la plus énergétique sert de référence, la variation de parcours des protons ( $\Delta R$ ) est estimée à partir de la dose. La variation d'activité est mesurée et comparée au 50% de la chute distale à l'irradiation de référence ( $\Delta A$ ). Ces irradiations ont permis de démontrer que des variations de parcours de 2 mm sont observables ( $|\Delta A - \Delta R| < 2 \text{ mm}$ ) (Nishio *et al.*, 2006).

Une équipe italienne travaille également sur un prototype de caméra en ligne pour les traitements ophtalmologiques (Vecchio *et al.*, 2009).

La TEP en ligne permet d'obtenir une information qualitative sur la production de l'  $^{15}\text{O}$  et de réduire l'effet de l'élimination biologique de l'activité par les tissus sur la mesure TEP.

## 5. La TEP post irradiation : principe

### a) L'acquisition « post-irradiation » : une mesure TEP après la fin de l'irradiation

Cette technique de contrôle de l'irradiation nécessite de réaliser une acquisition TEP après l'irradiation. Celle-ci débute de 10 à 20 minutes après la fin de l'irradiation. De même que dans la mesure TEP en ligne, cette mesure permet de connaître la distribution volumique d'activité en  $\beta^+$  formée pendant l'irradiation et encore présente dans le milieu à l'instant de la mesure. Lors de l'acquisition TEP, une imagerie anatomique du patient est réalisée pour

corriger l'atténuation des photons. Parallèlement à cette acquisition TEP/CT, on simule une activité de référence à partir des informations du faisceau. L'activité simulée doit être la plus précise possible et se fait en 3 étapes. Une première étape est dédiée à une modélisation des paramètres de faisceau. Une seconde étape décrit les interactions des protons avec le milieu de la cible irradiée. Enfin, une dernière étape est consacrée à la modélisation de l'acquisition TEP. Cette activité de référence est considérée comme celle qu'on doit obtenir lorsque l'irradiation est réalisée dans les conditions définies par le planning de traitement.

Ainsi, on confrontera la mesure expérimentale à la simulation pour estimer si les protons se sont bien arrêtés dans la zone déterminée par le TPS, décrit dans la partie II.B.5. On vérifie par la même occasion que les tissus sains sont épargnés. Le principe de cette méthode de contrôle est synthétisé sur la figure 19.

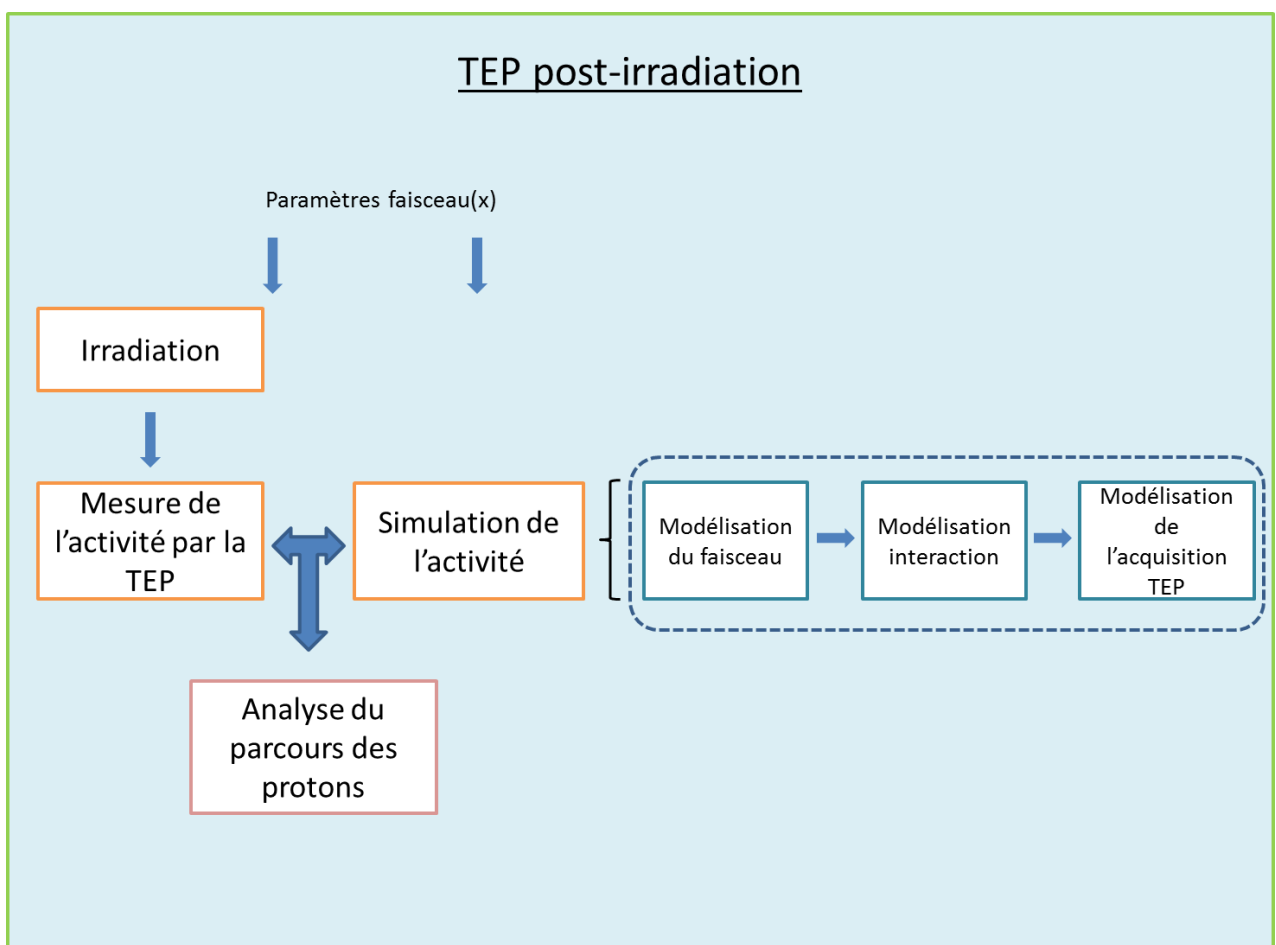


Figure 19 : Le schéma de principe de la TEP post-irradiation pour la vérification du parcours des protons.

La reproductibilité et la sensibilité du signal TEP mesuré après irradiation ont été évaluées dans des fantômes composés de différentes couches de matériaux et comprenant des interfaces d'air. Des simulations à l'aide de l'outil FLUKA ont été réalisées pour comparer les activités simulée et mesurée. Cette étude montre qu'il est possible de vérifier le parcours des protons avec une précision millimétrique à l'aide d'une acquisition TEP après irradiation sur des fantômes (Knopf *et al.*, 2008).

Cette méthode de contrôle a été testée auprès de 23 patients avec différents types de tumeurs : prostatiques, oculaires, et intracrâniennes. Des acquisitions d'une durée de 30 minutes avec un délai entre la fin de l'irradiation et le début de l'acquisition proche d'une quinzaine de minutes. Lorsque le traitement passe par une zone osseuse, l'activité résultante y est plus intense due à la formation du  $^{38}\text{K}$ . Par conséquent, cette zone est moins sensible à l'élimination biologique de l'activité par les tissus. Lorsque l'élimination biologique est plus faible dans les régions où les tissus sont moins irrigués par le sang (tête et cou), l'acquisition post-irradiation permet une précision de 1 à 2 mm sur l'estimation du parcours des protons. En revanche dans les zones très irriguées, une précision de 4 mm est obtenue (Knopf *et al.*, 2009).

### *b) L'acquisition en salle*

L'acquisition TEP se fait cette fois-ci directement à la fin de l'irradiation. L'acquisition en salle a été réalisée pour des fantômes inhomogènes et pour deux patients.

Une caméra mobile est utilisée : le NeuroPET. Il s'agit d'un système d'acquisition TEP. En l'absence d'un scanner intégré, la correction d'atténuation est faite à partir du CT utilisé pour établir le planning de traitement (Zhu *et al.*, 2011).

Deux patients souffrant de carcinome adénoïde kystique (une tumeur maligne au naso pharynx et à la glande lacrymale) ont été inclus dans une étude clinique pour évaluer l'intérêt de l'acquisition en salle. Les désintégrations ont été acquises pour une durée totale de 45 minutes. Un délai moyen de 2 ou 3 minutes s'écoule entre la fin de l'irradiation et le début de l'acquisition TEP. Les données d'acquisition ont été reconstruites sur différents découpage temporel pour reproduire les conditions d'acquisition post-irradiation dans le but de comparer l'acquisition en salle et post-irradiation. La figure 20 reprend les différents modes d'acquisition utilisés dans l'étude.

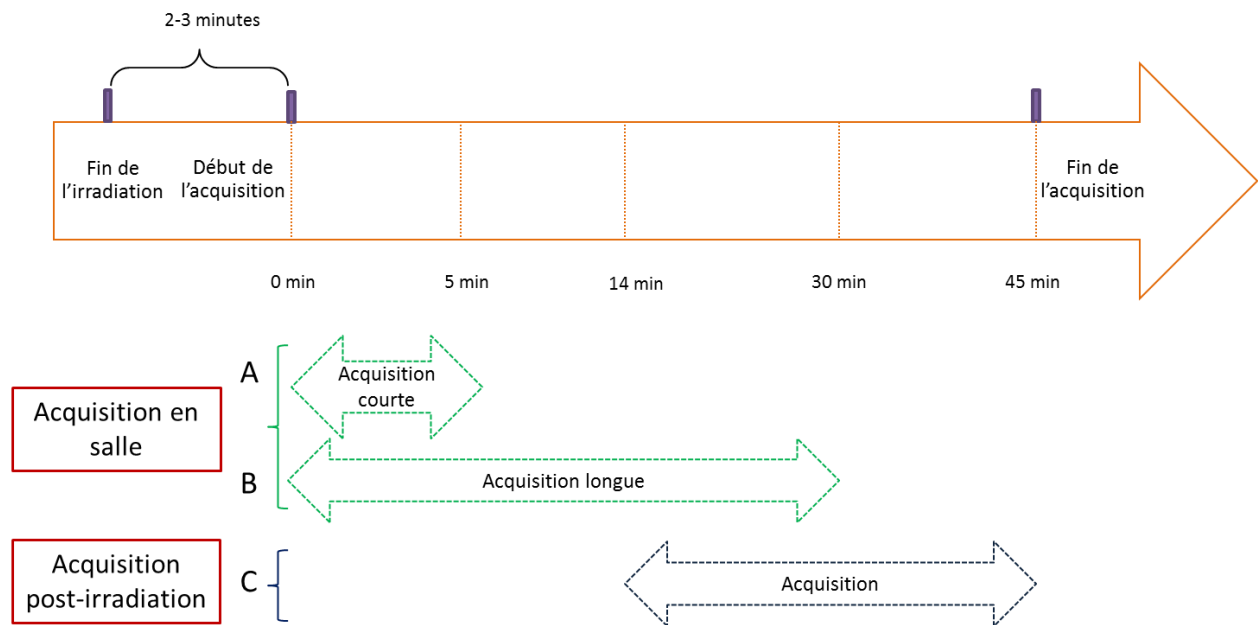


Figure 20 : Les différents modes d'acquisition des données TEP.

*c) Les différences entre une acquisition en salle et post-irradiation*

La partie suivante synthétise les résultats obtenus à partir de l'étude (Zhu *et al.*, 2011). L'intérêt clinique d'une acquisition en salle est que le patient reste sur son lieu de traitement. Ainsi, l'acquisition de l'activité se fait dans la même position que pendant l'irradiation. Une telle acquisition permet de s'affranchir d'erreur de repositionnement entre l'irradiation et l'acquisition.

Le taux de désintégrations  $\beta^+$  mesuré est divisé par un facteur 10 entre le début d'une acquisition courte en salle et d'une acquisition post-irradiation avec un délai de 15 minutes (figure 21). La reconstruction du volume d'activité nécessite d'acquérir suffisamment de désintégrations, ainsi il est nécessaire de prolonger le temps d'acquisition.

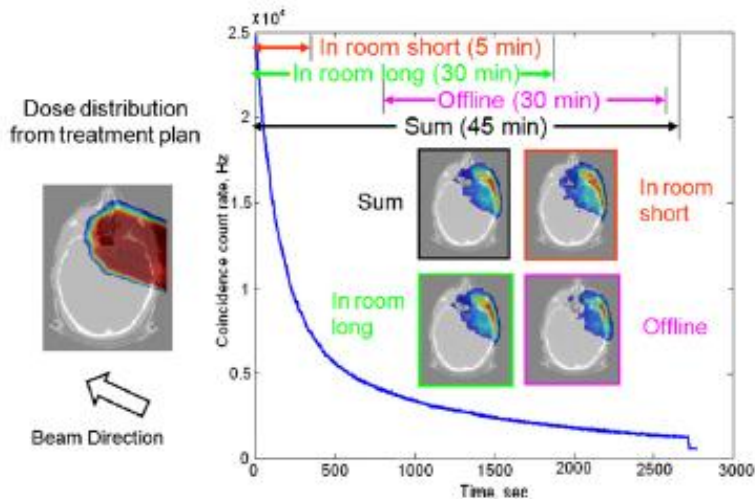


Figure 21 : Les taux de désintégration en fonction des acquisitions TEP associées (Zhu *et al.*, 2011).

Chez les patients, les volumes d'activations observés sont différents. Le volume mesuré en salle lors d'une courte acquisition est supérieur de 12% à celui d'une acquisition post-irradiation chez un patient en prenant un seuil d'activité (> 5% de l'activité moyenne).

Après irradiation, l' $^{15}\text{O}$  est le radioélément contribuant le plus à l'activité mesurée formée par la réaction  $p(^{16}\text{O},pn)^{15}\text{O}$ . A des temps avancés après l'irradiation, l'activité mesurée provient du  $^{11}\text{C}$ . Or le  $^{11}\text{C}$  est formé par plusieurs réactions nucléaires. Les pentes des chutes d'activité distales s'étalent au cours du temps après irradiation. Elles sont plus prononcées en présence majoritaire d' $^{15}\text{O}$ . En effet, le pic de production à basse énergie visible sur la courbe de section efficace de formation des  $^{15}\text{O}$  est assez prononcé. En revanche, lorsque les contributions des réactions nucléaires formant le  $^{11}\text{C}$  sont combinées, le pic distal de production des  $^{11}\text{C}$  est plus étalé. Au bout de 15 minutes, la partie distale de la distribution d'activité des  $^{11}\text{C}$  est plus étalée. Il en résulte que lors d'irradiations dans des fantômes, l'analyse du parcours des protons entre simulation et mesure donne un écart plus important dans le cas d'une acquisition post-irradiation. Cet écart est très probablement dû à la différence de contribution des radioéléments.

Une acquisition courte en salle permet de limiter l'impact de l'élimination biologique sur l'acquisition TEP.

L'inconvénient de ce mode d'acquisition est qu'il convient d'adapter la gestion du planning des irradiations pour permettre d'allonger le temps de présence des patients en salle de traitement.

L'acquisition en salle offre l'avantage d'une meilleure détection des événements ainsi que la possibilité de réduire le temps d'acquisition des données TEP (Zhu *et al.*, 2011). L'étude montre qu'il est possible de réduire le délai entre la fin d'irradiation et le début d'acquisition (en moyenne de 15 à 2.5 min) permettant de passer de 30 à 5 min d'acquisition.

Le potentiel de cette technique est grandissant puisqu'un autre prototype NeuroPET est en

développement pour le combiner à un scanner.

L'acquisition TEP en ligne ou après irradiation permet une évaluation indirecte de la dose déposée.

## **6. Le bilan des techniques de contrôle : de l'hadronthérapie à la protonthérapie**

### **a) Le contrôle des thérapies par les ions carbone**

Du point de vue du contrôle du parcours dans la matière, l'irradiation par les ions carbone s'accompagne, comme pour les protons, d'une fragmentation de la cible mais se différencie par la possible fragmentation des projectiles du faisceau. L'activité mesurée en TEP n'est donc pas limitée à l'énergie de seuil des réactions nucléaires de fragmentation des noyaux cibles. De même qu'en protonthérapie, une technique de vérification repose sur la modélisation de la formation des émetteurs de positons pour comparer la distribution d'activité à la mesure (Ponisch *et al.*, 2004). La chute distale de l'activité  $\beta^+$  mesurée se localise à 1 -2 mm du pic de Bragg. Des acquisitions sur le principe de la TEP ont donc été réalisées pour des patients traités au GSI (GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH) en Allemagne a utilisé un système TEP fonctionnant pendant l'irradiation pour mesurer la production des émetteurs  $\beta^+$  (Enghardt *et al.*, 1999). La caméra TEP a été construite à partir de bloc de détection d'un modèle existant (ECAT, Siemens). La reconstruction de l'acquisition TEP était réalisée après la fin de l'irradiation. Le signal parasite dû à la présence de photons produits lors de réactions nucléaires est éliminée à l'aide d'une synchronisation de l'acquisition TEP et du faisceau pulsé. La reconstruction des émetteurs de positons ne se fait qu'à partir de vraies coïncidences mesurées entre les délivrances du faisceau. La vérification de l'irradiation se fait en comparant l'activité TEP mesurée à une activité simulée à partir des conditions d'irradiation. Les distributions simulées et mesurées sont superposées au scanner du patient (Enghardt *et al.*, 2004).

La mesure des « gammas prompts » a aussi été proposée pour vérifier le dépôt de dose des ions carbone en temps réel. Les taux de comptages mesurés à l'aide de détecteurs scintillants sont suffisants pour corrélérer la mesure des « gammas prompts » au dépôt de dose. Des mesures ont été réalisées en Allemagne et à Caen sur des fantômes d'eau et de PMMA (Testa *et al.*, 2010).

### **b) Le contrôle en protonthérapie**

Des études ont comparé les techniques existantes. Une étude compare la TEP post-irradiation, l'acquisition TEP en salle et la TEP en ligne, celle-ci montre que l'acquisition TEP en salle est un bon compromis entre la qualité de l'image et les pratiques cliniques (Shakirin *et al.*, 2011). Toutefois, les techniques de vérification de parcours ou de la dose déposée ne

sont pas toutes au même stade de développement. Elles possèdent chacune des avantages et des inconvénients qui sont synthétisés dans le tableau 4.

Technique de monitoring	Avancée de la technique	Avantages	Inconvénients	Références
IRM post-irradiation	10 patients. Uniquement irradiation proche de la colonne vertébrale	Possibilité de réaliser un contrôle tardif (jusqu'à 10 mois après le traitement)	Seuil de dose non connu pour modifier l'IRM	(Gensheimer <i>et al.</i> , 2010)
Mesure des gammas prompts	Fantômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Potentiel de vérification entre les différents spots lors d'une délivrance par spot scanning</li> <li>- Spectre énergétique complet des photons émis</li> <li>- Aucune élimination biologique</li> </ul>		(Min-Seok <i>et al.</i> , 2010)
TEP post-irradiation	23 patients	Il n'est pas nécessaire de concevoir une caméra TEP pour cette application particulière	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Élimination biologique des radioéléments</li> <li>- Décroissance radioactive des émetteurs de positons</li> </ul>	(Knopf <i>et al.</i> , 2009) (Parodi <i>et al.</i> , 2007c; Parodi <i>et al.</i> , 2007b)
TEP en salle	2 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune élimination biologique</li> <li>- Aucune perte d'information liée à la décroissance radioactive</li> </ul>	Modification de l'organisation des traitements nécessaire	(Zhu <i>et al.</i> , 2011)
TEP en ligne	48 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune élimination biologique</li> <li>- Aucune perte d'information liée à la décroissance radioactive</li> <li>- Analyse de la détection</li> </ul>	Modification de l'organisation des traitements nécessaire	(Miyatake <i>et al.</i> , 2010)

**Tableau 4: Le bilan des techniques de contrôle de l'irradiation en protonthérapie.**



La vérification du parcours des protons par une acquisition post-irradiation est l'une des techniques qui a le plus de recul au vu du nombre de patients. Il s'agit de l'une des méthodes les plus avancées actuellement.

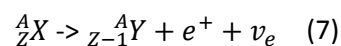
Le Service Hospitalier Frédéric Joliot à Orsay dispose de caméras TEP à utilisation clinique et préclinique. Le service dispose d'une caméra TEP-TDM. Il se situe à 15 min à pied du centre de protonthérapie d'Orsay (5 min en voiture). Cette configuration rend possible l'utilisation de la TEP post-irradiation pour vérifier la qualité des irradiations. On s'intéressera donc ultérieurement uniquement à cette technique de vérification du parcours des protons. Toutes les mesures réalisées sont issues de cette technique de vérification.

## **B. La TEP post-irradiation : une technique avancée de vérification du parcours des protons**

### **1. Comment exploiter la TEP ?**

#### *a) Le principe de la TEP*

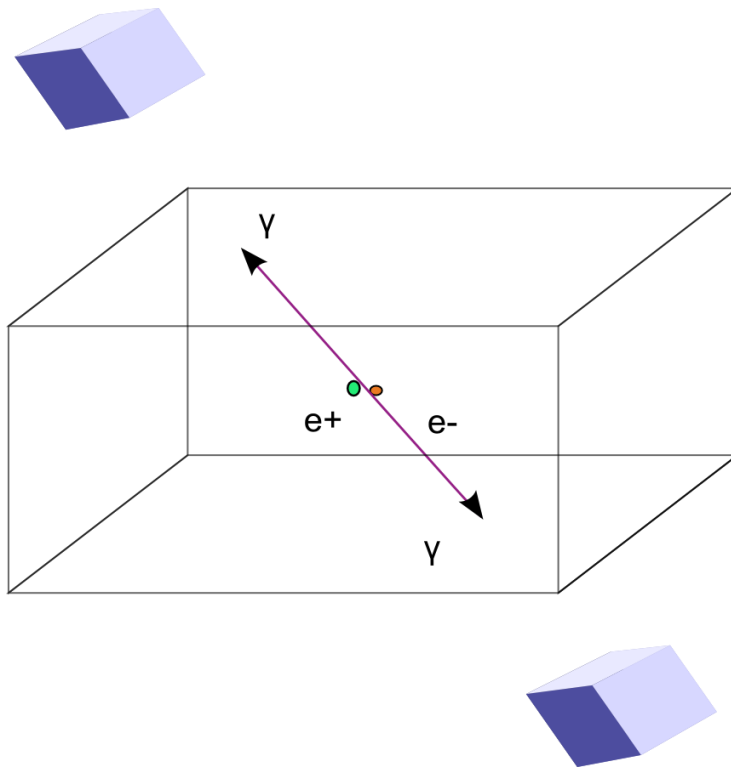
La TEP est une technique d'imagerie quantitative qui permet de mesurer la densité des émetteurs de positons et le devenir des molécules auxquelles ils sont associés. Les premières caméras TEP remontent au début des années 60 pour la détection des tumeurs cérébrales. Les émetteurs de positons se désintègrent selon une désintégration  $\beta^+$ . La désintégration  $\beta^+$  suit le schéma suivant dans laquelle il y a émission d'un positon et d'un neutrino.



Le principe de la TEP consiste à incorporer un isotope radioactif émetteur de positon à une molécule biologique que l'on administre au sujet. On suit le devenir de la molécule biologique dans les organes (sa cinétique de captation par les cellules, son association avec une cible) grâce à son étiquette radioactive. Celle-ci est détectée à l'extérieur du corps du sujet par un ensemble de capteurs. Le positon émis lors de la désintégration va s'annihiler avec un électron du milieu et émettre 2 photons de 511 keV dont les trajectoires forment un angle d'émission quasi égal à  $180^\circ$  (figure 22). Il existe un écart observable entre les positions d'annihilation et de désintégration. Cet écart est le libre parcours moyen du positon. Ce parcours est variable d'un émetteur de positons à un autre. Il dépend du spectre énergétique des positons lors de l'émission. Plus l'énergie du positon est grande, plus son libre parcours moyen sera étendu. Le libre parcours moyen du  ${}^{11}\text{C}$  est de 1,1 mm tandis que le libre parcours moyen est de 0,6 mm.

Le radioélément le plus utilisé en TEP est le  ${}^{18}\text{F}$ . Lorsque le  ${}^{18}\text{F}$  est associé au DG (désoxyglucose) on obtient le  ${}^{18}\text{F}$ -FDG : un marqueur de l'activité tumorale. Ce marqueur est particulièrement utilisé dans le bilan d'extension des tumeurs. En effet, lorsque les cellules tumorales se développent, elles consomment plus de glucose. On observe ainsi, après

injection du traceur, une hyperfixation du marqueur  $^{18}\text{F}$ -FDG dans la tumeur par rapport aux tissus environnant la tumeur. Un examen TEP combiné au  $^{18}\text{F}$ -FDG permet la localisation des zones d'hyperfixations et donc de cerner l'activité tumorale.



**Figure 22 : Le principe de la TEP : de l'annihilation du positon à la détection des photons. Le point vert représente le point d'émission du positon, le point rouge représente le point d'annihilation avec un électron du milieu, et les blocs en bleu représentent la détection en coïncidence des photons d'annihilation.**

Le principe de la TEP est de mesurer les couples de photons émis lors de l'annihilation positon-électron et eux seuls. Cette mesure est appelée une coïncidence vraie qui elle seule correspond à la réalité physique d'une émission d'un positon et de son annihilation. Les photons d'annihilation doivent donc n'avoir subi aucune interaction avec le milieu traversé. Le terme de coïncidence indique que les deux photons sont détectés au même instant c'est-à-dire lorsqu'ils arrivent dans une même fenêtre de temps (fenêtre de coïncidence). Ces fenêtres temporelles sont généralement de l'ordre de 4 à 20 ns. Ce mode de détection de photons en coïncidence réalise une collimation électronique. Le terme de collimation fait aussi référence à la localisation de l'annihilation du positon et du point d'annihilation du positon qui ont été créés le long de la ligne de propagation du couple de photons. De plus, la ligne de réponse formée doit être cohérente avec la géométrie du volume d'activité mesurée. L'énergie déposée par les photons dans le détecteur doit être comprise dans une fenêtre énergétique entourant l'énergie d'émission des photons (511 keV). La figure 23 (a) schématise une coïncidence vraie.

Certains photons détectés peuvent avoir diffusé dans le milieu engendrant une ligne de réponse qui n'est pas toujours corrélée à la position de l'annihilation des positons. La figure 23 (b) schématise une coïncidence diffusée. Ce phénomène est d'autant plus important

lorsqu'il y a beaucoup de tissus. On parle de coïncidences diffusées, car un ou deux des photons ont subi une diffusion Compton (figure 6).

Enfin, on parle de coïncidences fortuites lorsque les 2 photons détectés ne sont pas issus de la même annihilation. La figure 23 (c) schématise une coïncidence fortuite. Ces événements ne correspondant pas à la nature du processus mesuré (véritable coïncidence). Il faut estimer les différentes contributions des coïncidences fortuites et diffusées. Le taux de coïncidences fortuites entre 2 détecteurs est  $R_{ab} = 2\tau N^2$  où  $2\tau$  est la largeur de la fenêtre de coïncidence et N le taux d'événement mesuré dans un détecteur.

La TEP est très souvent associée à la tomodensitométrie, et même systématiquement pour les systèmes cliniques. Cette association permet d'exploiter l'image TDM pour localiser plus facilement les anomalies fonctionnelles détectées avec la TEP. La colocalisation renforce la spécificité du diagnostic réalisé avec la TEP. Accessoirement, la cartographie des coefficients d'atténuation du milieu traversé par les photons de 511 keV est obtenue à partir de l'image TDM.

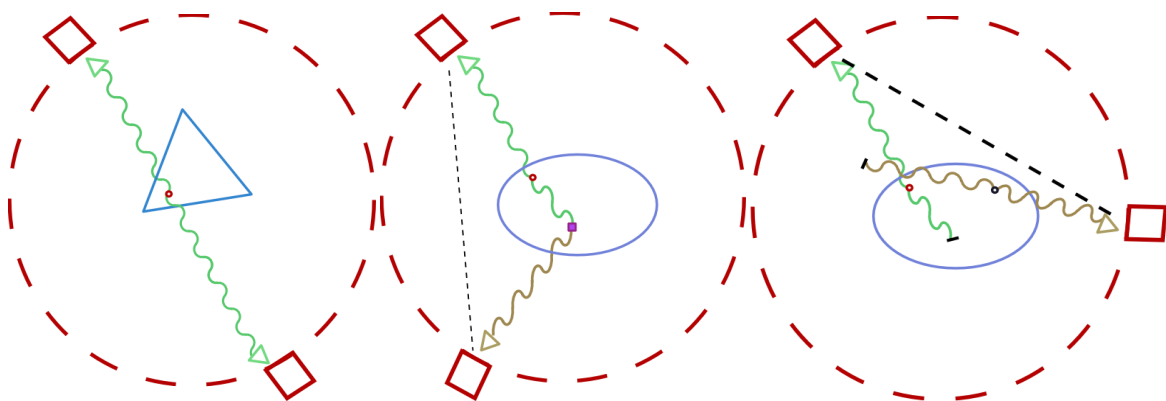


Figure 23 : (a,gauche) Une coïncidence vraie, (b,milieu) une coïncidence diffusée, (c,droite) une coïncidence fortuite.

### *b) Les détecteurs en TEP : des cristaux scintillateurs*

La sensibilité de la caméra TEP, c'est-à-dire sa capacité de détection des photons, dépend de ses cristaux et de la géométrie de la caméra. Celle-ci gouverne la qualité des images pour une durée d'acquisition donnée et une dose injectée donnée.

Un tomographe à émission de positon est constitué d'un ensemble, plus ou moins discret, de détecteurs arrangés selon une couronne. Plusieurs couronnes sont accolées pour permettre l'acquisition de données sur un organe entier.

Certaines propriétés des cristaux sont essentielles pour détecter les photons d'annihilation. Il est nécessaire :

- d'avoir des cristaux qui permettent d'absorber le photon (matériau dense et coefficient d'atténuation élevé)
- que la probabilité de l'effet photoélectrique soit élevée (pour produire un électron)

- que le temps d'émission de la scintillation soit le plus faible possible pour limiter le temps mort de la caméra, c'est-à-dire le temps pendant lequel il n'y a pas de détection possible.

### *c) Le domaine fréquentiel des images*

Une image peut être décrite comme une combinaison de signaux non-périodiques. Tout signal non-périodique peut se décomposer en nombre infini de fonctions sinusoïdales. Dans le domaine fréquentiel ou encore domaine de Fourier, le signal s'exprime comme une intégrale de fonctions sinusoïdales. Une image peut donc se décomposer en différentes fréquences spatiales.

Les basses fréquences décrivent la structure générale de l'image, tandis que les hautes fréquences contiennent l'information sur les détails de l'image et le bruit.

### *d) La reconstruction des données en TEP : de la détection à l'imagerie*

La connaissance de l'ensemble des lignes de réponses forment des projections de la radioactivité selon de multiples incidences. Chaque projection ne permet pas de localiser directement le point d'annihilation des photons, mais la reconstruction tomographique de l'ensemble des projections donne une image de la distribution de la radioactivité. Il existe différentes techniques de reconstruction de l'activité volumique.

Le problème de la reconstruction en TEP peut se synthétiser sous la forme de la résolution de l'équation (8), où P désigne l'ensemble des projections, H désigne l'opérateur de projection, et A la distribution d'activité :

$$P = HA \quad (8)$$

L'objectif de la reconstruction est de résoudre cette équation, c'est-à-dire d'estimer A à partir de P connaissant H.

Les lignes de réponses sont paramétrisées dans un repère décrit par la figure 24. La LOR est paramétrisée par s et  $\phi$ , où s est la distance de la ligne au centre du champ de vue et  $\phi$  est l'angle azimutal. L'ensemble des lignes de réponses forment alors un sinogramme.

Couronne de détecteurs

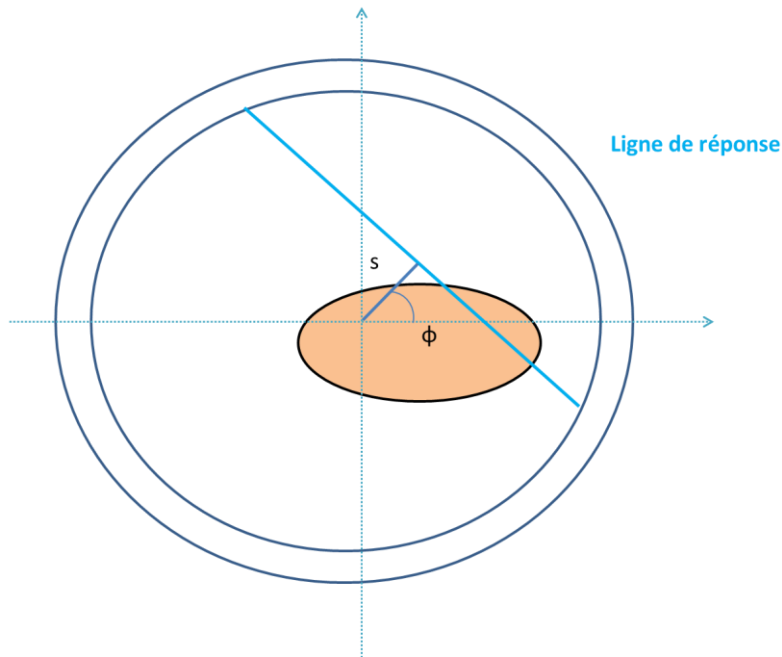
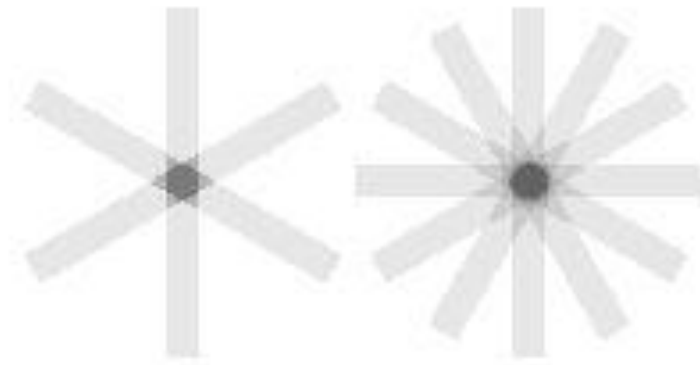


Figure 24 : La paramétrisation d'une ligne de réponse (segment en bleu ciel) dans l'espace sinogramme par les variables  $s$  et  $\phi$ , à partir d'une désintégration dans le volume orange et d'une détection dans la couronne de détecteurs (anneau bleu).

La première technique de reconstruction d'images tomographiques à partir des projections est la rétroprojection proposée par Hounsfield et Cormack (1973). La simple rétroprojection ne permet pas d'obtenir une image parfaite de la distribution radioactive initiale. En effet on constate sur la figure 25 la présence d'artefact en étoile autour de la distribution d'activité. Cet artefact résulte de l'opérateur de rétroprojection qui étend sur l'ensemble de la ligne de projection la valeur de coïncidences enregistrée sur cette ligne. Il est nécessaire de filtrer l'image avec un filtre inverse de celui de la rétroprojection. C'est un filtre rampe que l'on coupe à la fréquence de Nyquist de l'image. Il amplifie les fréquences élevées et introduit des valeurs négatives. Ces hautes fréquences rajoutent du bruit à l'image, un filtrage lissant est rajouté (filtre passe bas). Ce filtre lissant dépend de la fréquence de coupure. Une fréquence trop basse engendre une perte d'information et tend donc à une perte de résolution spatiale. Le filtrage peut être réalisé sur l'image de rétroprojection des projections ou sur les projections avant rétroprojection. Cette dernière méthode est la rétroprojection des projections filtrées, encore utilisée aujourd'hui.



**Figure 25 : Le principe de rétroprojection de la distribution d'activité à partir de ces projections, à gauche la reconstruction se fait à partir de 6 projections et à droite à partir de 12 projections.**

Des techniques itératives de résolution de l'équation (8) ont vu le jour et sont de plus en plus utilisées. Elles consistent à approcher pas à pas la solution de l'équation en réduisant l'écart entre les projections estimées à chaque itération de reconstruction et les projections mesurées. On dispose d'autant d'équation que de projections. La figure 26 schématise la discrétisation de l'image en voxels et illustre les raies de projections.

La résolution des équations se fait par itérations successives. Au départ, on impose des valeurs dans chaque voxel formant une raie de projection. On corrige cette hypothèse à partir des autres équations à résoudre. On effectue à chaque pas une correction de l'image.

La reconstruction permet d'obtenir une image tridimensionnelle de la concentration radioactive que l'on peut calibrer en Bq/ml grâce à l'acquisition d'une source radioactive de référence.

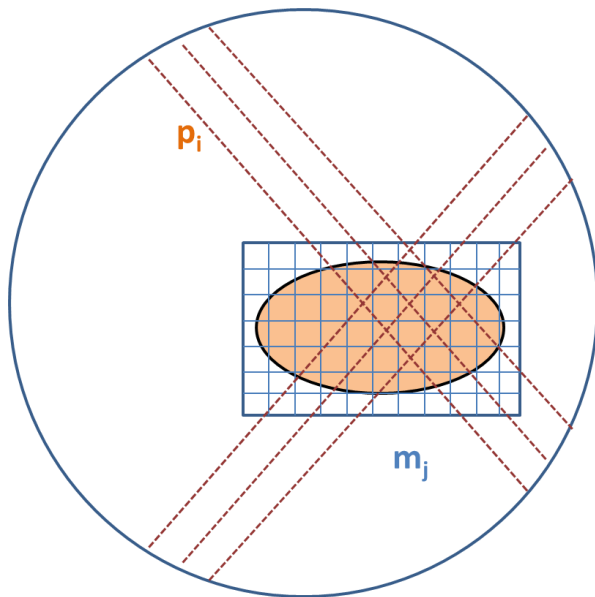


Figure 26: Les projections,  $p_i$ , en TEP à partir de désintégrations dans le volume orange et la représentation du milieu sous forme de voxels,  $m_j$ . Le cercle représente la couronne de détection en TEP.

Depuis les premières caméras TEP, la sensibilité et la résolution spatiale se sont largement améliorées. Ces dernières ont permis de diminuer les temps d'acquisition nécessaires pour des images de qualité.

#### e) *Les caractéristiques et limites de la TEP*

La sensibilité de la caméra TEP est limitée par la structure géométrique des détecteurs. En effet l'ensemble des détecteurs couvrent un angle solide faible.

La résolution spatiale a une limite physique liée à la taille des cristaux, au libre parcours moyen des positons et à l'angulation des photons. En effet, l'émission des photons d'annihilation n'est exactement égale à  $180^\circ$ , lorsque les photons ne sont pas au repos. De plus, la résolution obtenue dans l'image est liée à la résolution spatiale physique, et au lissage introduit dans l'image lors de la reconstruction.

La sensibilité varie dans le champ de vue du tomographe en raison de l'angle solide formé entre les détecteurs et les différentes positions dans le champ de vue de la caméra TEP. La figure 27 montre que l'angle solide de détection des coïncidences dans une coupe centrale (angle rouge) est plus grand que celui d'une coupe extrême (angle vert). La résolution spatiale dépend de la configuration et de la taille des détecteurs. L'erreur de positionnement sur la LOR dépend de la position d'interaction dans le cristal. Le schéma de principe de la figure 28 montre que lorsqu'on s'éloigne du centre du champ de vue selon l'axe  $y$ , la projection d'un point source sur l'axe  $y$  est corrélé avec la largeur de l'erreur de positionnement de la LOR. Par ailleurs au centre du champ de vue, quelle que soit la profondeur d'interaction l'incertitude sur la LOR est la même. En revanche, lorsqu'on s'éloigne du champ de vue la profondeur d'interaction dans le cristal fait varier l'incertitude sur la position de la LOR. C'est ainsi que la résolution spatiale varie en fonction de la position

des sources radioactives dans le champ de vue des détecteurs. La résolution radiale se dégrade plus rapidement que la résolution tangentielle dans le centre du champ de vue, en raison de la profondeur d'interaction du photon dans le cristal.

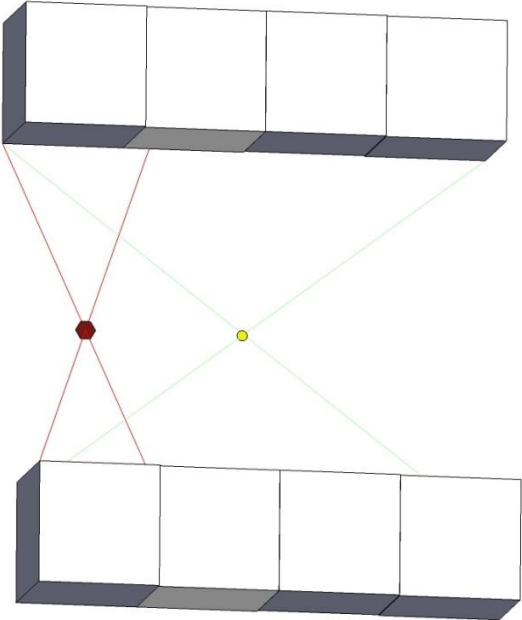


Figure 27 : Les angles solides vus depuis deux positions différentes dans le champ de vue.

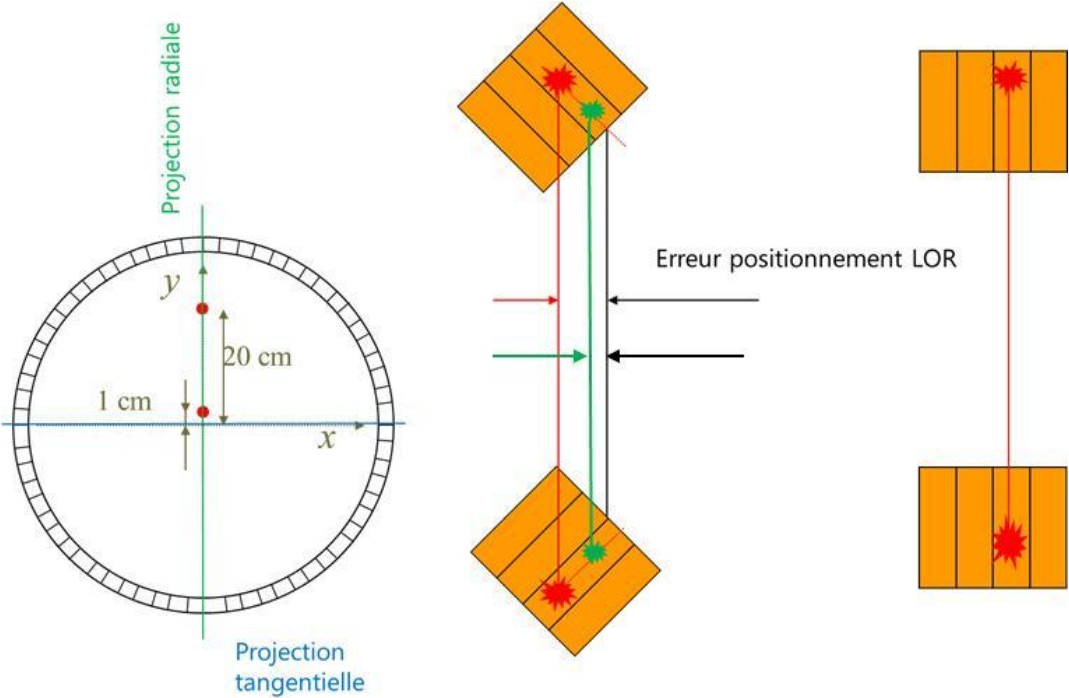


Figure 28 : La résolution spatiale : composante radiale et tangentielle.



Lorsque les structures observées ont une taille proche de la résolution spatiale, la qualité de la mesure est dégradée en raison de la résolution spatiale du système de détection mais aussi de la discrétisation de l'image reconstruite (Soret *et al.*, 2007).

Les algorithmes de reconstruction ont été améliorés pour tenir compte de la résolution spatiale. La reconstruction permet d'obtenir une image tridimensionnelle de la concentration radioactive en Bq/ml.

La TEP est soumise à l'EVP (Effet de Volume Partiel). L'EVP engendre une sous-estimation de l'activité dans les objets dont les dimensions sont proches de la résolution spatiale.

### *f) L'évolution de la TEP pour le contrôle de la protonthérapie*

L'essor de la TEP est venu avec des besoins cliniques croissants. L'évolution des matériaux des détecteurs (BGO, GSO, LYSO...) a permis de renforcer l'utilisation de cette technique d'imagerie.

Les performances de la TEP ont été améliorées grâce à l'information du temps de vol des photons. La conception des caméras TEP peut elle aussi contribuer à l'amélioration du contrôle. En effet, la simulation permet d'optimiser les caractéristiques d'une caméra telles que le choix de la taille des cristaux, la composition des cristaux. Une étude propose l'utilisation du LYSO ou LaBr<sub>3</sub> pour une taille de cristal de 4x4x4mm<sup>3</sup>. L'étude précise que les caméras TEP temps de vol à anneau partiel doivent avoir une bonne résolution temporelle (<600 ps) (Surti *et al.*, 2011). La ligne de réponse formée est alors restreinte.

Des méthodes de reconstruction permettent d'intégrer cette information et obtenir une image de meilleure qualité. La TEP peut être combinée avec d'autres modalités pour enrichir les informations anatomiques. C'est ainsi que la majorité des caméras TEP sont équipées d'un scanner, on parle de caméra TEP/TDM (PET-CT). Plus récemment des équipements multi-modalité TEP-IRM sont développés.

## *2. La modélisation de l'activité $\beta^+$ formée lors de l'irradiation en 3 étapes clés*

La simulation a pour but d'établir une activité en émetteur de positons induite par les protons lors de l'irradiation. Cette activité de référence simulée doit être comparable à la mesure PET réalisée 10 à 20 min après la fin de l'irradiation. Plusieurs outils de simulation sont disponibles et ont été utilisés pour calculer la cartographie des émetteurs de positons produits par un faisceau de protons. Il s'agit de FLUKA<sup>20</sup>, de MCNP<sup>21</sup> et de GATE (Jan *et al.*, 2011). Les logiciels FLUKA, GATE, et MCNP ont été comparés pour les applications de contrôle de qualité des irradiations TEP en intégrant les sections efficaces des réactions

---

<sup>20</sup> <http://www.fluka.org>

<sup>21</sup> [https://laws.lanl.gov/vhosts/mcnp.lanl.gov/mcnp\\_publications.shtml](https://laws.lanl.gov/vhosts/mcnp.lanl.gov/mcnp_publications.shtml)

nucléaires décrites dans la partie III.A.2. Les indicateurs retenus étaient le taux de production des différents émetteurs  $\beta^+$  et le dépôt de dose. L'étude montre que les résultats sont différents d'un outil à un autre particulièrement lorsque des modèles internes aux outils sont utilisés (Seravalli *et al.*, 2012).

Le cadre de ce travail utilise le code de simulation GEANT4 (Agostinelli *et al.*, 2003) ainsi que GATE (GEANT4 Application for Emission Tomography). GATE, une application basée sur GEANT4, permet de simuler toutes les interactions des particules dans la matière, mais aussi de simuler l'ensemble du système de détection de l'imagerie TEP. On détaillera dans le paragraphe suivant l'outil utilisé.

#### *a) La structure de l'outil GATE/GEANT4*

GEANT4 est un code de simulation Monte-Carlo écrit en langage C/C++. Il est basé sur la génération de nombres aléatoires. Il permet de simuler l'ensemble des phénomènes physiques subit par les protons. La précision de l'outil est ajustée par trois principaux paramètres :

- le choix de la physique associée aux particules
- le pas de calcul associé à chaque interaction
- le nombre de particules simulées

Le traitement de chacun des protons est simulé de manière indépendante - d'un point de vue probabiliste. Une fois l'énergie du proton inférieure à une énergie de seuil définie, le proton est considéré comme définitivement arrêté. On procède ainsi à la simulation des éventuelles particules secondaires créées. Puis, on simule le proton suivant et ainsi jusqu'à ce que le nombre de protons désiré soit simulé.

GATE est une « surcouche » de GEANT4 écrite en C/C++. Elle permet d'intégrer aux simulations des systèmes de détections telles que les caméras TEP par l'intermédiaire de fichier texte, sans modifier le code existant.

#### *b) Le faisceau de protons*

La modélisation du faisceau se fait par l'introduction d'un fichier d'espace des phases qui sert de source. Cet espace des phases donne la position, l'énergie et le moment des particules. L'ensemble des éléments de la ligne du faisceau a été introduit dans la modélisation (Paganetti *et al.*, 2008). Ce travail permet de connaître la distribution énergétique des protons à la sortie du faisceau à l'aide de GEANT4.

Les émetteurs de positons sont simulés dans des fantômes à partir de 8-15 millions de protons. Un facteur multiplicatif ( $1-6 \cdot 10^3$ ) est alors introduit dans la production des émetteurs de positons générés à partir d'une petite simulation pour se ramener au nombre de protons utilisés lors de l'irradiation (Parodi *et al.*, 2007a). Bien que ce facteur permette « d'accélérer » le temps de simulation, il modifie la distribution statique des données

simulées.

Des approches simplifiées peuvent être choisies pour paramétrer le faisceau de protons. La modélisation par une fonction gaussienne de la distribution énergétique des protons a été proposée pour modéliser la distribution en énergie des émetteurs de positons (Pshenichnov *et al.*, 2006).

### *c) La création de la distribution des émetteurs de positons*

Dans l'outil GATE, la cible de l'irradiation peut être définie de manière analytique c'est-à-dire paramétrisable par une ou plusieurs équation(s). On peut ainsi introduire un cube, une sphère, un cylindre, etc...

Lorsque la cible est plus complexe les données peuvent être introduites dans la simulation sous forme d'une image numérique de scanner ou de tout autre modalité. La simulation des interactions entre protons et cible d'irradiation nécessite la connaissance précise des paramètres suivants :

- la densité des tissus
- la composition élémentaire atomique des tissus

Différentes méthodes ont été proposées pour simuler la production des émetteurs de positons dans le but de reproduire l'activité induite lors du passage des protons dans la matière. Une première technique repose sur l'utilisation de sections efficaces des réactions nucléaires produisant des émetteurs de positons (Parodi *et al.*, 2007a). Les sections efficaces définissent des probabilités d'interactions entre une particule et un atome. Une seconde technique consiste à utiliser des modèles physiques (Pshenichnov *et al.*, 2006).

En effet, les sections efficaces sont obtenues grâce à des mesures expérimentales. On trouve plusieurs jeux de mesures complets d'une même réaction nucléaire dans des bases de données telle qu'EXFOR (EXperimental Nuclear Reaction Data) qui est géré par l'IAEA (International Atomic Energy Agency). Les sections efficaces sont mesurées pour différentes énergies des particules incidentes des protons pour chacun des jeux de données. Il arrive donc de trouver dans la littérature plusieurs valeurs de section efficace pour une même énergie. On dispose de mesures discrètes des sections efficaces. Or le processus de dépôt d'énergie des protons est un processus « continu », une approximation est donc faite pour obtenir une probabilité de formation des émetteurs de positons quelle que soit l'énergie du proton.

Des modèles de réactions nucléaires ont été développés pour prédire la production des émetteurs de positons. Ces modèles ont l'avantage d'associer à toute énergie des protons simulée une probabilité de former un émetteur de positon. Il existe divers modèles permettant la prédiction des émetteurs de positons. Leur validité dépend de la gamme d'énergie des protons simulés.

Dans ces 2 approches, il est nécessaire de privilégier soit un jeu de données soit un modèle physique.

Une étude récente compare les différents jeux de données proposés dans la littérature (base de données EXFOR et ICRU) pour trois réactions nucléaires dans 3 milieux différents. Les jeux de données ont été utilisés pour simuler les trois réactions nucléaires du tableau 3 et les comparer avec des acquisitions TEP. L'étude compare les données disponibles de sections efficaces de 3 réactions nucléaires ( $^{16}\text{O}$  (p, pn)  $^{15}\text{O}$ ,  $^{12}\text{C}$  (p, pn)  $^{11}\text{C}$ , et  $^{16}\text{O}$  (p, 3p3n)  $^{11}\text{C}$ ) puis recommande de privilégier l'utilisation de certains jeux de données par rapport à d'autres. Les sections efficaces ont été évaluées dans différents matériaux : polyéthylène, tissu équivalent et eau équivalent. (España *et al.*, 2011)

### (i) Sections efficaces

Les sections efficaces définissent des probabilités d'interactions ; l'unité est une unité de surface. Le  $\text{cm}^2$  est l'unité utilisée, mais la section efficace s'exprime aussi très souvent en barn ( $10^{-24} \text{cm}^2$ ).

La simulation de la distribution des émetteurs de positons se fait à partir du spectre énergétique des protons dans le milieu irradié dans un volume donné. Le spectre énergétique est la donnée d'entrée pour chacune des sections efficaces (une par réaction nucléaire). La formation des émetteurs de positons dans un voxel se calcule par l'équation (9) (Parodi *et al.*, 2007a). La figure 29 reprend le tracé des sections efficaces des principales réactions nucléaires conduisant à la formation d'émetteurs de positons.

$$N_{\beta^+} = \int \frac{d\varphi}{dE} \frac{f_X \rho N_A}{A_X} \sigma_{X \rightarrow Y}(E) \Delta V dE \quad (9)$$

$\varphi$  : fluence des particule

$E$  : énergie du proton

$\rho$  : densité du volume

$\sigma_{X \rightarrow Y}$ : section efficace de formation de Y à partir de X

$f_X$  : fraction de l'élément X

$A_X$  : masse molaire de X

$\Delta V$  : Element de volume

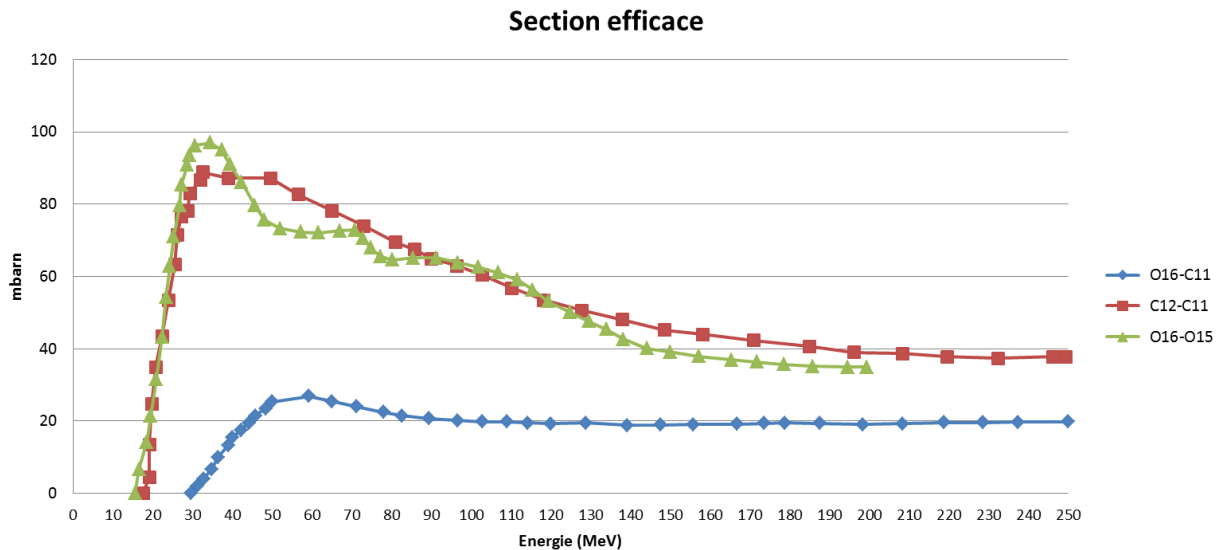


Figure 29 : Les sections efficaces des réactions nucléaires conduisant à la formation d'émetteurs de positons.

Le nombre total d'émetteur de positons dans les tissus se calcule en intégrant sur tous les voxels. Ce calcul analytique se fait après la simulation de chaque proton. Une bonne statistique est atteinte beaucoup plus rapidement que lors de l'utilisation d'un modèle de réactions car celui-ci est basé sur le calcul du spectre énergétique des protons.

La modélisation des émetteurs de positons chez des patients a été réalisée à ce jour uniquement en utilisant des sections efficaces.

### (ii) *Modèle de réactions*

L'interaction proton-noyau peut être décomposée en différentes étapes selon l'énergie incidente du proton.

A haute énergie, on parle de réactions directes. Ces réactions se font sans formation d'état intermédiaire. Ces réactions peuvent être élastiques ou inélastiques si les particules finales formées sont dans un état excité. Lorsque des nucléons sont échangés entre deux particules, on parle de réaction de transfert. Enfin lorsqu'un nucléon est éjecté et libéré, on a une diffusion quasi-élastique.

A relativement basse énergie, le proton et le noyau cible se comporte comme un système composé. L'énergie du proton est donc redistribuée au sein de ce système. Un réarrangement du système s'opère et des particules telles que les nucléons sont éjectés via un processus de désexcitation du système. On parle de modèle de noyau composé, mais celui-ci ne s'applique qu'à basse énergie.

Une partie des réactions nucléaires se fait sous forme d'un pré-équilibre, le projectile partage son énergie parmi les nucléons du noyau cible. Les nucléons impliqués peuvent induire une cascade de réactions au sein du projectile. Cette cascade peut conduire à l'éjection d'une particule.

Le terme de cascade intra nucléaire décrit la collision proton-noyau comme un ensemble d'interactions proton-nucléon successives. A la suite de chacune des interactions le noyau cible se réarrange. Lorsque le proton incident a une énergie trop faible pour continuer la « cascade nucléaire », celle-ci est arrêtée. A ce stade, le noyau peut avoir perdu des nucléons et être dans un état excité. Une étape de désexcitation s'enclenche alors pour stabiliser le noyau. Cette description est particulièrement convenable pour des énergies supérieures aux dizaines de MeV.

L'utilisation de modèles permet de s'affranchir des incertitudes liées à la mesure des sections efficaces. Il permet de déterminer tous les paramètres d'une simulation. Contrairement à l'approche des sections efficaces où seule la production de l'émetteur de positons est traitée, un modèle de réaction nucléaire permet d'ajouter une connaissance totale sur l'espace des phases. En effet l'utilisation de la section efficace permet uniquement d'avoir la position de l'émetteur de positon formé.

### (iii) *Modélisation analytique*

Un inconvénient de la simulation Monte-Carlo est le temps de calcul. Dès lors, ce sont souvent des clusters de processeurs qui sont nécessaires. Un calcul analytique de la distribution des émetteurs de positons a été proposé à partir de la dose déposée.

La dose déposée  $b(x)$  et l'activité  $p(x)$  induite par les protons sont liées par une relation de convolution  $f(x)$ , où  $x$  est la distance à l'entrée du milieu irradié (Parodi and Bortfeld, 2006).

$$b(x) * f(x) = p(x) \quad (10)$$

Chacune des fonctions de dose et d'activité s'expriment à l'aide d'une combinaison linéaire de  $Q_\nu(x)$ , désignant le produit de convolution entre une fonction gaussienne et puissance.

$$G(x) = \frac{1}{\sqrt{2}} e^{-\frac{x^2}{2}}$$

$$P_\nu(x) = \begin{cases} \frac{1}{\Gamma(\nu)} x^{\nu-1} & \text{si } x \geq 0 \\ 0 & \text{ailleurs} \end{cases}$$

$$Q_\nu(x) = G(x) * P_\nu(x)$$

Dans un premier temps, on simule l'activité et la dose déposée à une énergie donnée dans une composition fixée. A partir de celle-ci, on détermine les paramètres  $\nu$  de ces fonctions analytiques  $b(x)$  et  $p(x)$  pour reproduire la dose simulée et l'activité simulée. La détermination des expressions analytiques de  $b(x)$  et  $p(x)$  permettent par déconvolution de trouver les paramètres de l'expression analytique de  $f(x)$ .

Une fois que la fonction  $f(x)$  est déterminée, on peut estimer la distribution d'activité à partir d'une fonction  $b(x)$ . Cette technique est particulièrement adaptée car la dose d'un SOBP est

une combinaison linéaire de fonctions  $b(x)$ . Le produit de convolution final s'exprime donc comme une somme de produit de convolution.

Lorsqu'on procède à différents jeux de simulations dans diverses compositions élémentaires, on peut alors par combinaison linéaire des éléments atomiques déduire les expressions des fonctions d'activité pour des compositions plus complexes.

Par ailleurs, certains groupes ont travaillé sur la déconvolution de l'activité par la fonction filtre, pour retrouver la fonction de dose. (Remmele *et al.*, 2011)

#### *d) L'acquisition des émetteurs de positons par la caméra TEP*

La modélisation des caméras et systèmes d'acquisition permet plus généralement d'optimiser les choix de constructions (Comtat *et al.*, 2004), d'évaluer des traitements d'image TEP (Castiglioni *et al.*, 2005; Tylski *et al.*, 2010). Un exemple de modélisation est l'utilisation de l'outil GATE pour reproduire les caractéristiques techniques de la caméra HR+ (Jan *et al.*, 2005).

Deux techniques de modélisation de l'acquisition de la caméra TEP sont possibles.

On peut modéliser la caméra TEP à l'aide d'une convolution par une fonction gaussienne. Dans le cadre de la vérification du parcours des protons des profils d'activité 1-D sont tracés. Une convolution du profil d'activité par une fonction gaussienne 1-D est choisie pour modéliser l'acquisition TEP. Par extension, lorsque des profils transaxiaux et axiaux sont extraits, une convolution 3-D par une fonction gaussienne est requise. L'écart-type choisi dépend directement de la résolution spatiale de la caméra. Plus généralement, l'hypothèse que la résolution spatiale est parfaitement constante dans le champ de vue de la caméra est faite.

Une simulation complète de l'activité formée dans les tissus par les protons passe par 3 étapes clés : la modélisation du faisceau et de tous ses accessoires, la modélisation de l'interaction rayonnement matière dans chaque milieu traversé et enfin la modélisation de la caméra TEP utilisée. Jusqu'à présent, seule la convolution de la distribution d'activité par une fonction gaussienne a été exploitée pour évaluer la faisabilité des contrôles de qualité des irradiations en protonthérapie par la TEP sur des fantômes et des patients.

La figure 30 reprend l'ensemble des étapes de la modélisation ainsi que les principales méthodes de simulations.

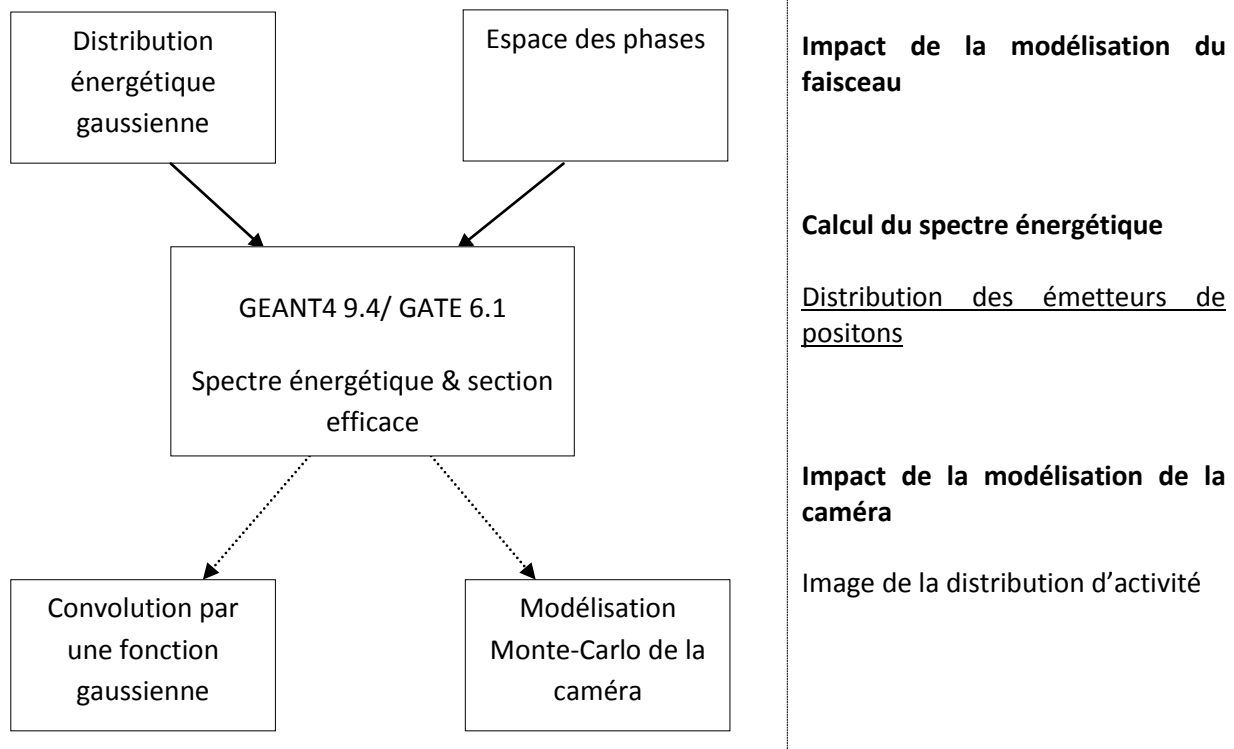


Figure 30 : Les étapes de la modélisation des émetteurs de positons.

### 3. Une évaluation du parcours à partir d'une acquisition TEP post-irradiation

Trois méthodes d'analyses du parcours des protons à partir de la mesure TEP ont été proposées. Les deux premières proposent de comparer la largeur du profil à 50% et 20% entre l'activité simulée et mesurée. La dernière méthode repose sur l'analyse de toute la chute d'activité. On définit la chute d'activité comme la partie distale et décroissante de la courbe d'activité en fonction de la position relative du fantôme ou du patient. Elle consiste à évaluer l'écart qui minimise la somme des différences entre les profils d'activités mesurée et simulée. Ces différences sont évaluées « point par point » le long du maximum d'activité jusqu'à la fin du profil. L'écart ( $\delta$ ), qui minimise cette somme, est défini comme l'écart dans le parcours. Ce dernier se calcule selon l'équation (11).

$$R_{diff} = \arg_{\delta} \min \left( \sum_{i \in M} |A_{meas}(x_i) - A_{ref}(x_i - \delta)| \right) \quad (11)$$

La figure 31 montre les points de comparaison entre un profil d'activité mesuré et simulé (activité de référence). Cette dernière technique d'évaluation a l'avantage de tenir compte de toute la partie distale de l'activité. En revanche, cette méthode suppose qu'il y ait une translation parfaite entre l'activité et la dose sur la zone séparant dose et activité (environ 4 mm selon le milieu). En effet, il existe une zone où, il n'y a pas d'activité formée (énergie des



protons insuffisante), bien que de la dose soit déposée.

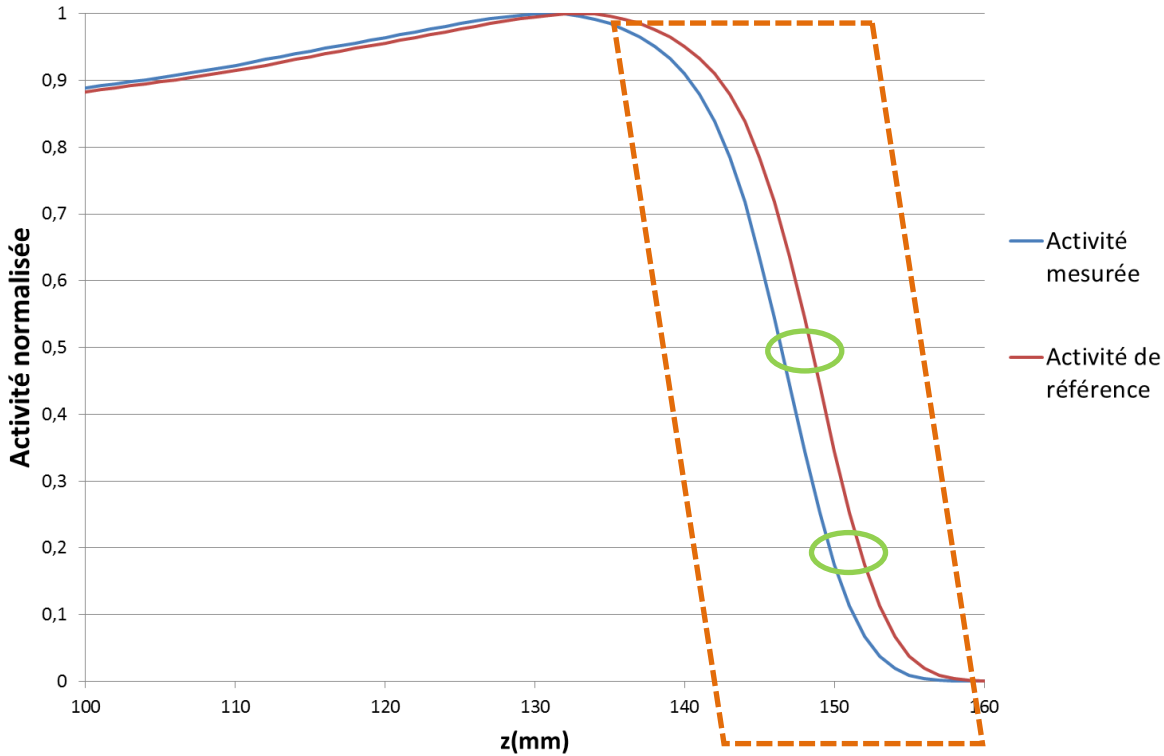


Figure 31 : La méthode d'analyse du parcours grâce à une activité de référence et une activité mesurée en TEP.

## V. La simulation de l'activité $\beta^+$ : travail d'optimisation et de validation des étapes de modélisation

Cette partie est consacrée à la modélisation de l'activité  $\beta^+$  obtenue par acquisition TEP. Celle-ci est obtenue à partir des étapes schématisées sur la figure 32

C'est le cœur de mon travail de thèse. La première partie du travail est consacrée à la **modélisation du faisceau** de protons.

La seconde partie est dédiée à la simulation de la production des émetteurs de positons dans la cible. La distribution des émetteurs de positons est obtenue à partir d'une **modélisation des interactions physiques** entre les protons et le milieu irradié. A l'issue de la simulation des interactions physiques on obtient une localisation des émetteurs de positons, tel que le  $^{11}\text{C}$ , c'est-à-dire la distribution **des émetteurs  $\beta^+$** .

Enfin, la troisième partie décrit le travail de **modélisation de l'acquisition par la caméra TEP**. Cette étape tient compte de la désintégration des émetteurs  $\beta^+$  et de leur détection par le système TEP, on obtient la distribution **d'activité  $\beta^+$** .

On distingue dans ce travail, la distribution des émetteurs  $\beta^+$ , formés pendant l'irradiation en protonthérapie, et la distribution d'activité  $\beta^+$ , qui est obtenue par la mesure des désintégrations par la caméra TEP.

Le temps de formation des émetteurs de positons lors de l'irradiation n'est pas pris en compte dans nos modélisations. En revanche, dans le cadre de la modélisation MC de la caméra TEP, le temps d'acquisition est pris en compte dans la simulation.

Dans les résultats présentés de ce chapitre, les profils d'activités ou de distribution des émetteurs de positons sont des profils intégrés (sauf indication contraire). C'est-à-dire que pour chacune des coupes axiales, on somme l'activité sur tout le plan transaxial. On obtient ainsi l'activité le long de la distribution en profondeur dans le sens de l'irradiation.

On présentera les impacts des différentes méthodes de modélisations existantes sur la distribution des émetteurs de positons ou sur la distribution d'activité  $\beta^+$  associées à chacune des étapes de simulation.

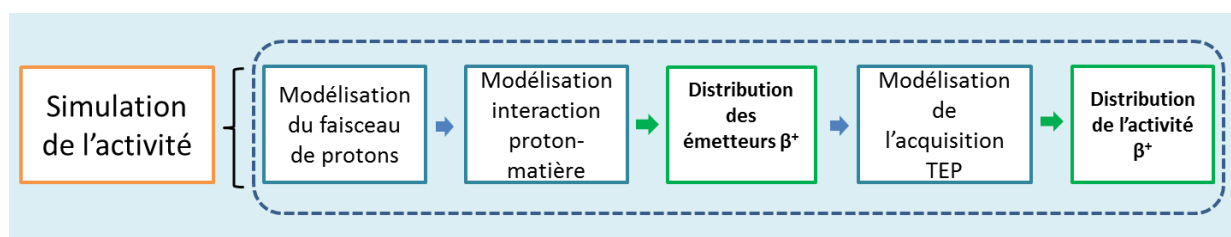


Figure 32 : Les étapes de modélisation de l'activité  $\beta^+$ .

### A. Quelle modélisation pour la distribution énergétique des

## protons ?

La formation des émetteurs de positons dans un milieu donné dépend du spectre énergétique du faisceau de protons. La modélisation de la distribution des protons avant la cible d'irradiation doit être la plus proche possible de celle du faisceau d'irradiation.

Dans une ligne de traitement passive, décrite dans la partie III.C, certains éléments de la ligne de faisceau tel que le compensateur sont spécifiques au traitement de chaque patient. Il en résulte une distribution énergétique et angulaire variables des protons. L'intérêt d'une modélisation MC du faisceau est de permettre la reproduction de chaque configuration d'irradiation. La précision et l'intérêt de la modélisation MC du faisceau a été démontré pour la simulation du dépôt de dose (Paganetti *et al.*, 2004; Paganetti *et al.*, 2008). La modélisation MC de la ligne de faisceau permet une description complète des particules du faisceau. La description du faisceau de protons se fait par un espace des phases. Ce dernier est décrit dans la partie IV.B.2.b).

En l'absence de modélisation précise de l'ensemble des éléments de la ligne du faisceau, il est nécessaire de décrire par une approximation les protons du faisceau. La modélisation de la distribution énergétique des protons du faisceau par une loi gaussienne a été utilisée pour modéliser la distribution des émetteurs de positons (Pshenichnov *et al.*, 2006). Cette modélisation a été utilisée dans études de modèles de physiques (Lechner *et al.*, 2010) et dans des études corrélant la dose déposée et l'activité induite en protonthérapie (Lopatiuk-Tirpak *et al.*, 2011). Les paramètres de la fonction gaussienne sont choisis pour reproduire le dépôt de dose d'une donnée de référence (mesure dans l'eau, ou dose simulée par le TPS). En effet, avant de réaliser une irradiation dans une cible, une mesure dans l'eau est réalisée pour valider le parcours des protons. Dans cette étude, les paramètres de la fonction gaussienne sont choisis pour reproduire le dépôt de dose des protons dans l'eau.

On a évalué l'incertitude engendrée par cette modélisation simplifiée sur la distribution des émetteurs de positons en mesurant la différence de parcours entre les 2 profils de  $^{11}\text{C}$  obtenus par la simulation complète et par une modélisation simplifiée du faisceau.

### ***1. L'impact d'une modélisation simplifiée du faisceau de protons sur la dose déposée et la formation des émetteurs $\beta^+$ : la méthode***

Une première simplification introduite est de supposer que les protons à l'entrée de la cible irradiée se dirigent de manière **unidirectionnelle**. Bien qu'en réalité les protons rencontrent sur la ligne de faisceau différents objets tels que les collimateurs. Ces éléments de la ligne de faisceau favorisent la diffusion et le changement de direction des protons.

La modélisation de la **distribution énergétique des protons par une fonction gaussienne** nécessite la détermination de l'énergie moyenne ainsi que de son l'écart-type.

*a) Une modélisation simplifiée : détermination de la moyenne de la gaussienne*

A partir d'une table de données liant énergies et parcours des protons (calculé à 80 % du maximum de dépôt de dose) dans l'eau (ICRU49, 1993), un développement limité de la relation entre énergie et parcours permet d'évaluer une énergie à partir d'un parcours mesuré. Le tableau 5 donne le résultat du développement limité utilisé ainsi qu'un exemple d'évaluation de l'énergie moyenne. Ce calcul permet de trouver l'énergie moyenne de la distribution énergétique des protons.

**Tableau 5 : La méthode de calcul de l'énergie moyenne  $E_2$  à partir du parcours  $R_2$ .**

Energies (MeV)	Parcours (cm)	Formule de calcul d' $E_2$ à partir de $R_2$ et $E_1 < E_2 < E_3$
E1	R1	$E_2 = \frac{R_2(E_2 - E_1) + E_1 R_2 - E_2 R_1}{R_2 - R_1}$
E2	R2	
E3	R3	

Exemple :  
 $E_1 = 125$  MeV  $R_1 = 11,46$  cm  
 $E_3 = 150$  MeV  $R_3 = 15,77$  cm  
 $R_2 = 13,14$  cm On déduit  $E_2 = 134,7$  MeV

*b) Une modélisation simplifiée : détermination de l'écart type de la gaussienne*

La partie suivante décrit la modélisation simplifiée pour un pic de Bragg. Cette modélisation s'applique par extension au SOBP obtenu par combinaison linéaire de pics de Bragg en modulation passive. La distribution énergétique de la source de protons n'est pas mono-énergétique en sortie de l'accélérateur. Le spectre énergétique des protons s'élargit dans la ligne de faisceau. On ajuste l'écart-type de la distribution gaussienne pour reproduire la pénombre distale de la dose déposée.

Trois paramètres ont été retenus et sont estimés pour ajuster l'écart-type de la distribution gaussienne:

- le parcours des protons à 90% du maximum de la dose déposée,
- la largeur du pic de Bragg à 60% du maximum,
- la largeur du pic de Bragg à 80 % du maximum.

Ces critères ont été retenus pour les raisons suivantes :

- le parcours des protons correspond à une mesure clinique.
- les largeurs des profils de dose ont été introduites pour reproduire la pénombre distale de la dose. La dose à l'entrée est comprise entre 30 et 40 % de la dose maximale, on a donc choisit 2 largeurs supérieures à la dose déposée à l'entrée de la cible d'irradiation.

La figure 33 illustre les critères de modélisation du faisceau retenus.

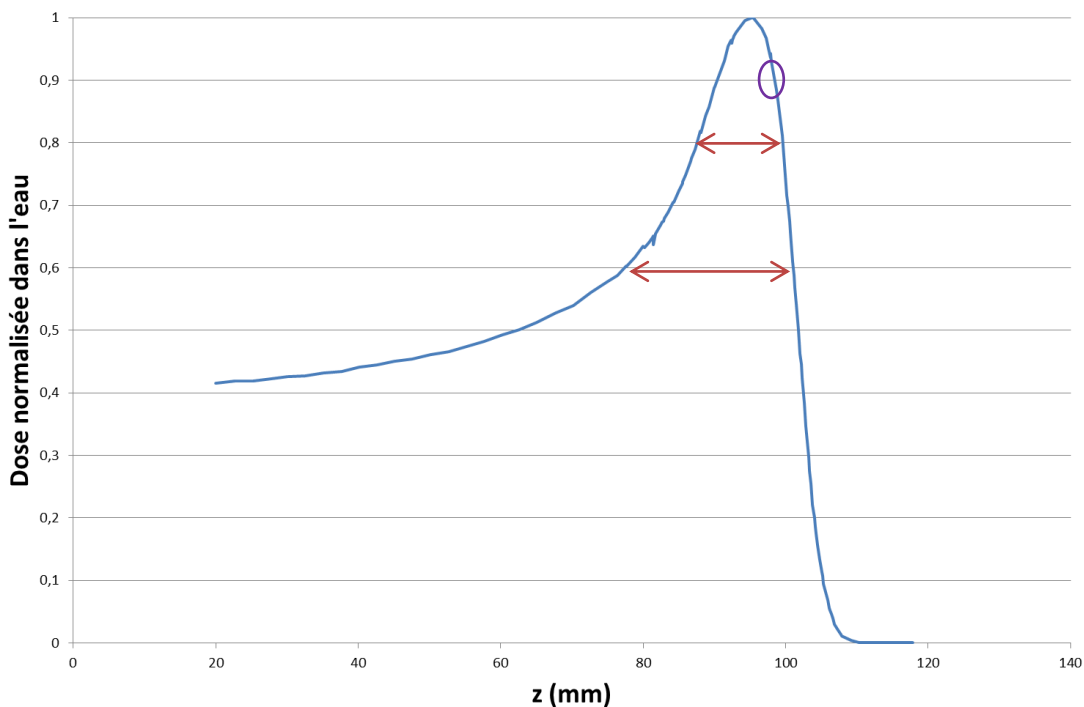


Figure 33 : Le profil de dose mesurée d'ans l'eau pour un pic de Bragg: mesure du parcours des protons représenté par le cercle, largeurs du profil de dose à 60% et 80% du maximum de la dose déposée. (Les conditions d'irradiation sont décrites dans le tableau 18)

### *c) La modélisation MC d'une ligne de faisceau*

En amont des éléments de la ligne du faisceau, les paramètres du faisceau à la sortie du cyclotron sont décrits par 4 paramètres. La forme du faisceau est décrite par son émittance – ( $\delta x$  et  $\delta \theta$ ). L'énergie du faisceau à la sortie du faisceau est décrite par une énergie moyenne ( $E$ ) et une dispersion énergétique ( $\Delta E$ ). Cette modélisation du faisceau a été réalisée lors d'une thèse encadrée à l'ICPO (Vidal, 2011).

Les valeurs des paramètres sont :

- $\delta x = 3$  mm,
- $\delta \theta = 3$  mrad,
- $E = 201$  MeV,
- $\Delta E = 0.95$  MeV

### *d) Les conditions de simulation*

Tout d'abord, on a simulé le dépôt de dose dans l'eau à partir du fichier d'espace des phases produit par une simulation MC du faisceau (décrit dans V.A.1.c) ainsi qu'à partir d'une modélisation de la distribution énergétique par une fonction gaussienne.

Le fichier d'espace des phases a été généré à partir de la modélisation de la ligne avant la cible. Ces deux simulations ont été réalisées avec 34 millions de protons.

Ensuite, on a simulé la production de  $^{11}\text{C}$  dans du PMMA à partir du même fichier d'espace des phases ainsi qu'à partir d'une modélisation de la distribution énergétique par une fonction gaussienne.

Dans le cas des modélisations simplifiées, on a utilisé une source de protons se dirigeant de manière unidirectionnelle.

## ***2. L'impact d'une modélisation simplifiée du faisceau de protons sur la dose déposée et la formation des émetteurs $\beta^+$ : les résultats***

### *a) La validation des modélisations complète et simplifiée du faisceau: comparaison des doses déposées dans l'eau*

La modélisation MC du faisceau a été réalisée et validée à l'ICPO (Vidal, 2011). Des mesures avec différents collimateurs et différentes énergies ont été réalisées en reproduisant des mesures latérales et en profondeur de la dose déposée. Les mesures ont été réalisées à l'aide d'une chambre d'ionisation (modèle PPC05 - IBA dosimétrie). La comparaison entre les pics de Bragg simulé et mesuré montre un écart sur le parcours proche de 2%, tandis que les profils latéraux montrent des différences sur la dose déposée de l'ordre de 3%.

Les résultats obtenus par une modélisation MC du faisceau sont issus d'un fichier d'espace des phases produit par l'ICPO.

La distribution d'énergie simplifiée des protons a été modélisée par une valeur moyenne 159.74 MeV et un écart type de 1.39 MeV. Le tableau 6 synthétise les valeurs des paramètres retenus pour valider la modélisation de la distribution énergétique du faisceau par une fonction gaussienne. La modélisation simplifiée permet de reproduire l'allure du pic de Bragg (figure 34) ainsi que le parcours des protons (tableau 6). La figure 34 montre que la dose à l'entrée mesurée est de 37% (en  $z = 0$  mm). Une simulation complète permet de s'approcher de la dose à l'entrée de 40%, tandis qu'une distribution gaussienne produit une dose à l'entrée de 25%. Une fonction gaussienne permet de reproduire convenablement la pénombre du pic de Bragg dans l'eau, au détriment de l'intensité du dépôt de dose à l'entrée du faisceau dans la cible. La différence sur la dose déposée est de 3% entre les modélisations complète et simplifiée du faisceau.

Tableau 6 : La dose déposée dans l'eau pour une simulation complète et une distribution énergétique simulée par une fonction gaussienne.

Modélisation	Mesure (mm)	Modélisation complète (mm)	Modélisation par une distribution énergétique gaussienne (mm)
Parcours à 90%	176.0±1.0	176.2	176.0
Largeur à 60%	16.0	17.8	15.7
Largeur à 80%	7.9	8.5	8.0

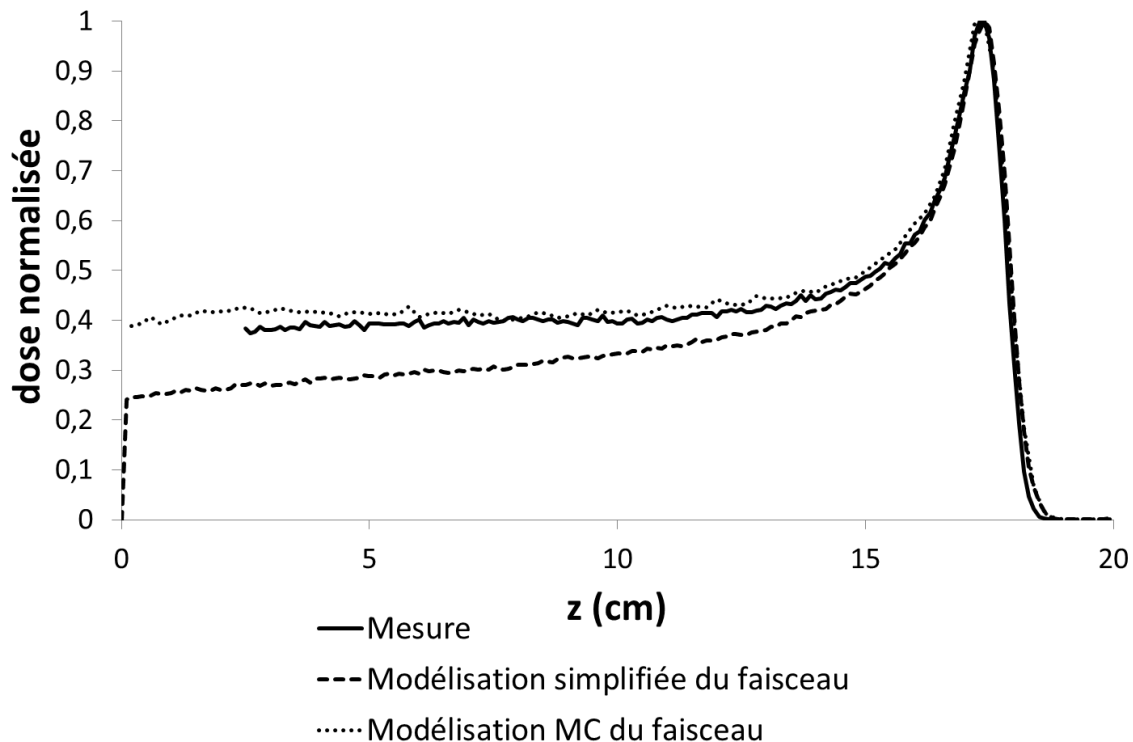
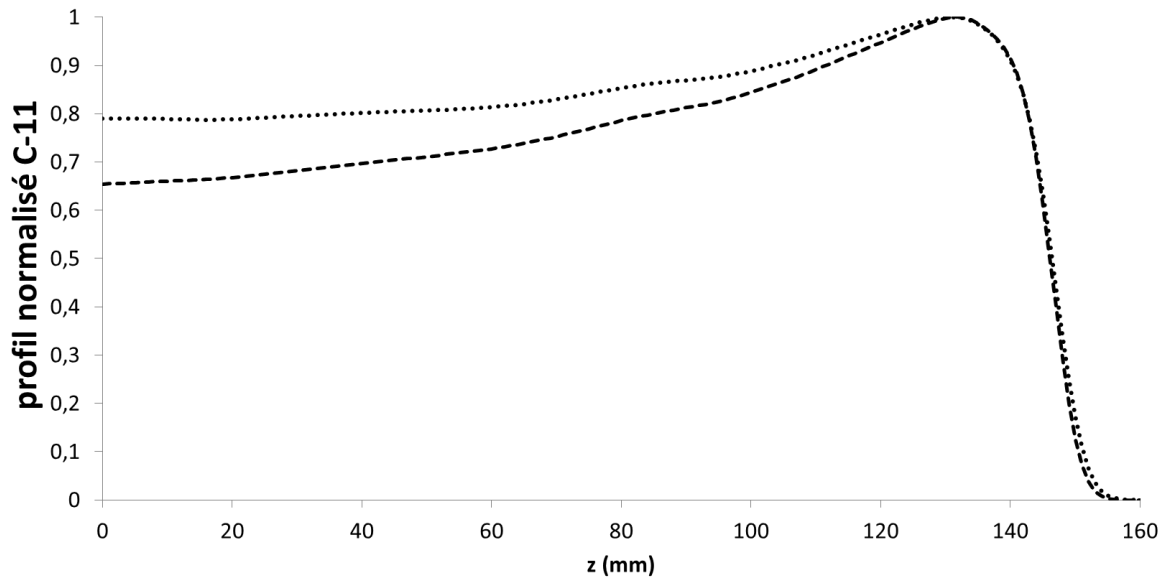


Figure 34 : La comparaison entre dose mesurée et simulées dans l'eau par une modélisation MC et une modélisation simplifiée du faisceau.

*b) Une modélisation complète et une modélisation simplifiée : comparaison de l'activité en positon générée dans le polyméthacrylate de méthyle (PMMA)*

La figure 35 montre le profil de la distribution des  $^{11}\text{C}$  simulée dans du PMMA à partir de deux modélisations : une modélisation MC du faisceau et une modélisation par une fonction gaussienne de la distribution énergétique des protons. On observe que l'intensité de la distribution des  $^{11}\text{C}$  est mal reproduite particulièrement à l'entrée du faisceau. Ce phénomène est aussi observé pour le dépôt de dose en profondeur. En effet, l'activité relative au maximum dans le cas d'une modélisation complète est proche de 80%, tandis que pour une modélisation approchée le profil relatif est de 65% (en  $z = 0\text{mm}$ ).



- ..... **C-11 avec une modélisation MC du faisceau**
- **C-11 avec une modélisation simplifiée du faisceau**

Figure 35 : Le profil de distribution des  $^{11}\text{C}$  dans le PMMA par une modélisation MC et une modélisation simplifiée du faisceau.

La différence de parcours des protons a été évaluée à partir de l'équation (11). Cet écart est de  $0 \text{ mm} \pm 1,0$ . La modélisation simplifiée du faisceau ne semble donc pas affecter l'estimation du parcours des protons. Ainsi, ces résultats permettent de valider la modélisation simplifiée du faisceau pour l'évaluation du parcours de protons.

Conclusion de l'étude d'une modélisation simplifiée du faisceau sur la distribution des émetteurs de positons :

- Une modélisation de la distribution énergétique des protons par une fonction gaussienne entraîne une mauvaise estimation de l'intensité de la distribution des émetteurs de positons.
- La modalisation simplifiée du faisceau n'engendre pas d'écart dans l'estimation de la différence de parcours.

On a cherché à comprendre l'origine des disparités entre une modélisation complète et une fonction gaussienne.

### ***3. Vers une modélisation plus précise : introduction d'une composante basse énergie ou du moment dans la modélisation du faisceau***

*a) L'impact de l'introduction d'une composante basse énergie : la méthode*



Pendant et après l'accélération du faisceau, des protons de basse énergie sont formés à la suite d'interactions des protons avec les éléments de la ligne de faisceau. Le nombre de protons de faible énergie et leur énergie dépendent des différents éléments de la ligne et de leur composition. On a analysé le spectre énergétique du fichier d'espace des phases obtenu par une simulation MC de la ligne de faisceau.

La figure 36 illustre, sur une simulation complète de la ligne de faisceau, décrite dans la partie V.A.1.c), la distribution de la projection du moment des protons en fonction de l'énergie. Cette figure met en évidence la présence de protons de faible énergie dans un pic de Bragg mais aussi de protons ayant un moment normalisé, projeté sur l'axe du faisceau, différent de 1. De plus, une très faible partie des protons (0,05%) a un moment projeté le long de l'axe du faisceau négatif. Ces protons ne contribuent ni au dépôt de dose ni à la formation d'émetteurs de positons.

La modélisation gaussienne présentait une valeur et un écart type de 159.74 et 1.39 MeV. Ainsi, plus de 99% des énergies des protons simulées sont comprises dans l'intervalle [155,6 ; 163,9] MeV. Dans le cas de la simulation complète, on observe qu'environ 1% des protons ont une énergie supérieure à 163,9 MeV. De plus, on observe que 7% des protons ont une énergie inférieure à 155,6 MeV et ne peuvent être modélisés par une fonction gaussienne.

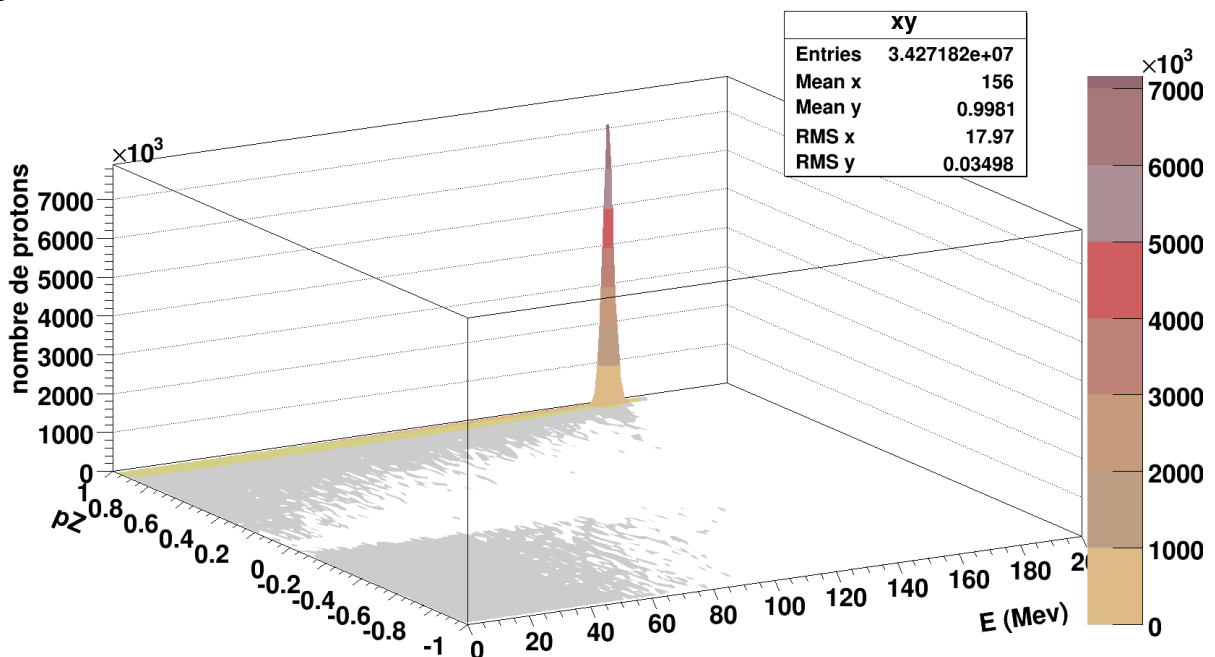


Figure 36 : La distribution de l'énergie et du moment des protons d'une simulation MC de la ligne de faisceau.

Dans cette partie, on a incorporé des protons de faible énergie dans une modélisation simplifiée pour améliorer la modélisation de la distribution énergétique des protons.

Dans un premier temps, on a simulé les 7% de protons de plus faible énergie correspondant à la simulation complète de la ligne de faisceau, en incorporant une composante basse énergie. Plus précisément, on a simulé une source de protons comprenant 7% de protons de basse énergie (énergie comprise entre 0 et 155,6 MeV), et 93% des protons par une distribution gaussienne entre [155,6 ; 163,9] MeV. Puis, on a comparé les distributions énergétiques des faisceaux.

Dans un second temps, on a introduit une composante basse énergie dans la source de protons d'une distribution énergétique d'une des mesures expérimentales. Dans cette mesure, la modélisation de l'énergie par une fonction gaussienne est de  $134.7 \pm 1.834$  MeV. Par conséquent, cela signifie que plus de 99% des énergies des protons simulées sont comprises entre [129,2 ; 140,2] MeV. La composante de basse énergie du faisceau a été simulée par une loi uniforme de 0 à 129,2 MeV. L'énergie maximale de 129,2 MeV a été choisie car c'est la limite basse en énergie de la fonction gaussienne choisie ([129,2 ; 140,2] MeV).

Deux proportions relatives différentes de cette composante basse énergie à la distribution gaussienne ont été testées : 6 et 8%. On a simulé une distribution énergétique contenant :

- 6% de protons de basse énergie, et 94% de protons ayant une énergie décrite par une fonction gaussienne,
- 8% de protons de basse énergie, et 92% de protons ayant une énergie décrite par une fonction gaussienne.

On a évalué l'impact de cette composante de basse énergie sur la dose simulée dans l'eau ainsi que sur la distribution de  $^{11}\text{C}$  simulée dans du PMMA, à partir de simulations comportant 34 millions de protons.

Dans les simulations réalisées, on a supposé que les protons à l'entrée de la cible ont un moment unidirectionnel. Les résultats présentés sont obtenus à partir du même nombre de protons.

### *b) L'impact de l'introduction d'une composante basse énergie : les résultats*

La figure 37 montre la distribution énergétique des protons lors d'une approximation par une modélisation gaussienne ainsi qu'une composante de basse énergie. Cette modélisation simplifiée incorpore donc des protons de faibles énergies.

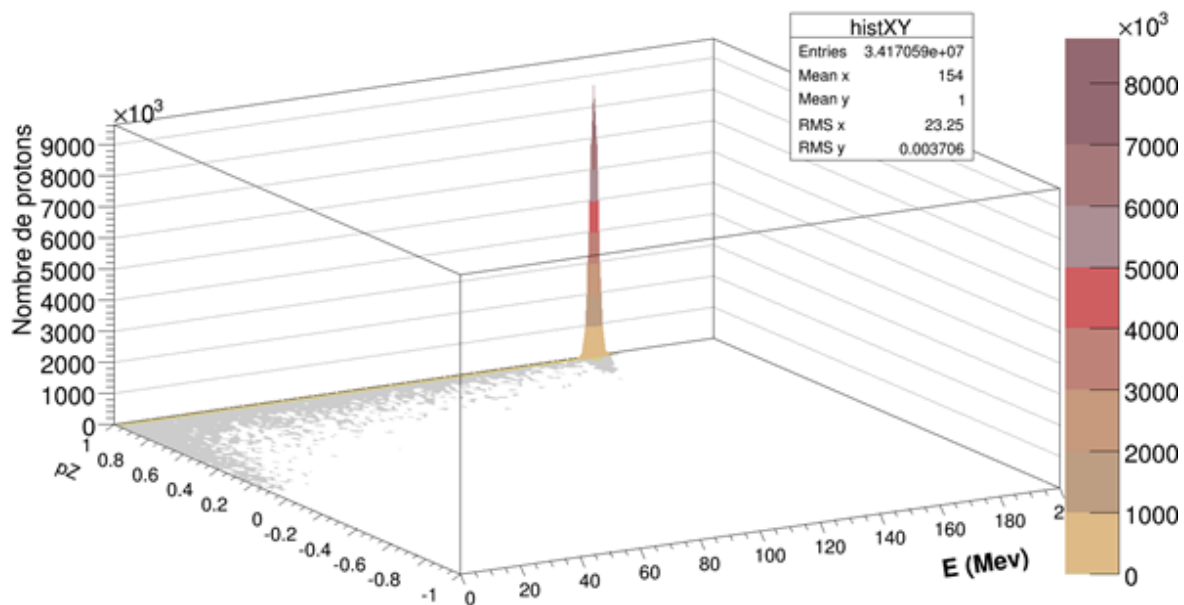


Figure 37 : La distribution de l'énergie et du moment des protons avec une approximation par une énergie de basse composante (8%).

La figure 38 montre le dépôt de dose dans l'eau pour une des irradiations réalisées. Les irradiations seront synthétisées dans le tableau 19. On constate que l'ajout d'une composante basse énergie permet de mieux reproduire l'intensité de la dose déposée. Une meilleure reproduction de la référence dosimétrique expérimentale dans l'eau est observée. On observe une meilleure adéquation entre la dose mesurée et simulée dans l'eau particulièrement à l'entrée (figure 38 et tableau 7). Cependant le tableau 7 montre que l'ajout d'une composante de basse énergie affecte le parcours des protons.

Tableau 7 : Le parcours des protons et la dose relative à l'entrée : comparaison entre mesure et simulations d'une composante de basse énergie.

Caractéristiques du faisceau	Parcours dans l'eau à 90% (mm)	Dose relative estimée à l'entrée
Mesure	130,4	33%
134,7±1,834 MeV	129,2	27%
134,7±1,834 MeV + basse composante: 6%	129,4	30,3%
134,7±1,834 MeV + basse composante: 8%	129,3	32%
135,2±1,834 MeV + basse composante: 8%	130,2	32%

La dernière ligne du tableau 7 montre que si on procède à un réajustement de l'énergie moyenne de la distribution gaussienne, arbitraire, et en ajoutant une composante de basse énergie à la source de proton simulée, alors on arrive à mieux simuler du parcours des protons et de la dose relative à l'entrée.

### Dose déposée dans l'eau à 134.7 MeV

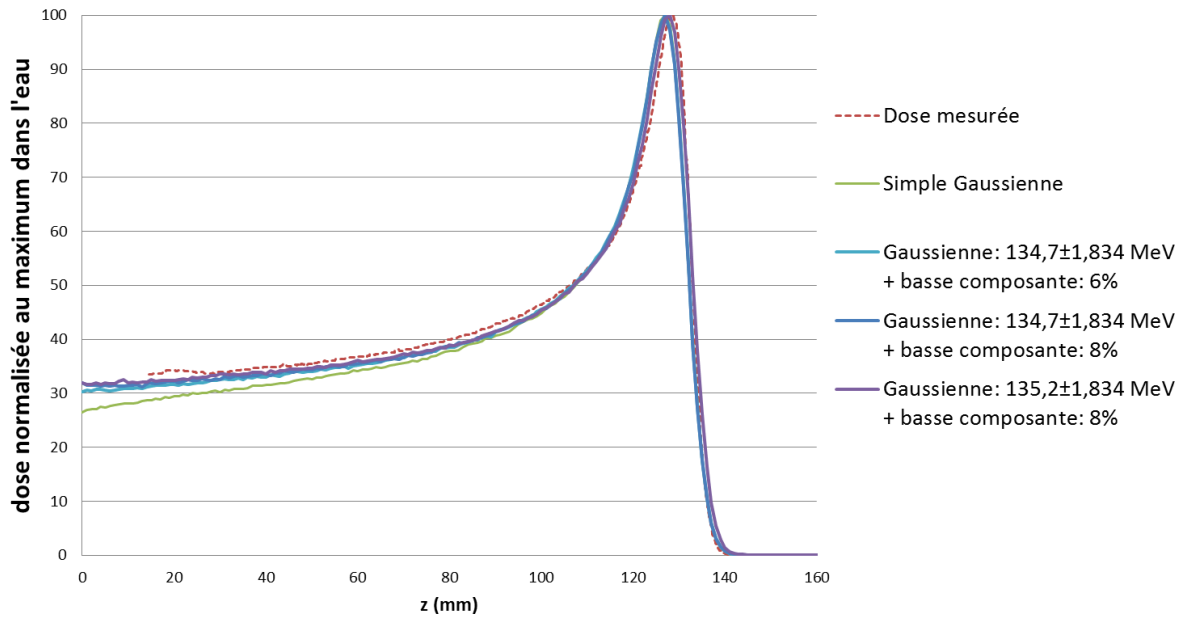


Figure 38 : La comparaison du dépôt de dose simulée et mesurée dans l'eau (%) avec une composante basse énergie.

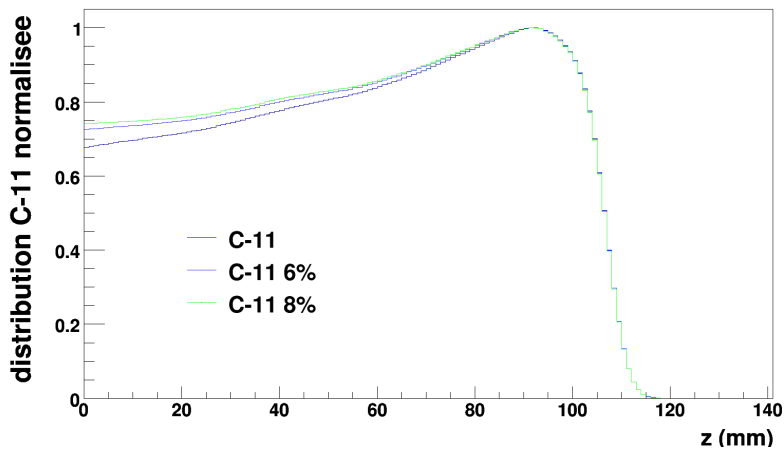
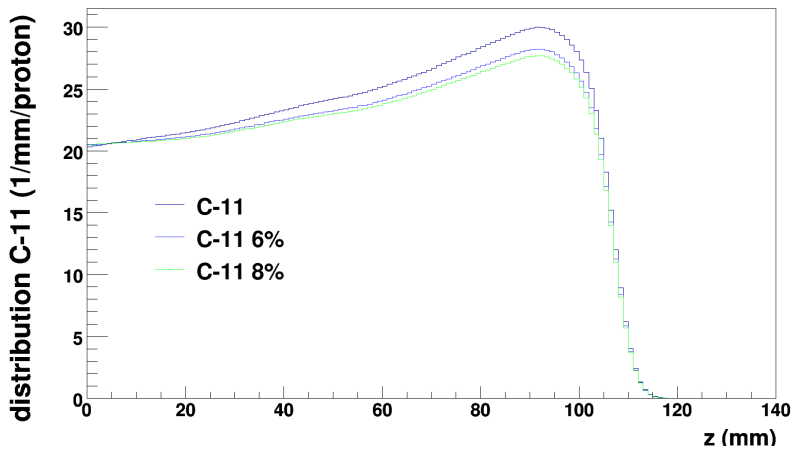


Figure 39 : Le profil non normalisé et normalisé des <sup>11</sup>C dans du PMMA à 134,7 MeV.

L'intensité du profil de <sup>11</sup>C est modifiée, il en résulte que les profils normalisés sont affectés

(figure 39). L'écart entre taux de production à l'entrée et au maximum est réduit en simulant des protons de faibles énergies. Les protons de basse énergie ne sont pas éliminés avant d'entrer dans la cible. Le collimateur n'enlève que les protons ayant une direction non alignée en profondeur. Le pourcentage des protons de basse énergie à introduire dépend des éléments de la ligne et de l'énergie du faisceau. L'incertitude sur la dose simulée est proche de 3% sur l'ensemble des configurations simulées.

Ces résultats permettent de comprendre l'influence des paramètres de faisceau sur la distribution des émetteurs de positons. La présence de protons de basses énergies et leur proportion dans le faisceau utile sur la distribution des émetteurs de positons.

Conclusion de l'étude d'une composante de basse énergie dans la source de protons sur la distribution des émetteurs de positons :

- Le moment des particules influe sur le parcours des protons
- Une composante basse énergie permet de mieux modéliser la dose et distribution des émetteurs de positons normalisées à l'entrée.

### *c) L'impact de l'introduction du moment des protons dans la modélisation du faisceau : la méthode*

Une loi-cosinus a été utilisée pour tenir compte de la distribution angulaire des protons à l'entrée de la cible irradiée. Différentes ouvertures angulaires ont été simulées avec une même dispersion gaussienne sur l'énergie des protons ( $116.25 \pm 1.834$  MeV) ; 0 (i.e. pas d'ouverture angulaire), 3, 6, 9, 50 et 100 mrad. Les faibles ouvertures angulaires sont représentatives des faisceaux cliniques, tandis que les valeurs extrêmes ont pour objectif de tester le comportement de la distribution aux limites.

La configuration suivante a été simulée pour  $10^6$  protons dans du PMMA formant un faisceau circulaire de 1 cm.

On analyse, à partir des profils en profondeur, le parcours des protons simulés dans du PMMA. Des profils transaxiaux de la dose déposée sont tracés pour les différentes ouvertures angulaires. On étudie à partir des profils en profondeur de  $^{11}\text{C}$  l'impact du moment sur la distribution des émetteurs de positons.

### *d) L'impact de l'introduction du moment des protons dans la modélisation du faisceau : les résultats*

La figure 40 compare le dépôt de dose pour différents angles d'ouvertures maximales du faisceau. On observe que l'allure générale du pic de Bragg n'est pas modifiée. L'angle

maximal d'ouverture influe sur la distribution énergétique des protons en profondeur, puisque le parcours varie de 0,3 mm lorsque la dispersion angulaire passe de 0 à 100 mrad (tableau 8). Le parcours des protons est mesuré selon la profondeur de la cible d'irradiation.

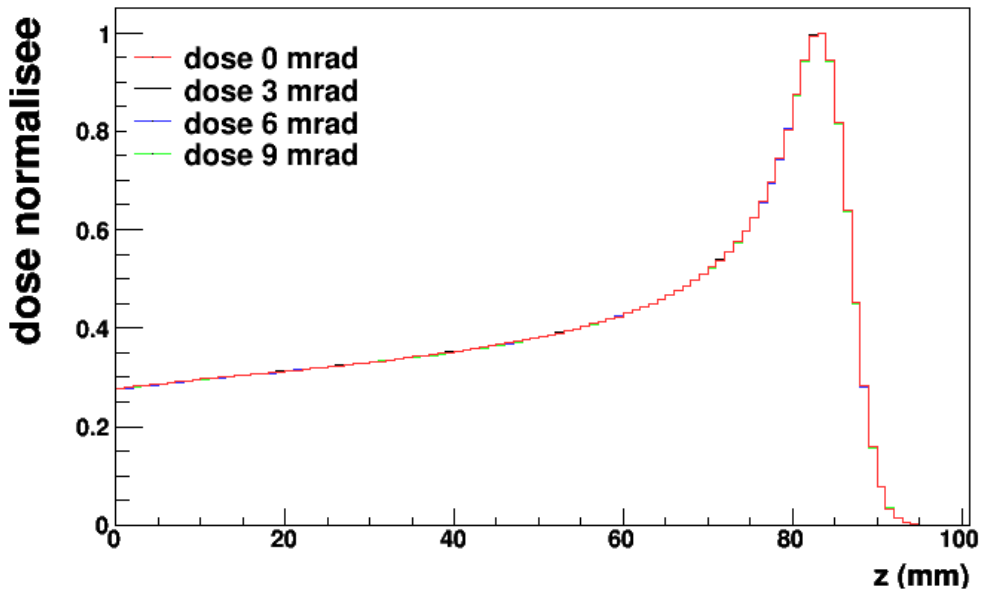


Figure 40 : Le dépôt de dose normalisé dans un cylindre de PMMA irradié par un faisceau de protons de distribution énergétique  $116.25 \pm 1.834$  MeV dont la dispersion angulaire est modélisée par une loi cosinus de 0, 3, 6 et 9 mrad.

Les figure 41 et figure 42 présente le profil latéral intégré sur la profondeur du faisceau de la formation de  $^{11}\text{C}$  et de la dose déposée. La largeur à mi-hauteur du profil de dose en profondeur est de 2,7 cm pour les ouvertures angulaires inférieures à 9 mrad. Cette valeur est cohérente avec les résultats présentés par la figure 13.

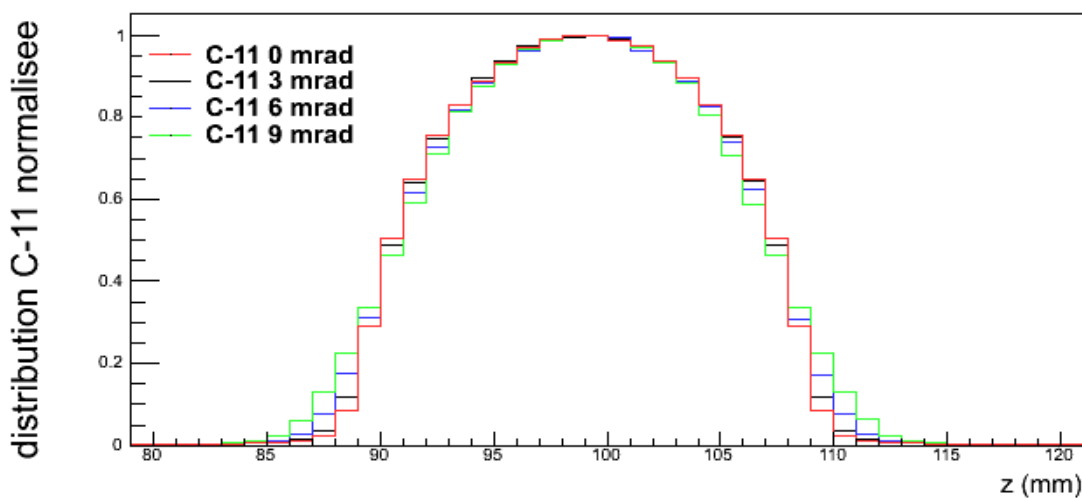


Figure 41: Les profils latéraux normalisés de C-11 pour 4 dispersions angulaires différentes produits dans un cylindre de PMMA irradié par un faisceau de protons.

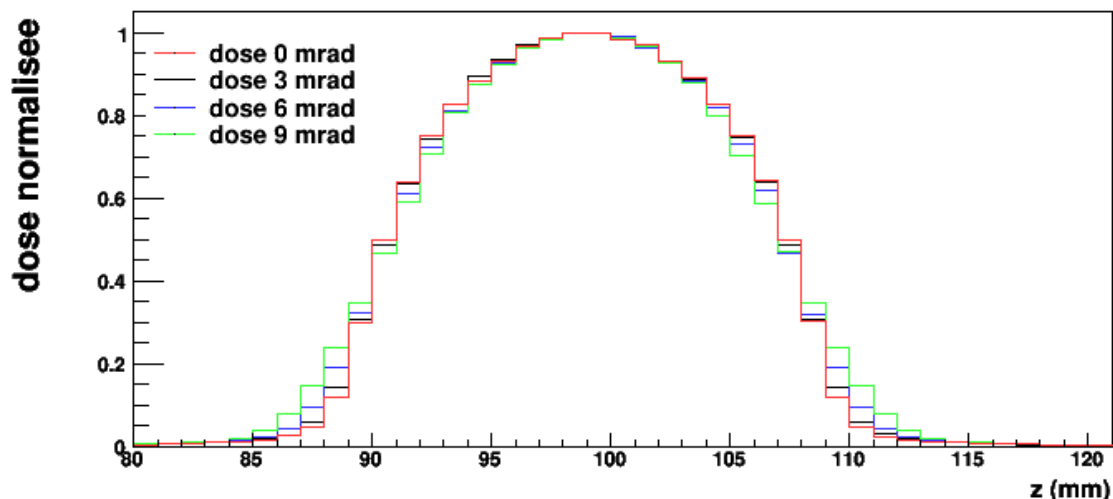


Figure 42: Les profils latéraux de dose normalisée pour 4 dispersions angulaires différentes produits dans un cylindre de PMMA irradié par un faisceau de protons.

La figure 43 présente le profil en profondeur de la distribution de  $^{11}\text{C}$  normalisée. On observe que la quantité de  $^{11}\text{C}$  formée à l'entrée du faisceau ne dépend pas de l'ouverture angulaire.

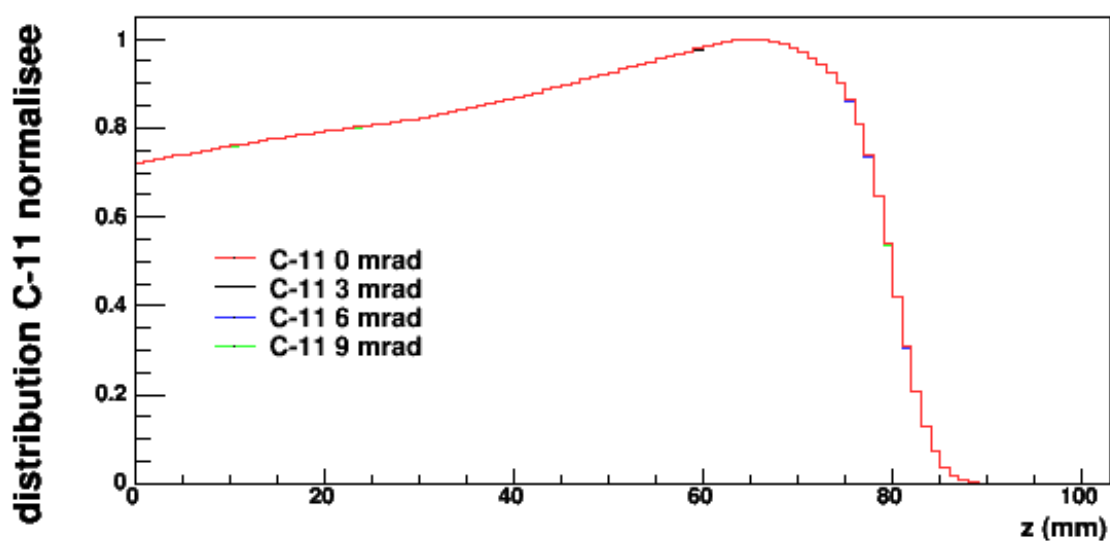


Figure 43: Les profils de C-11 normalisés en profondeur pour 4 dispersions angulaires différentes.

D'après le tableau 8, plus l'angle d'ouverture est grand, plus la projection du trajet des protons est réduite par rapport à une direction unidirectionnelle. La figure 44 explique le principe de projection du parcours le long de la cible lorsqu'une ouverture angulaire est simulée et ainsi permet de comprendre pourquoi le parcours des protons est une fonction décroissante de l'angle d'ouverture.

L'incertitude moyenne de chacune des simulations est donnée dans le tableau 8. On remarque que pour une large dispersion angulaire, un plus grand nombre de protons simulés serait nécessaire pour discuter quantitativement de la dose déposée et ainsi améliorer la qualité de la simulation.

Tableau 8 : Les parcours des protons en fonction de la distribution angulaire simulée.

Angle maximal (mrad)	Parcours à 90% (mm)	Incertitude sur la dose déposée (%)
0	81,4	2
3	81,4	3
6	81,4	3
9	81,4	3
50	81,3	6
100	81,1	11

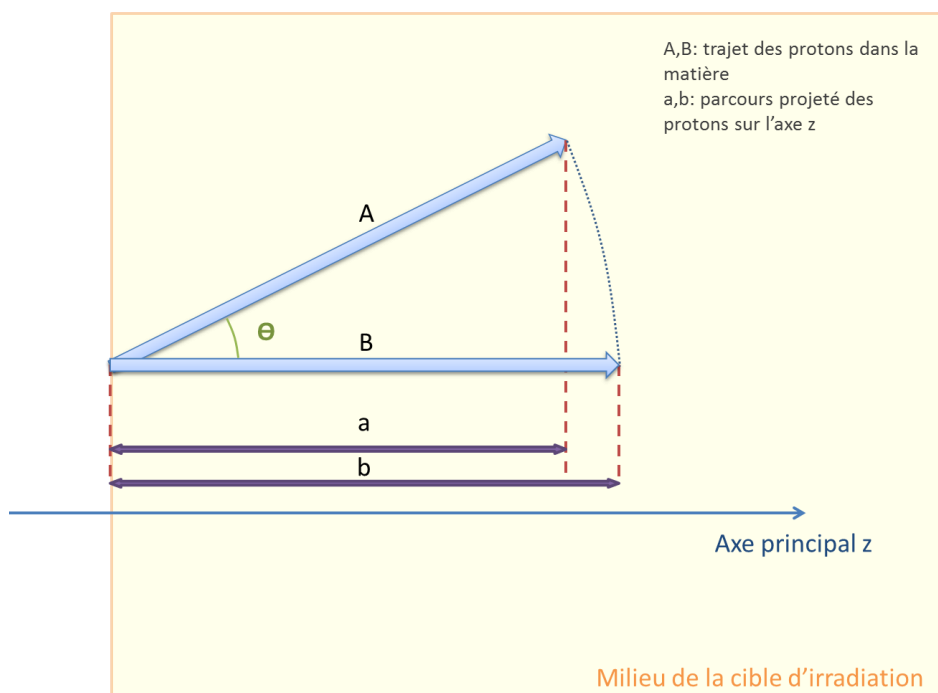


Figure 44 : Le principe de mesure du parcours des protons dans la cible d'irradiation.

Conclusion de l'étude de l'influence du moment des protons sur la distribution des émetteurs de positons :

- L'ajout d'une distribution angulaire par une loi-cosinus ne permet pas d'améliorer l'intensité du dépôt de dose et de la production des émetteurs de positons à l'entrée.
- Le moment impacte sur la mesure du parcours des protons.

Bien qu'on cherche à modéliser le faisceau de protons le plus précisément possible, ce résultat permet de négliger la modélisation de la distribution angulaire dans le cadre de la vérification du parcours des protons à l'aide de la modélisation de l'activité  $\beta^+$  induite en protonthérapie.

## B. Deux modélisations de la production des émetteurs de positons



L'objectif de ce travail était de choisir parmi les modèles hadroniques disponibles, celui qui permet de reproduire le plus fidèlement possible la distribution des émetteurs de positons ainsi que le dépôt de dose associée aux mesures expérimentales. On vérifie donc l'allure de la distribution des émetteurs de positons ainsi que leur taux de production, i.e. le rapport, exprimé en %, entre le nombre d'émetteurs formés et le nombre de protons simulés. Ce travail montre l'intérêt de l'utilisation de sections efficaces pour modéliser la distribution des émetteurs de positons en l'état des développements des outils de simulation.

## 1. *La composition de la cible d'irradiation*

La cible est du polyméthacrylate de méthyle (PMMA). Le corps humain est principalement composé d'oxygène, carbone et hydrogène. La fraction massique de l'oxygène et du carbone est respectivement de 65% et 18% dans le corps humain. Le PMMA est un milieu d'intérêt car il est lui aussi riche en carbone et oxygène :  $C_5H_8O_2$ . Le PMMA a l'avantage d'être un milieu solide ce qui simplifie la manipulation du fantôme ainsi que son transport. Le milieu choisi est un milieu homogène. Le tableau 9 reprend la composition exacte du PMMA d'après la base de données NIST (National Institute of Standards and Technology).

Tableau 9 : La fraction massique du PMMA  $C_5H_8O_2$ .

Eléments	Fraction massique
C	0,599848
O	0,319614
H	0,080538

La composition du PMMA est riche en atomes de  $^{12}C$  et  $^{16}O$ , qui conduisent à la formation d'une quantité importante de  $^{11}C$  lors des irradiations.

## 2. *Le choix de la cascade binaire : un modèle de réaction*

La distribution des émetteurs de positons produits lors des irradiations par protons et ions carbone dans du PMMA a été évaluée à l'aide de GEANT4 8.0. (Pshenichnov *et al.*, 2006). Les taux de productions de  $^{11}C$ ,  $^{15}O$ , et  $^{10}C$  mesurés (Parodi, 2004) et simulés ont été comparés pour des protons incidents sur une cible de PMMA à 110, 140 et 175 MeV. Cette dernière démontre l'apport de GEANT4 en terme de modélisation des phénomènes physiques liés au contrôle de l'hadronthérapie ; c'est-à-dire une modélisation du dépôt de dose et la formation de particule secondaire dont les émetteurs de positons.

On a testé les modèles dits « hadronique » disponibles dans la distribution GEANT4. Ces

modèles sont décrits dans le manuel de physique de GEANT4<sup>22</sup>. Par ces modèles, trois modèles sont susceptibles de modéliser avec précisions les interactions des protons conduisant à la formation des émetteurs de positons : la cascade binaire, le modèle de Bertini, et le modèle PreCompound. Les modèles de physique proposés par (Pshenichnov *et al.*, 2006) pour la production d'émetteurs  $\beta^+$  sont présentés dans le tableau 10. Le modèle de cascade binaire a été décrit dans la partie IV.B.2.c)(ii) et la relation de Bethe et Bloch a été détaillée dans la partie III.A.1.

Dans cette partie, chacune des simulations ont été réalisées avec 20 millions de protons, en a résulté une incertitude proche de 3% pour la dose déposée.

**Tableau 10 : Les modèles de physique et gamme d'énergie recommandés par (Pshenichnov *et al.*, 2006).**

Particules	Gamme d'énergie	Modèles ou phénomènes
Protons	Toutes	Bethe Bloch
	0-20 MeV >80 MeV	Diffusion inélastique : PreCompound Cascade Binaire
	Toutes	Diffusion élastique : G4HadronElastic
Neutrons	0-20 MeV >20MeV	Diffusion élastique : NeutronHPElastic G4HadronElastic
	0-20 MeV >80 MeV	Diffusion inélastique : PreCompound Cascade Binaire
Electrons/Positons	Toutes	Bremsstrahlung
		Annihilation
Photons	Toutes	Toutes
		Effet photoélectrique
		Production de paires

La figure 45 présente les distributions des émetteurs de positons obtenue par (Pshenichnov *et al.*, 2006) en simulant une irradiation dans du PMMA par des protons de 110 MeV.

<sup>22</sup> <http://geant4.cern.ch/G4UsersDocuments/UsersGuides/PhysicsReferenceManual/html/node69.html>

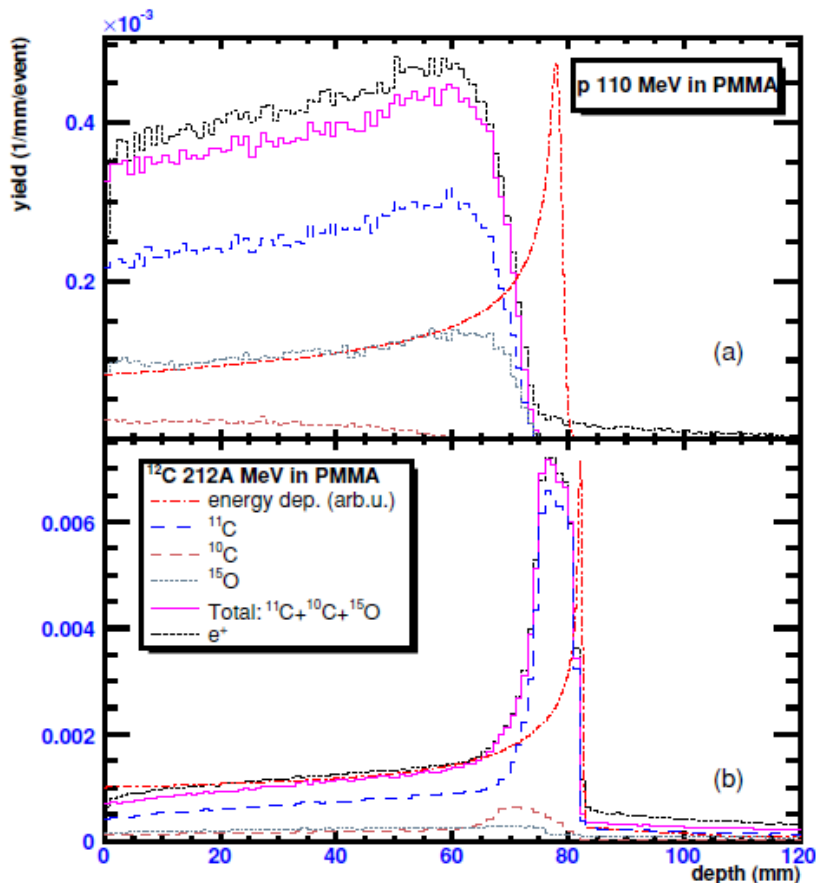


Figure 45 : La formation des émetteurs de positons dans une cible de PMMA irradiée par un faisceau de protons de 110 MeV et  $^{12}\text{C}$  de 212 MeV/u (Pshenichnov *et al.*, 2006).

Tableau 11 : La sélection de la physique des protons dans GEANT4.

	Gamme d'énergie	Modèles
Protons	Toutes	G4EmStandardPhysics_option3
		Diffusion inélastique : Cascade Binaire sans utilisation interne du modèle PreCompound
		Diffusion élastique : G4HadronElastic

Les premiers modèles de physique ont été testés avec la version de GEANT4 9.2 (patch 2). Le tableau 11 synthétise les modèles internes que j'ai choisis et utilisés pour produire la distribution des émetteurs de positons. La cascade binaire a été modifiée pour reproduire les résultats obtenus dans la littérature (Pshenichnov *et al.*, 2006). La liste de physique « G4EmStandardPhysics\_option3 » décrit de manière précise l'ensemble de la physique électromagnétique nécessaire à la simulation du dépôt de dose des protons (Jarlskog and Paganetti, 2008).

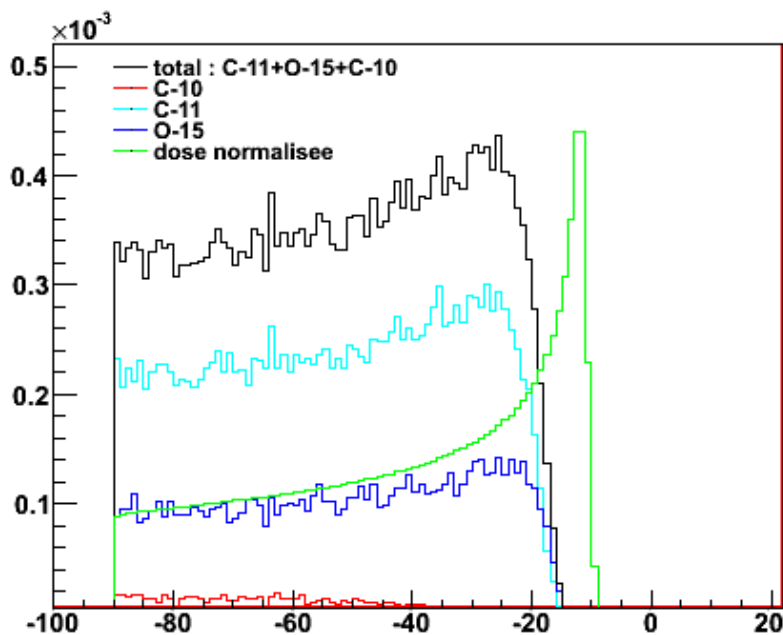
Le tableau 12 compare les taux de production obtenus à l'aide de GEANT4 (9.4 et 8.0), et ceux estimés expérimentalement (Pshenichnov *et al.*, 2006). Les taux de production que j'ai

obtenus dans des conditions identiques sont proches et cohérents avec ceux qu'a publiés Pshenichnov.

**Tableau 12 : La comparaison des taux de production de  $^{11}\text{C}$ ,  $^{10}\text{C}$  et  $^{15}\text{O}$  par proton incident (%) simulés et mesurés.**

Eléments	Taux de production avec GEANT4 8.0	Taux de production avec GEANT4 9.4	Taux de production expérimental
$^{11}\text{C}$	1.71	1.83	$2.2 \pm 0.3$
$^{10}\text{C}$	0.07	0.11	$0.09 \pm 0.03$
$^{15}\text{O}$	0.78	0.80	$0.80 \pm 0.15$

La figure 46 reproduit la distribution des émetteurs de positons obtenus par irradiation d'un cylindre de PMMA par des protons de 110 MeV. Les distributions obtenues sont proches de celles de la figure 45.



**Figure 46 : La simulation de la production des émetteurs de positons obtenus par irradiation d'un cylindre de PMMA par des protons de 110 MeV avec GEANT4 9.2.**

La figure 47 montre la production de  $^{11}\text{C}$  à 90 MeV dans du PMMA avec la version 9.4 avec la cascade binaire distribuée par le code GEANT4. La figure 48 montre une sous-estimation de la production, représentée par la zone bleue, est particulièrement importante lorsque l'énergie des protons est inférieure à 110 MeV. Cette sous-estimation est due à un changement de modèle proposé à l'intérieur de la cascade binaire. Le modèle de cascade binaire a été modifié pour corriger le gap présent dans les distributions des émetteurs de

positons simulés.

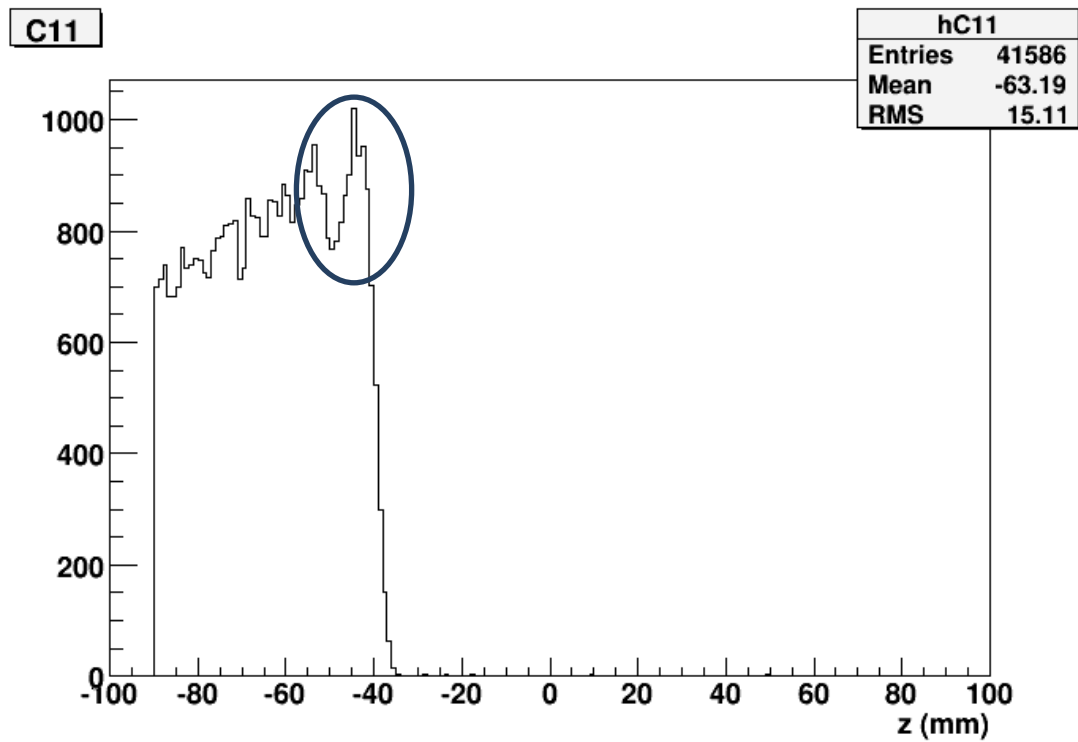


Figure 47 : Le nombre de  $^{11}\text{C}$  produit en fonction de la profondeur atteinte dans la cible avec la version 9.4 beta à 90 MeV sans modification de cascade binaire pour 2 millions de protons incidents.

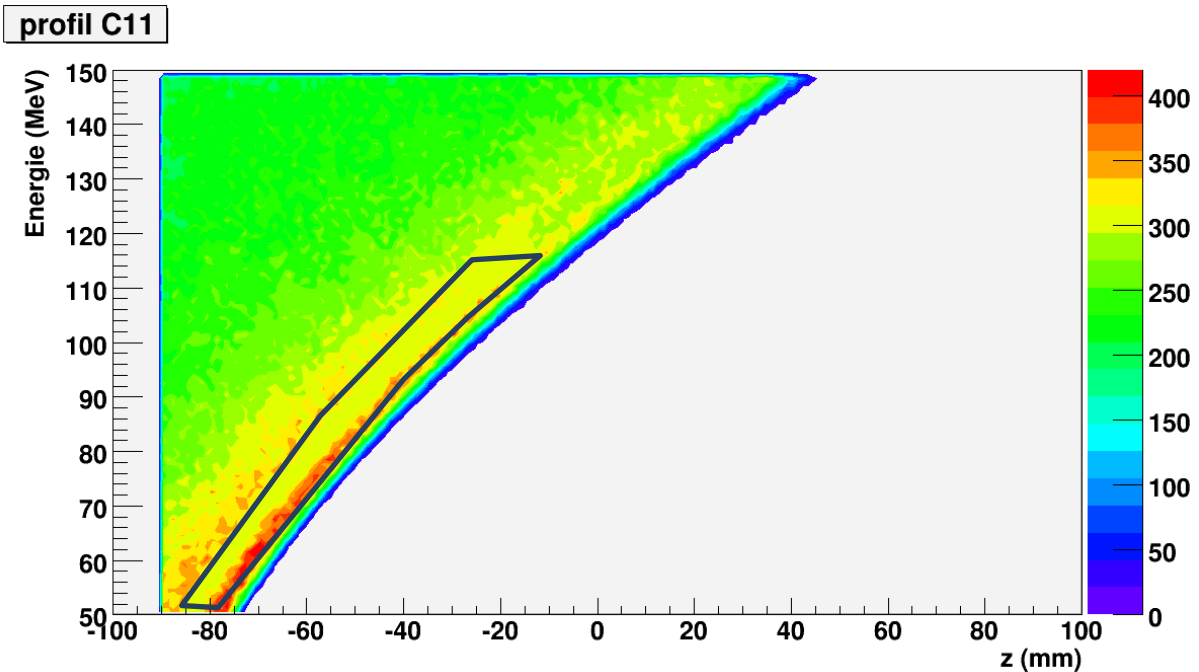


Figure 48 : Les intensités des profils de productions de  $^{11}\text{C}$  de 50 à 150 MeV sans modification du modèle de cascade binaire. L'échelle de couleur correspond au nombre de  $^{11}\text{C}$  formés pour 10 millions de protons simulés par pas 1 MeV entre 50 et 150 MeV.

Au fil des évolutions de version de GEANT4, les modèles hadroniques ont été modifiés. Très généralement, une nouvelle de version de GEANT4 est mise à disposition chaque année par la collaboration. La figure 49 montre l'écart de production du  $^{11}\text{C}$  obtenu entre les 2 versions de GEANT4 9.2 et 9.4, la dose reste inchangée.

La formation des  $^{11}\text{C}$  se fait jusqu'à une énergie de seuil proche de 20 MeV. Les protons ayant atteint cette énergie ont un parcours équivalent à 4 mm dans du PMMA, d'après des simulations du dépôt de dose avec GEANT4 et avec SRIM<sup>23</sup>. Lorsqu'on regarde la position de la chute d'activité et la fin du dépôt de dose entre les 2 versions de la plateforme de simulation, on constate que seule la version 9.4 a un écart entre les courbes d'activité et de dose proche de 5 mm. Par conséquent, la version précédente de l'outil de simulation 9.2 sous-estimait la distribution des positions en profondeur.

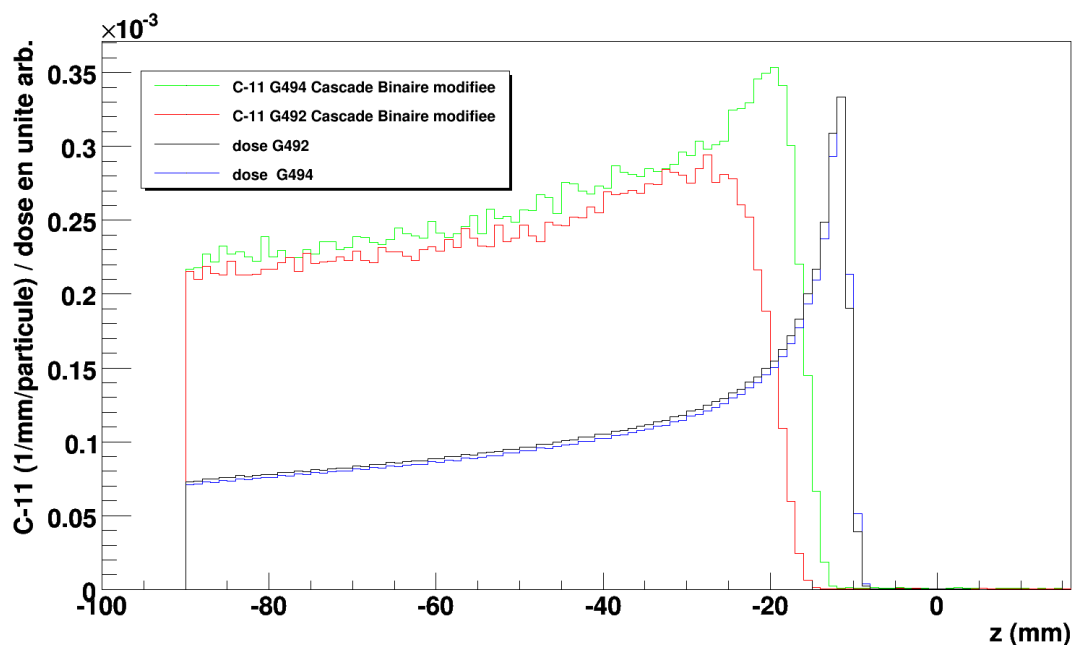


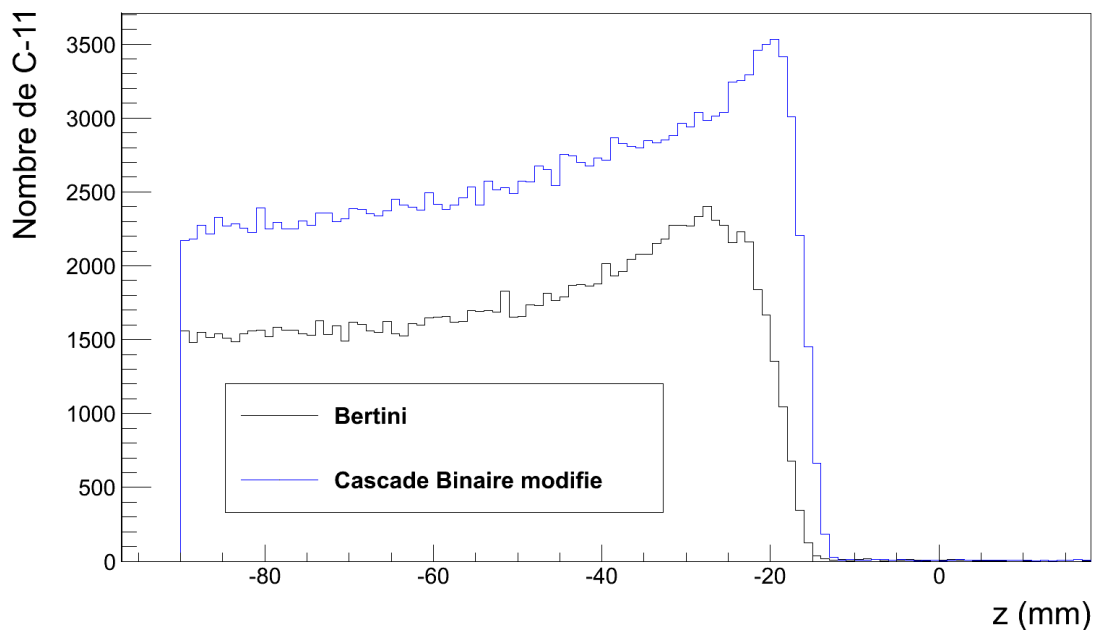
Figure 49 : Les distributions de  $^{11}\text{C}$  et de dépôt de dose à 110 MeV avec les versions 9.2 et 9.4 de GEANT4.

La figure 50 montre la production du  $^{11}\text{C}$  dans du PMMA à 110 MeV à partir de 2 modèles différents proposés dans GEANT4 9.4 : le modèle Bertini et la cascade binaire qui a été modifiée. Les résultats ont été obtenus à partir de simulations de 10 millions de protons. Le tableau 13 synthétise les taux de production des émetteurs de positons. On observe que le modèle de Bertini sous-estime les taux de production pour la formation des principaux émetteurs de positons tels que le  $^{11}\text{C}$  (tableau 13).

<sup>23</sup> <http://www.srim.org/>

**Tableau 13 : Les taux de production des émetteurs de positons dans une cible de PMMA à 110 MeV : modèle de Bertini avec la version 9.4 de GEANT4 et mesure.**

Eléments	Taux de production expérimental (Parodi, 2004)	Taux de production avec le modèle de Bertini
$^{11}\text{C}$	$2.2 \pm 0.3$	1.28
$^{10}\text{C}$	$0.09 \pm 0.03$	0.11
$^{15}\text{O}$	$0.80 \pm 0.15$	0.52



**Figure 50 : La production de  $^{11}\text{C}$  dans du PMMA à 110 MeV : modèle de Bertini et cascade binaire modifiée avec la version 9.4 de GEANT4 à partir de simulations de 10 millions de protons.**

Synthèse des résultats obtenus par des modèles internes de GEANT4 :

- Le modèle de Bertini sous-estime la production des émetteurs de positons.
- Le modèle de Cascade binaire modifiée permet d'obtenir des taux de production proche de ceux mesurés.
- L'évolution des modèles proposés entre les versions 9.2 et 9.4 sont en meilleure adéquation en terme de seuil de réaction nucléaire.
- Une amélioration des modèles internes est encore nécessaire.

### 3. La production des émetteurs de positons par des sections efficaces

Le calcul de la production des émetteurs de positons à l'aide de sections efficaces expérimentales a été mis en place dans l'outil GATE. On a intégré les sections efficaces recommandés par (Espana *et al.*, 2011) pour la production de  $^{11}\text{C}$  et  $^{15}\text{O}$ . Les sections efficaces ont été présentés dans la partie IV.B.2.c)(i).

L'algorithme de calcul qui a été introduit dans GATE est décrit par le tableau 14.

**Tableau 14 : L'algorithme de calcul de la formation des émetteurs de positons intégré dans l'outil GATE.**

$E_{\text{seuil}}$  : énergie de seuil des réactions de formation des émetteurs de positons.

$E_p$  : énergie des protons à chaque pas de calcul.

$E_{\text{moy}}$  : énergie moyenne des protons dans un voxel de l'image de la distribution des émetteurs de positons.

Pour une taille de matrice 3D donnée, on calcule la production des émetteurs de positons à chaque proton simulé. A chaque pas de calcul :

- L'énergie moyenne est évaluée à partir de l'énergie cinétique à chaque interaction avec la condition  $E_p > E_{\text{seuil}}$ .
- Une énergie moyenne  $E_{\text{moy}}$  est calculée, pour chaque voxel (couple x,y,z donnée), à la fin de vie de chaque proton simulé.

Ainsi lorsqu'un proton a fini d'interagir dans la cible ou sort de la cible, on calcule à partir de l'équation (9) et de l' $E_{\text{moy}}$  nombre de radioéléments formé pour chacune des sections efficaces d'intérêts et des voxels de la distribution des émetteurs de positons.

La figure 51 compare la formation du  $^{11}\text{C}$  pour une irradiation d'énergie moyenne de 134,7 MeV. Les conditions expérimentales seront décrites dans la partie VI.A.3. On constate qu'actuellement les sections efficaces reproduisent mieux en profondeur la distribution de l'activité. En effet, on observe que les pics d'activité mesuré en TEP et simulé avec le modèle de cascade binaire sont distants de 3 mm. Les simulations seront donc par la suite faites avec l'outil GATE et la librairie de sections efficaces. En effet, les modèles internes des outils de simulation ne convergent pas encore, tandis que les sections efficaces ont déjà été utilisées dans la simulation de l'activité  $\beta^+$  chez des patients et permettent une comparaison des outils de simulation MC (Seravalli *et al.*, 2012).



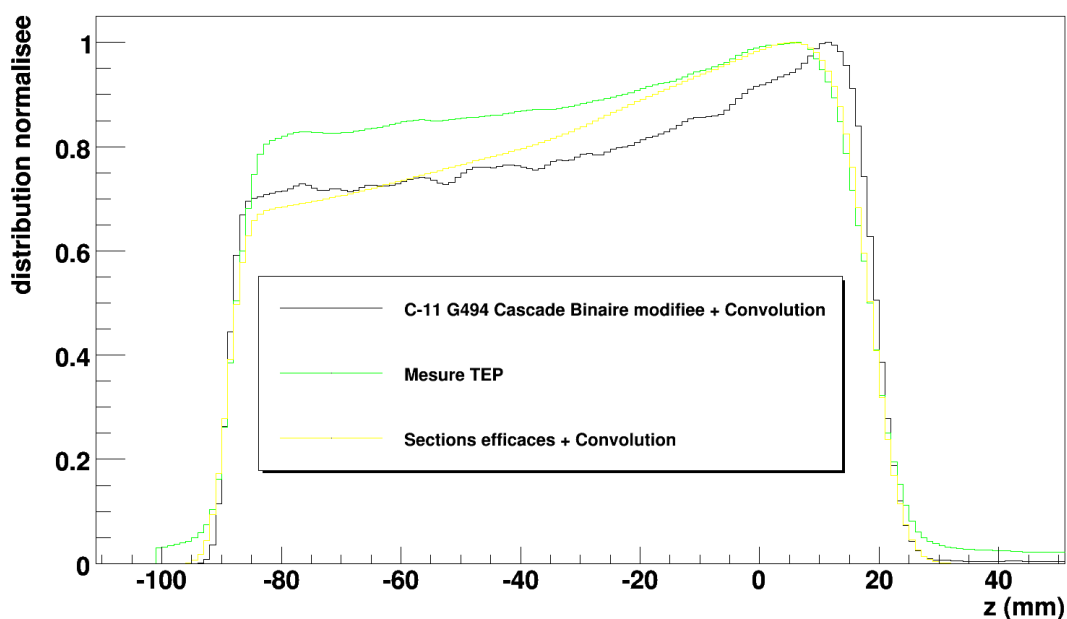


Figure 51 : La comparaison entre activités mesurée et simulées (section efficace et modèle interne) pour un faisceau de protons de 134,7 MeV. Les distributions simulées ont été convoluées par une fonction Gaussienne pour modéliser l'acquisition par la caméra TEP.

## C. Deux approches pour la modélisation de l'acquisition TEP

Dans cette partie, on présente deux techniques de modélisation de l'acquisition TEP. La première technique de modélisation simplifiée a été utilisée pour le contrôle de la protonthérapie sur des fantômes et des patients (Knopf *et al.*, 2008; Knopf *et al.*, 2009; Parodi *et al.*, 2007a). Une seconde technique de modélisation est une simulation MC de l'acquisition TEP. Elle consiste à simuler de manière précise chacune des interactions physiques de la désintégration des émetteurs de positons à leur détection par la caméra TEP. Nous avons comparé ces deux techniques.

### 1. Une modélisation simplifiée de l'acquisition TEP

La résolution spatiale de la caméra TEP à 10 cm du centre du champ de vue a été mesurée et est proche de 5,5 mm. L'acquisition par la caméra TEP ainsi que la reconstruction de l'activité ont été approximées par une convolution 3D de la distribution des émetteurs de positons par une gaussienne de 5,5 mm de largeur à mi-hauteur. Cette convolution est considérée comme étant la fonction de réponse de la caméra TEP (voir schéma de principe : figure 52).

## Modélisation de l'acquisition par la caméra TEP

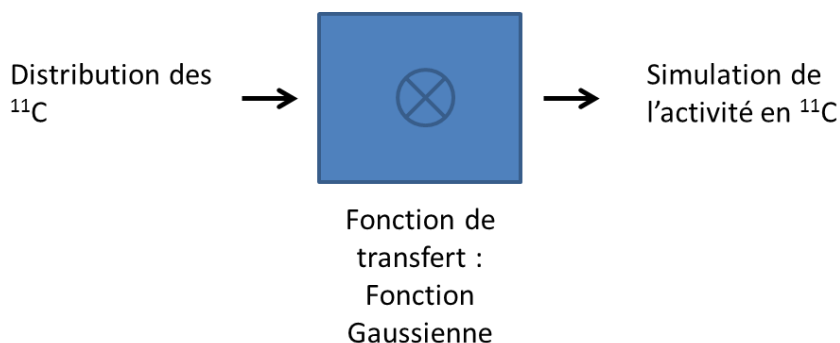


Figure 52 : Le principe de la modélisation simplifiée de l'acquisition TEP.

Dans cette modélisation simplifiée, la distribution des  $^{11}\text{C}$  obtenue après la simulation des interactions des particules est donc convoluée par une fonction gaussienne de 5,5 mm de largeur à mi-hauteur.

La figure 53 montre la distribution des émetteurs de positons convoluée par des fonctions gaussiennes dont la largeur à mi-hauteur varie de 4,5 à 6 mm par pas de 0,5 mm. Le tableau 15 synthétise les largeurs à 20 et 50% de l'activité obtenue pour les différentes convolutions. La largeur à 50% de l'activité varie de 0,5 mm, tandis que la largeur à 20% varie de 0,7 mm. La largeur à 20% est donc plus sensible aux variations de la convolution par une fonction gaussienne.

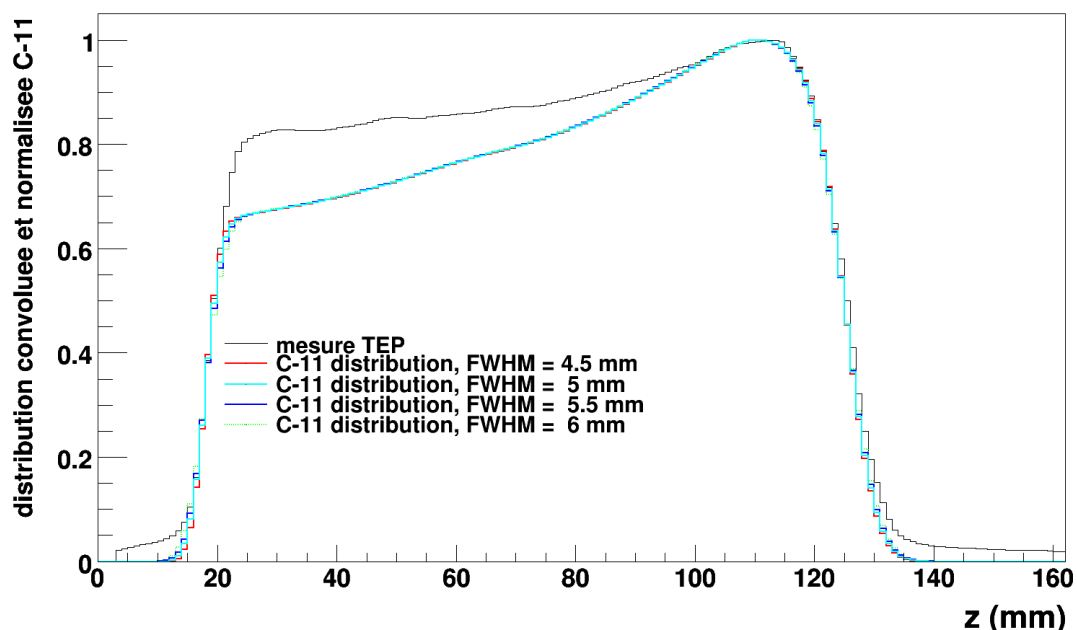


Figure 53 : L'effet de la convolution sur le profil d'activité par une fonction gaussienne pour différentes largeurs à mi-hauteur.

**Tableau 15 : Les largeurs à 20% et 50% de l'activité simulée par une modélisation simplifiée de l'acquisition TEP avec une fonction gaussienne de largeur à mi-hauteur comprise entre 4,5 et 6 mm.**

Largeur des fonctions gaussiennes (mm)	Largeur à 20% de l'activité (mm)	Largeur à 50% de l'activité (mm)
4,5	111,4	105,6
5	111,6	105,4
5,5	111,8	105,3
6	112,1	105,1

La modélisation de l'acquisition TEP par une convolution est une technique peu sensible aux paramètres de la fonction gaussienne. La résolution en TEP varie selon la position dans le champ de vue du tomographe et varie entre 4 mm et 5,5 mm selon le choix de l'algorithme de reconstruction des images TEP et la position au sein du champ du tomographe d'après nos mesures expérimentales. Si la largeur à mi-hauteur de la fonction gaussienne varie entre ces valeurs, la largeur des profils varie de 0,5 mm. L'impact d'une modélisation gaussienne approximative est faible dans ce cas.

## *2. La simulation Monte-Carlo de l'acquisition TEP*

Lors de la simulation MC de l'acquisition TEP, on simule les désintégrations radioactives des émetteurs de positons, formés lors des interactions entre protons et matière. La distribution d'émetteurs de positons est centrée au milieu du champ de vue de la caméra. A chaque désintégration des atomes de  $^{11}\text{C}$ , des positons sont émis et s'annihilent. On simule donc la désintégration et la production des photons d'annihilation. Puis, la détection des photons d'annihilation dans les cristaux de la caméra TEP sont simulés. Cette partie décrit la méthode de validation de la simulation MC de l'acquisition TEP ainsi que les résultats de cette validation.

### *a) La modélisation de la caméra TEP*

Les acquisitions TEP ont été réalisées à l'aide la caméra Biograph 6 TrueV PET/CT (Siemens, Knoxville, TN, USA). La simulation MC de la caméra s'est faite en introduisant la géométrie de la caméra sous GATE. Les principales caractéristiques de la caméra TEP utilisée sont récapitulées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Les principales caractéristiques de la caméra TEP Biograph 6 True V PET/CT.

Nombre de couronnes	4
Composition du bloc de détecteur	13X13
Taille du cristal (LSO)	4 x 4 x 20 mm <sup>3</sup>
Taille du champ de vue transaxial	85.6 cm
Taille du champ de vue axial	22.3 cm
Résolution spatiale mesurée à 1 cm du centre du champ de vue	4.3 mm
Dimension de l'image reconstruite (nombre de voxels)	336 x 336 x 148
Dimension du voxel de l'image reconstruite	1.01821 x 1.01821 x 1.5 mm <sup>3</sup>

A partir de la modélisation MC de la caméra que nous avons validée, on procède à la simulation de l'acquisition TEP de la distribution des <sup>11</sup>C. Les simulations des acquisitions TEP incluent la physique des photons afin de simuler leur détection dans les cristaux. Ce paragraphe suivant décrit la modélisation de la caméra et les étapes de validation de la modélisation choisie.

*b) La validation de la simulation Monte-Carlo de la caméra TEP*

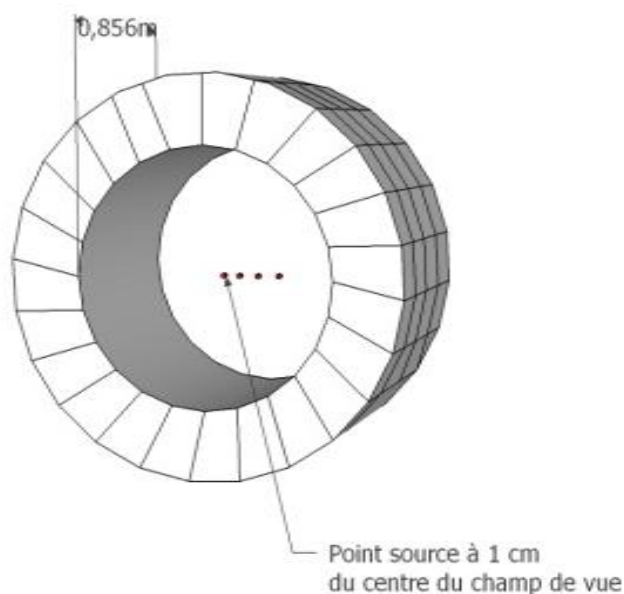
Une validation de l'ensemble des paramètres de la modélisation est nécessaire pour procéder à une simulation précise et fiable de l'acquisition des émetteurs de <sup>11</sup>C formés lors de l'irradiation d'une cible par des protons. La validation de la modélisation de la caméra TEP s'est faite sur deux points précis :

- la résolution spatiale du tomographe
- la sensibilité du tomographe

*(i) Une résolution spatiale expérimentale reproduite par la simulation*

La résolution spatiale de la caméra TEP simulée a été validée en choisissant comme critère l'ajustement de la largeur à mi-hauteur des profils dessinés sur l'image des points sources simulées dans les mêmes conditions de nos mesures expérimentales. La figure 54 schématise le dispositif expérimental de la mesure de la résolution spatiale.

Des mesures de la résolution spatiale ont été faites en différents points du champ de vue de la caméra TEP. Des sources quasi-ponctuelles d'un diamètre de 0.2 mm, remplies d'une solution de <sup>18</sup>F, ont été placées à 1, 5, 10 et 15 cm du centre du champ de vue. Ces mesures sont réalisées en suivant les recommandations NEMA-NU2-2001 (Daube-Witherspoon *et al.*, 2002). L'algorithme de rétroprojection filtrée a été utilisé pour reconstruire les sinogrammes simulés et mesurés.



**Figure 54 : Le principe de la mesure de la résolution spatiale dans le champ de vue de 85,6 cm de la caméra TEP.**

La chaîne de détection des photons d'annihilation du  $^{18}\text{F}$  comprend plusieurs éléments : le cristal, au sein de bloc détecteur, les photomultiplicateurs associés aux blocs de cristaux, l'électronique de positionnement des photons dans les cristaux, l'électronique de mesure de l'énergie ou de discrimination de l'énergie et de mesure du temps. La modélisation de cette chaîne est simplifiée et modélisée analytiquement par l'intermédiaire d'une fonction de réponse du détecteur. La position définitive du photon qui prend en compte toutes les étapes de la détection et de l'analyse des photons est modélisée par une fonction gaussienne-fonction de transfert des modules de détection et d'analyse- dont la largeur à mi-hauteur est ajustée pour que la résolution spatiale obtenue par simulation des points sources se rapproche au mieux des valeurs expérimentales obtenues dans les mêmes conditions (figure 55).

Dans notre cas, nous avons obtenu la reproduction de la résolution spatiale lorsque la modélisation des interactions dans le bloc détecteur à l'aide d'une fonction gaussienne dont la largeur à mi-hauteur est de 3,25 mm.

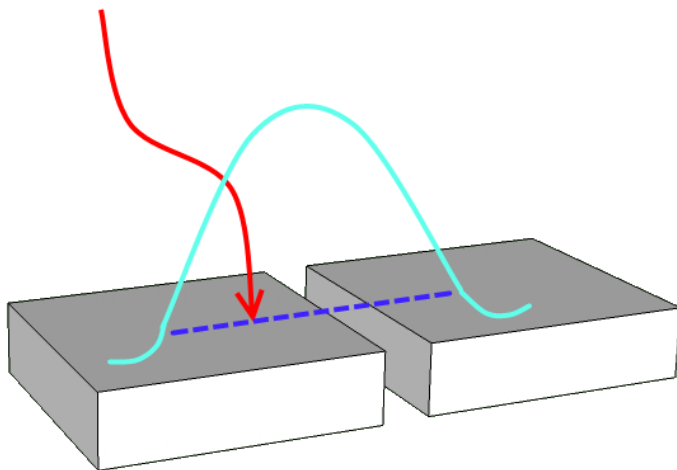


Figure 55 : La convolution par une fonction gaussienne 2D (x et y) de la position de détection du photon : la flèche rouge indique la position initiale du photon, la courbe bleue représente l'étalement de la position de détection modélisé par la fonction gaussienne. La ligne en pointillé représente les positions possibles de la détection finale.

La résolution radiale et résolution tangentielle ont été évaluées pour chacun des points sources. Le principe de la mesure de ces résolutions est illustré par la figure 56

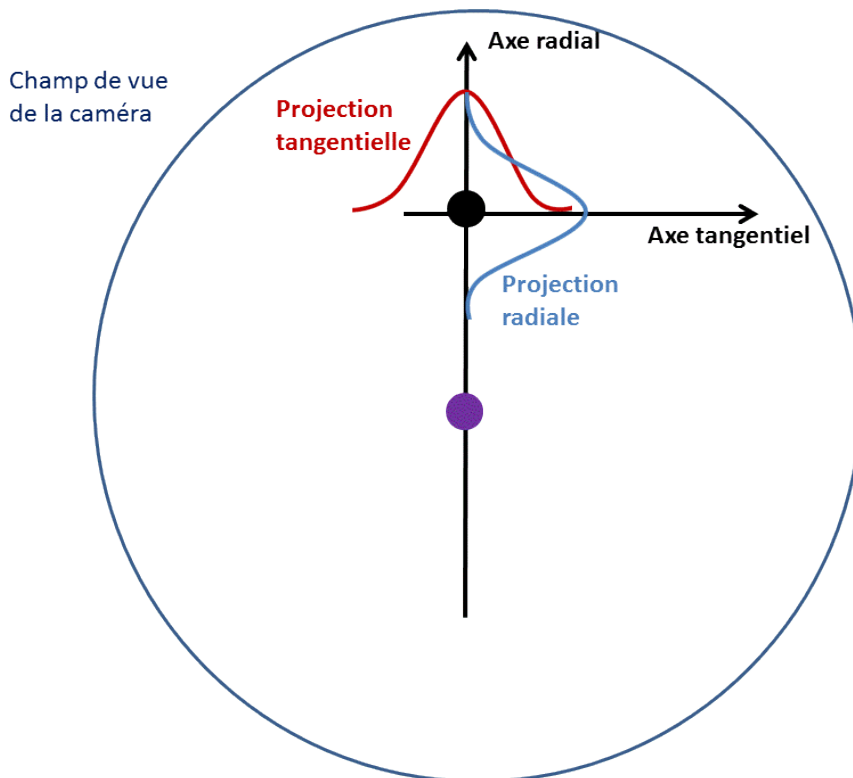


Figure 56 : La mesure de la résolution spatiale par l'évaluation des composantes radiale et tangentielle des points sources. Le point violet désigne le centre de la caméra, et le point noir représente le point source et ses composantes radiale et tangentielle.

La figure 57 synthétise la reproduction de la résolution spatiale radiale à 1 cm du milieu du

champ de vue de la caméra TEP.

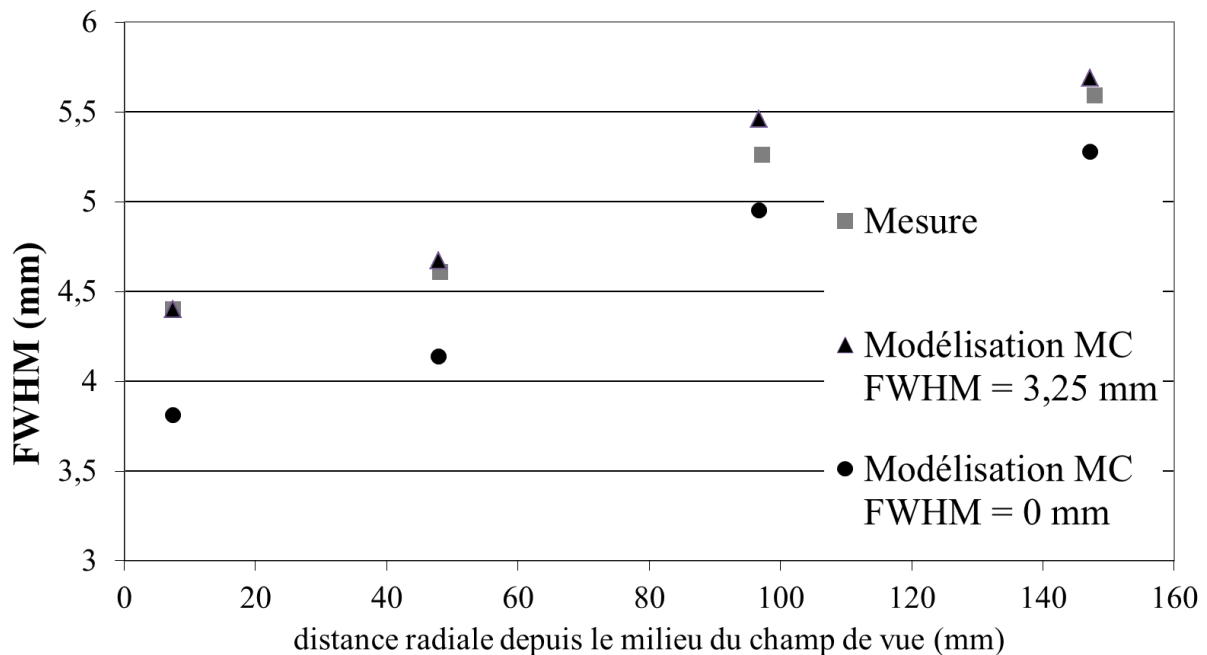


Figure 57 : La reproduction de la résolution spatiale radiale mesurée par simulation de point source au milieu du champ de vue du Biograph.

Une bonne résolution spatiale permet de s'assurer que la largeur des profils d'activité simulés est proche de la réalité.

*(ii) Une sensibilité de la caméra TEP approchée par la simulation*

Les paramètres de la simulation MC de l'acquisition TEP ont été optimisés pour reproduire le taux de coïncidence mesuré lors d'une acquisition de 20 min d'un cylindre de rayon 10 cm et de hauteur 28 cm contenant 44 MBq de  $^{18}\text{F}$ .

L'efficacité de détection des cristaux a été ajustée à 90%, pour reproduire au mieux le nombre de coïncidences vraies à la mesure expérimentale. L'énergie détectée dans les cristaux est réévaluée par une fonction gaussienne comprise entre 12% et 18% par rapport à la valeur de référence de 511 keV. Ces paramètres de simulations sont identiques à une modélisation proposée du Biograph 6 (Gonias *et al.*, 2007). Les sensibilités, mesurées dans les conditions expérimentales et simulées, sont très proches (tableau 17).

Tableau 17 : La comparaison entre sensibilités simulée et mesurée.

	Mesure	Simulation optimisée
Nombre total de coïncidences vraies	$2,7 \cdot 10^8$	$2,9 \cdot 10^8$
Sensibilité cps.Bq <sup>-1</sup>	$5,44 \cdot 10^{-3}$	$5,49 \cdot 10^{-3}$

Le temps mort de la caméra TEP n'a pas été modélisé car les activités mesurées après irradiation sont de l'ordre de un à quelques MBq. Ces valeurs sont bien en deçà des valeurs d'activité pour lesquelles la détection des photons est soumise au temps mort des détecteurs. Les activités mesurées sont supérieures à la radioactivité intrinsèque du LSO (matériau composant les cristaux de la caméra).

La reproduction de la sensibilité permet d'avoir un taux de comptage simulé proche de la mesure.





## VI. L'évaluation de la qualité de la modélisation à l'aide de mesures TEP

### A. La mesure TEP, une mesure de l'activité réelle

#### 1. La procédure d'acquisition

La chaîne de mesure depuis l'irradiation à l'acquisition d'image TEP est résumée par la figure 58.

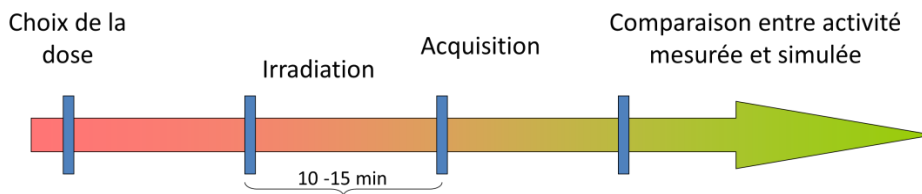


Figure 58 : Les étapes du protocole d'acquisition, de l'irradiation à l'analyse du parcours des protons.

Les acquisitions TEP de l'activité ont duré 30 min. L'image TDM, établie lors de l'acquisition, permet d'ajouter à l'activité une information structurale ou anatomique. Elle est exploitée lors de l'étape de reconstruction pour corriger de l'atténuation des photons à la mesure de la radioactivité  $\beta^+$ .

#### 2. La mesure du dépôt de dose dans l'eau, une mesure de référence

Avant de procéder à une irradiation, on effectue une mesure de la dose déposée par le faisceau dans l'eau. Cette mesure se fait à l'aide d'une chambre d'ionisation. La chambre d'ionisation est constituée d'une enceinte gazeuse, lorsqu'une particule chargée traverse cette dernière des ions et électrons sont formés. Lorsqu'un champ électrique ou différence de potentiel est appliqué entre les électrodes, les électrons et les ions dérivent vers les électrodes et induisent un courant. La mesure du courant formé donne un nombre de charges proportionnel à la dose et donc au nombre de protons incidents.

A l'ICPO, la mesure de dose des protons est faite dans une cuve à eau où la chambre d'ionisation se déplace en profondeur dans la cuve. Cette chambre d'ionisation permet de vérifier l'allure du pic de Bragg ainsi que la mesure du parcours dans l'eau. Cette mesure permet de connaître le nombre de Gy par unité moniteur (UM) du faisceau. Les UM permettent de connaître le flux de particules incidentes (voir équation 12). La formule utilisée est celle du protocole européen de dosimétrie clinique par protons (Code of practice for clinical proton dosimetry, Radiotherapy and Oncology 20, 1991).

$$D_{eau} (Gy \cdot UM^{-1}) = 1.602 \cdot 10^{-10} \cdot \left[ \frac{S}{\rho} \right]_{eau} (MeV \cdot cm^{-2} \cdot g^{-1}) \cdot \frac{N}{a} (protons \cdot UM^{-1} \cdot cm^{-2}) \quad (12)$$

$D_{eau}$  : Dose par unité moniteur mesurée dans la cuve à eau à l'aide de la chambre d'ionisation étalonnée Wellhöfer

$\left[ \frac{S}{\rho} \right]_{eau}$  : Pouvoir de ralentissement des protons (ICRU 49)

$\frac{N}{a}$  : Nombre de protons par unité moniteur sur la surface effective du faisceau à la position de calibration

### 3. Les conditions d'irradiation

Différentes irradiations de cibles homogène et inhomogène ont été réalisées. Les caractéristiques des irradiations (dose, énergie moyenne et parcours dans l'eau) sont synthétisées dans le tableau 18.

Les irradiations en milieu homogène (A et B) ont été faites dans un cylindre de PMMA de diamètre 13 cm et de hauteur 18 cm sur une ancienne ligne de faisceaux du centre de protonthérapie. Une irradiation en milieu inhomogène, C, a été réalisée dans un modèle de tête à partir du nouvel accélérateur installé en 2010. Ces irradiations sont réalisés en 1 à 2 minutes.

**Tableau 18: Les conditions des irradiations caractérisées par le parcours dans l'eau, l'énergie moyenne du faisceau et le délai entre la fin de l'irradiation et le début de l'acquisition TEP.**

index	Milieu	Dose à l'entrée de la cible (Gy)	Type de faisceau	Energie moyenne (MeV)	Parcours dans l'eau (cm)	Délai entre la fin de l'irradiation et le début de l'acquisition TEP (min)
A	homogène	2	Pic de bragg	134,7	13,04	10
B	homogène	2	Pic de bragg	116,25	10,01	24
C	inhomogène	2	SOBP	Voir tableau 21		11

### 4. La reconstruction des images TEP

Les images TEP ont été reconstruites à l'aide de FORE-2D (Fourier Rebinning) et de l'algorithme OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) avec 8 subsets et 8 itérations suivies d'une convolution par un filtre Gaussien de 3 mm FWHM. Le principe de reconstruction en TEP a été décrit dans la partie IV.B.1.d). Cette procédure de reconstruction est celle utilisée pour la reconstruction des examens diagnostiques au SHFJ (Service Hospitalier Frédéric Joliot).

L'annexe 1 décrit les informations pertinentes à recueillir depuis l'irradiation jusqu'à la reconstruction pour réaliser une simulation MC du processus.

## **B. La comparaison entre les activités simulée et mesurée en milieu homogène**

Les données d'entrée à la simulation de l'activité, obtenues lors de la modélisation du faisceau, ont été présentées dans la partie VI.A.3.

### **1. La méthode**

Nous avons étudié l'impact de la méthode de modélisation de la caméra TEP pour deux irradiations dans une cible de PMMA.

Nous avons réalisé une simulation comportant un faisceau d'un milliard de protons irradiant une cible de PMMA. La carte des atomes de  $^{11}\text{C}$  obtenue a été multipliée un facteur 10 pour que le nombre de protons simulés soit du même ordre de grandeur que le nombre de protons utilisés dans un traitement ( $10^{10}$  à  $10^{11}$  protons). Une telle procédure multiplicative a déjà été introduite dans des études sur des fantômes (Parodi *et al.*, 2007c). On discutera l'impact de cette procédure multiplicative dans la partie VI.D.2.c).

La carte des  $^{11}\text{C}$  produits dans la cible est la source radioactive placée dans le champ de vue du tomographe pour la simulation de l'acquisition TEP. Les sinogrammes d'acquisition issus de la simulation de la TEP avec GATE ont été corrigés en introduisant une normalisation géométrique des données. Cette normalisation est nécessaire pour prendre en compte la structure des détecteurs (angle solide, échantillonnage spatial des sinogrammes et présence de gap entre les couronnes de détecteurs) et leur efficacité de détection. Les sinogrammes corrigés ont été reconstruits à l'aide de l'algorithme OSEM avec 8 subsets et 8 itérations formant une image TEP de la distribution des émetteurs de positons produits lors de l'irradiation. Un post filtrage par une fonction gaussienne est appliqué (FWHM de 3 mm) sur l'image. On a estimé la différence de parcours des protons à partir de l'image TEP mesurée et des distributions d'activité obtenues en incluant une modélisation de la caméra TEP, soit par une fonction de réponse 3D gaussienne, soit par une modélisation MC de la caméra. Les images TEP mesurées ont été ré-échantillonnées au pas de 1 mm dans l'axe du tomographe, pour évaluer l'écart du parcours de protons. On a comparé l'activité mesurée et simulée dans le PMMA. La comparaison est basée sur la largeur des profils à 20 et 50% de l'activité. Dans notre configuration, l'axe du tomographe, l'axe de révolution du fantôme cylindrique et la direction d'irradiation du faisceau coïncident.

L'ensemble des simulations sont obtenues en supposant que les protons du faisceau ont une distribution énergétique modélisée par une fonction gaussienne. La production des émetteurs de positons a été simulée à l'aide de sections efficaces décrites dans IV.B.2.c)(i).

## 2. L'évaluation des modélisations de la caméra TEP pour le contrôle du parcours des protons dans un milieu homogène

Le tableau 19 montre les largeurs des profils d'activités simulées et mesurées à 20 et 50% du maximum d'activité. La figure 59 montre que des images d'activité obtenues par une modélisation de l'acquisition TEP par une fonction de réponse 3D gaussienne, ne sont pas bruitées. On remarque visuellement que l'activité obtenue par une simulation MC de la caméra TEP et l'activité TEP mesurée sont bruitées. Ce bruit résulte de la nature statistique du phénomène de décroissance radioactive. En effet, l'émission  $\beta^+$  est de nature stochastique et suit une loi de Poisson. Les variables aléatoires associées au nombre de coïncidences vraies détectées pour chaque élément de sinogramme suivent également une loi de Poisson. Les figure 60 et figure 61 montre les profils d'activité mesurées et simulées obtenus respectivement pour des irradiations à 134,7 et 116,25 MeV. Ce bruit se traduit par des fluctuations dans le profil d'activité (figure 60 et figure 61). Le bruit en TEP est illustré par les incertitudes associées aux largeurs de profil évaluées dans le tableau 19. Les incertitudes des profils d'activité ont été calculées à partir de la méthode décrite dans la partie XIII.A. L'absence de bruit dans l'activité simulée par convolution se traduit par une incertitude négligeable sur les largeurs de profil d'activité simulée pour cette technique.

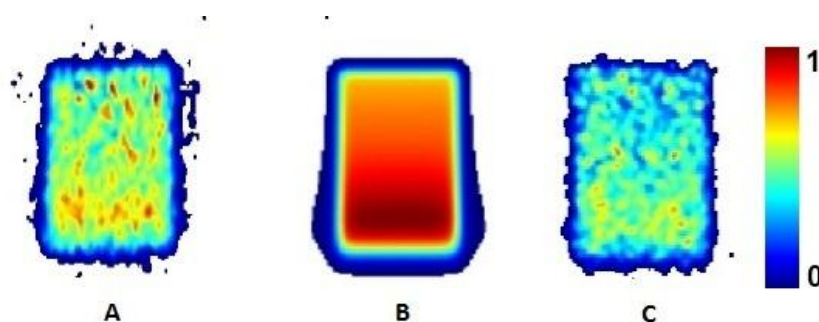


Figure 59 : Des coupes coronales des distributions d'activité mesurée et simulée à 116,25 MeV : (A) activité mesurée par la TEP, (B) activité dont l'acquisition TEP est modélisée par une fonction de réponse gaussienne, (C) activité simulée par une modélisation MC de la caméra TEP.

Tableau 19 : Les largeurs des profils d'activités simulées et mesurées pour deux irradiations (116,25 et 134,7 MeV) dans du PMMA

Largeur (mm)	116.25 MeV			134.7 MeV		
	Convolution	Activité mesurée	Modélisation MC	Convolution	Activité mesurée	Modélisation MC
à 50%	80.0	81.2±0.4	80.2±0.4	105.3	105.8±0.5	105.8±0.6
à 20%	86.2	87.9±1.0	86.3±0.2	111.8	112.9±0.4	112.1±0.5

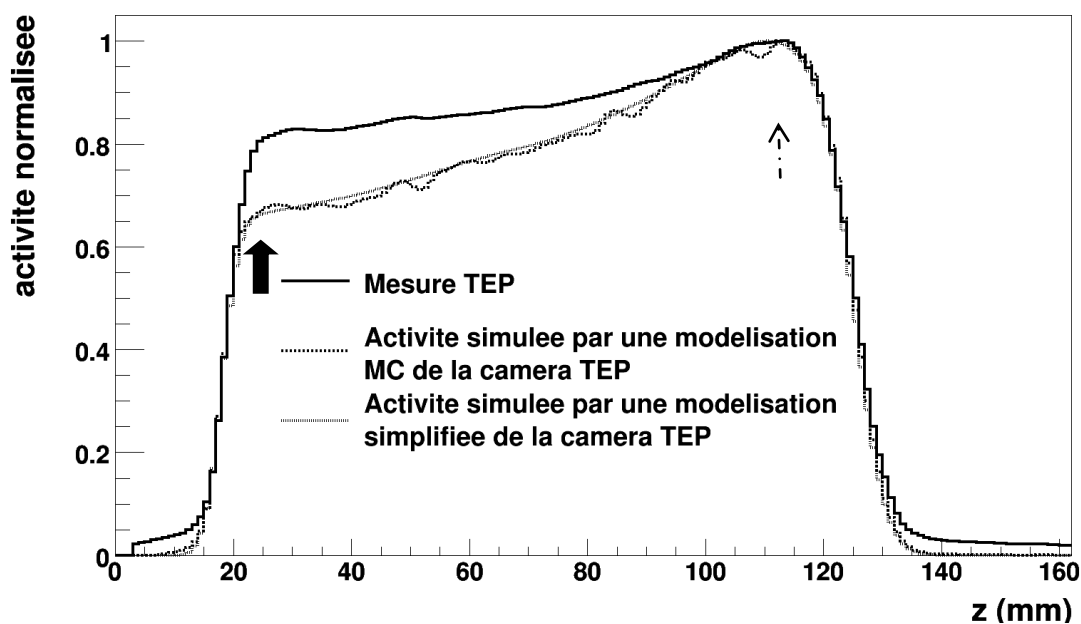


Figure 60 : Les distributions normalisées du  $^{11}\text{C}$  à 134,7 MeV. La zone d'activité correspondant à l'entrée du faisceau est représentée par une flèche noire, la zone d'activité maximale est indiquée par la flèche en pointillée.

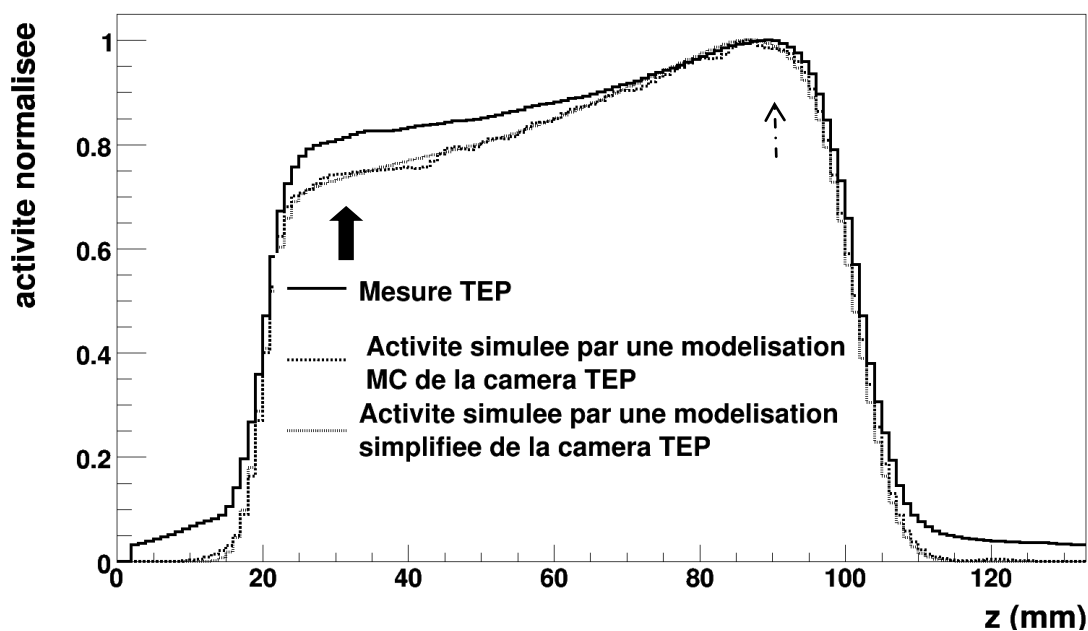


Figure 61 : Les distributions normalisées du  $^{11}\text{C}$  à 116,25 MeV. La zone d'activité correspondant à l'entrée du faisceau est représentée par une flèche noire, la zone d'activité maximale est indiquée par la flèche en pointillée.

La modélisation de la caméra TEP par une simulation MC reproduit la variation de la résolution spatiale dans le champ de vue du tomographe (figure 54). Toutefois, les écarts de parcours sont peu sensibles à la variation du parcours selon la modélisation de la caméra pour les deux raisons suivantes :

- le fantôme irradié est placé au centre du centre de vue du tomographe
- la zone irradiée cylindrique est placée dans la partie centrale du champ de vue des détecteurs.

C'est ce que montrent les différences relatives de parcours.

L'impact de la modélisation de la caméra TEP se situe au niveau du « bruit » apparent de l'image TEP obtenue par simulation Monte Carlo et par modélisation par une fonction de réponse gaussienne.

La modélisation de l'acquisition TEP par une fonction de réponse gaussienne ne modélise ni le phénomène physique de décroissance radioactive des émetteurs de positons ni la sensibilité de la caméra. La sensibilité du tomographe est de l'ordre de 6%. Avec une modélisation Monte Carlo, ces deux caractéristiques sont prises en compte dans la modélisation, pas avec une modélisation par une fonction de réponse gaussienne. Ainsi, le rapport signal à bruit de l'image TEP mesurée de celui des images des émetteurs de positons obtenus par simulation.

Les figure 60 et figure 61 montrent que la simulation des  $^{11}\text{C}$  produits en fonction de la profondeur dans le fantôme que nous avons proposée permet de reproduire l'allure relative des  $^{11}\text{C}$  détectés en TEP expérimentalement en fonction de la profondeur – à noter que les profils sont normalisés au maximum. Cependant, on observe que l'intensité de la production des  $^{11}\text{C}$  n'est pas bien reproduite, à l'entrée. L'écart observé entre la mesure et la simulation est dû aux simplifications faites sur la **modélisation du faisceau** ; on observe que l'activité mesurée à l'entrée est proche de 80% du maximum, tandis que l'activité simulée à l'entrée est comprise entre 65% et 70% de l'activité maximale. Le décalage observé est dû à l'absence de modélisation des protons de faibles énergies (figure 38). L'écart observé à l'entrée est souligné par les flèches. Le bruit de fond observé en queue des courbes des figures 60 et 61 est discuté ci-après.

La longue queue présente dans le profil TEP après la chute d'activité ne correspond pas une formation d'émetteurs de positons (figure 62, dans l'encadré orange). Cette queue de distribution est probablement due aux méthodes de correction des données brutes avant reconstruction. Les données brutes acquises - des coïncidences - comportent des coïncidences diffusées et aléatoires auxquelles on soustrait une estimation des coïncidences diffusées et fortuites. Cette soustraction engendre des valeurs négatives. Ces valeurs négatives n'ont aucune correspondance physique, elles sont donc remises à zéro à l'origine lors de la procédure de reconstruction itérative. Il en résulte qu'un biais positif peut être introduit. Lorsqu'il y a peu de désintégrations  $\beta^+$ , ce phénomène est encore plus perceptible. Dans ce cas, il s'agit vraisemblablement d'une incertitude de la mesure expérimentale.

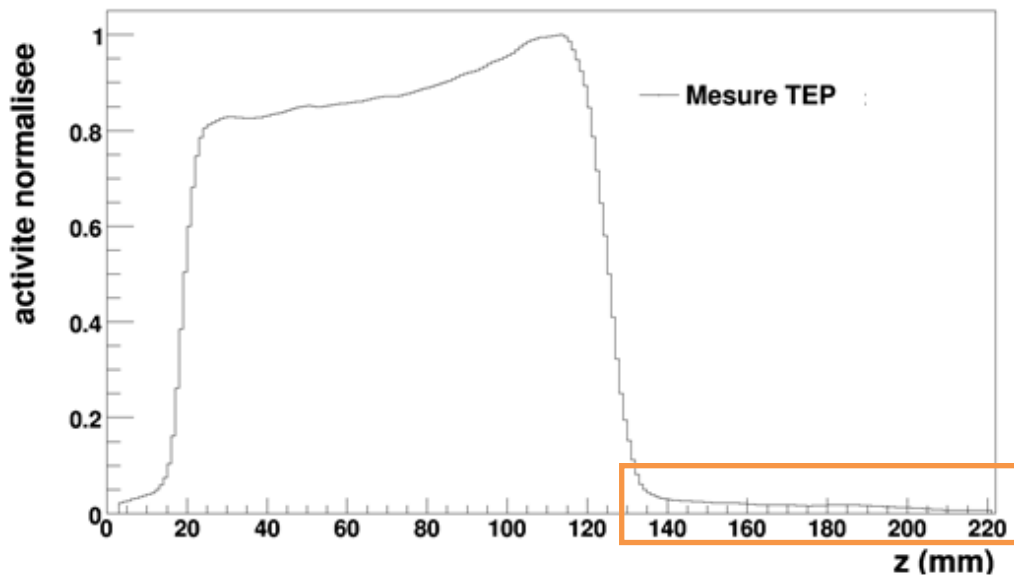


Figure 62 : Le profil de l'activité mesurée à 134,7 MeV.

Le tableau 20 montre que selon la méthode de modélisation de l'acquisition TEP, l'écart estimé du parcours des protons est différent. On obtient jusqu'à un écart de 1 mm selon la modélisation choisie. La reproductibilité de la mesure TEP est de 1 mm (Knopf *et al.*, 2008) ; le faible écart trouvé entre les deux modélisations de la caméra TEP permet de valider une modélisation simplifiée de l'acquisition TEP **pour la vérification du parcours des protons en milieu homogène.**

Tableau 20 : La synthèse de l'évaluation de l'écart du parcours des protons pour deux irradiations (134,7 et 116,25 MeV).

Taille du pas	116.25 MeV		134.7 MeV	
	3D-Convolution	Modélisation MC	3D-Convolution	Modélisation MC
1 mm	1	1	0	1

## C. La comparaison entre activités simulée et mesurée en milieu hétérogène

### 1. La méthode

On a simulé la distribution des  $^{11}\text{C}$  produit lors de l'irradiation d'un modèle de tête par un SOBP. La figure 63 illustre le modèle de tête irradié.





Figure 63 : La photo représente le modèle de tête (RANDO-ALDERSON) utilisé pour l'irradiation.

La distribution des  $^{11}\text{C}$  a été simulée avec un faisceau de  $10^9$  protons. A partir de cette distribution des  $^{11}\text{C}$ , nous avons généré artificiellement deux jeux de données, l'une en multipliant la distribution des  $^{11}\text{C}$  par un facteur 50 et l'autre par un facteur 100. La simulation MC de l'acquisition TEP a été réalisée à partir de ces distributions de  $^{11}\text{C}$  multipliées. Ces facteurs ont été choisis pour se rapprocher du nombre de protons utilisés en clinique ( $10^{10}$  à  $10^{11}$  protons). On étudiera les résultats obtenus pour chacune des reconstructions et discuteront de :

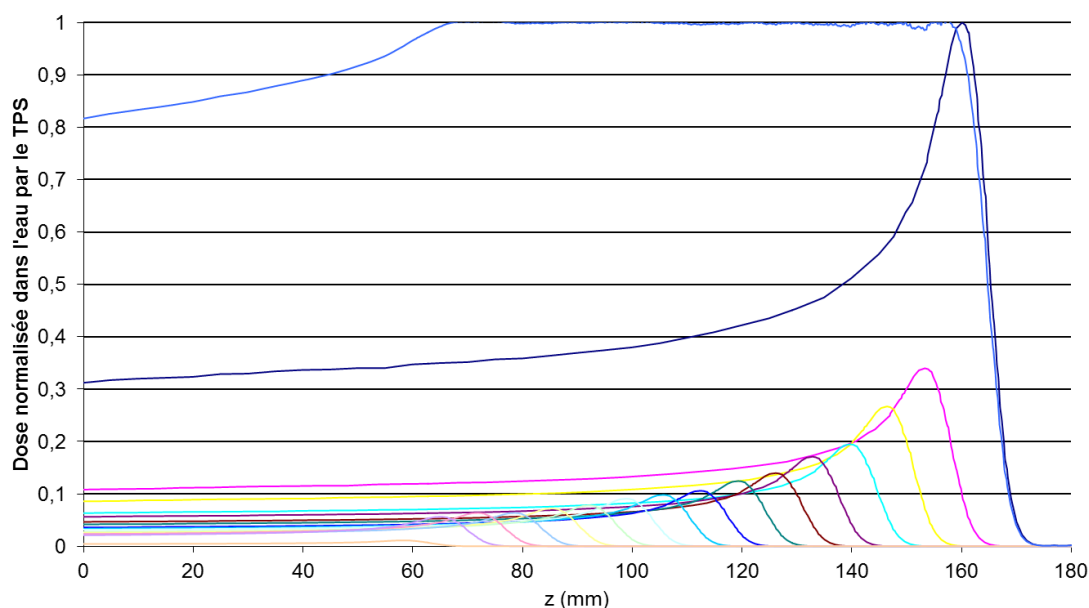
- La reproduction de la distribution de l'activité mesurée
- L'impact du nombre de protons simulés et donc du nombre de coïncidences détectées.

La procédure de reconstruction est la même que celle décrite dans la partie VI.A.4 pour un milieu homogène.

Les résultats de chacune des étapes de simulation conduisant à l'activité simulée sont présentés.

## *2. La simulation dans un modèle de tête : modélisation du faisceau*

La figure 64 représente la dose simulée par le TPS dans l'eau pour les conditions d'irradiation du modèle de tête.



**Figure 64 :** La dose simulée dans l'eau par le TPS (SOBP à 16 composantes). La courbe bleue au-dessus de toutes les autres est la somme des 16 autres, représentant chacune une composante du SOBP.

Le tableau 21 décrit la composition du faisceau utilisé, SOBP, lors de l'irradiation C. La composition du faisceau est décrite par une combinaison linéaire de faisceaux dont les coefficients de linéarité sont donnés par l'intensité relative de chacun des faisceaux par le TPS. Dans la modélisation proposée, la distribution énergétique de chaque faisceau est décrite par une fonction gaussienne dont l'énergie moyenne est indiquée dans le tableau 21. La largeur à mi-hauteur est de 2,5 % fois l'énergie moyenne pour chacune des composantes du faisceau. Le moment des protons est simulé sans distribution angulaire.

**Tableau 21 :** La composition du SOBP dans l'eau.

	Energies des composantes du SOBP (MeV)	Parcours à 80 % (mm)	Parcours à 90 % (mm)	Intensité relative des faisceaux
1	152.8	163.2	162.3	1
2	149.1	156.2	155.5	0.34
3	145.2	149.5	148.6	0.267
4	141.4	142.8	141.9	0.195
5	137.4	135.9	135	0.171
6	133.5	129.2	128.3	0.140
7	129.5	122.3	121.5	0.1246
8	125.5	115.5	114.6	0.106
9	121.1	108.7	107.8	0.0982
10	116.6	102	101.1	0.0908
11	112	95.2	94.3	0.078
12	107.5	88.4	87.5	0.0723
13	103	81.6	80.7	0.0637
14	98.31	74.9	74	0.0636
15	93.11	68	67.2	0.0567
16	87.92	61.4	60.6	0.0112

La figure 65 montre que la dose simulée par notre modélisation du SOBP est sous-estimée à l'entrée. Le parcours simulé dans l'eau est de 159,5 mm tandis que celui mesurée lors de la calibration dans l'eau était de 160 mm.

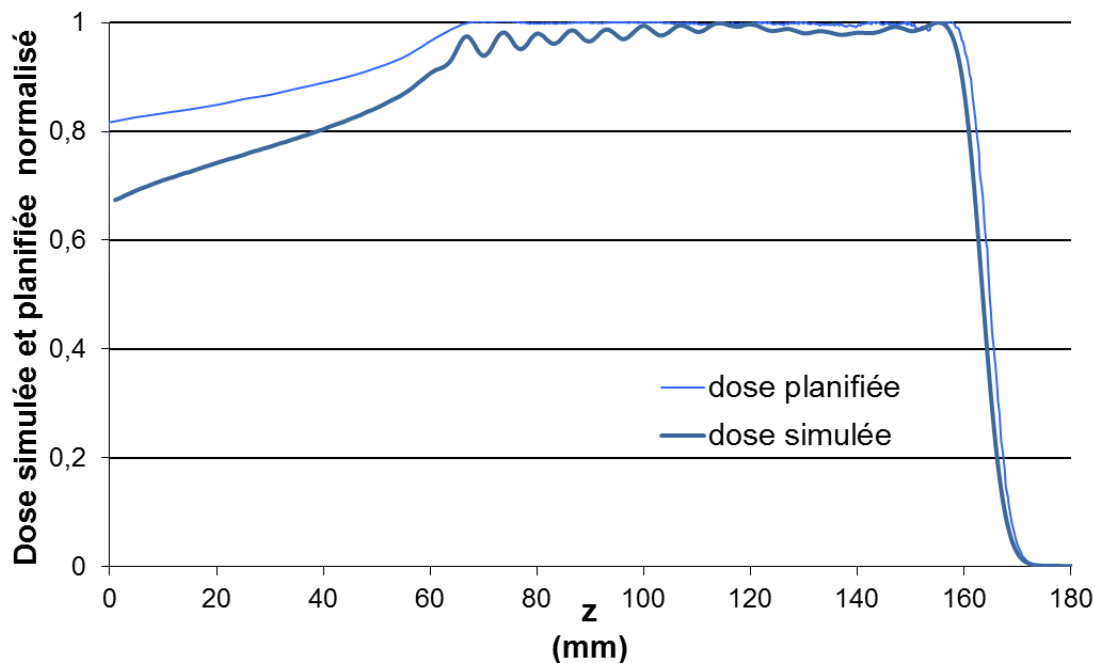


Figure 65 : La dose MC simulée et la dose planifiée dans l'eau par le TPS.

### 3. La simulation de la distribution de $^{11}\text{C}$ à partir du scanner

Les principaux paramètres de simulation de l'activité  $\beta^+$  induite par le faisceau sont :

- La densité de la cible
- La composition chimique de la cible
- Le positionnement de la source de protons
- Le positionnement du fantôme dans la caméra TEP

La composition en densité et matériau a été établie à partir de l'imagerie anatomique (scanner) du modèle de tête en utilisant les résultats de la conversion proposée par (Schneider *et al.*, 2000). Les tableaux de conversions utilisés ont été placés dans l'annexe 3.

Le positionnement du faisceau de protons par rapport à la tête est déduit par un recalage manuel entre le dépôt de dose du TPS et le dépôt de dose simulé par l'outil MC GATE.

La simulation MC de l'acquisition TEP a été réalisée en plaçant le modèle de tête (fantôme) au centre du champ de vue de la caméra TEP.

#### 4. La superposition de l'activité mesurée et simulée

La figure 66 récapitule l'ensemble des étapes post-irradiation partant de l'acquisition de l'image anatomique et de la mesure TEP, à la phase de comparaison des images de l'activité  $\beta^+$  simulée et mesurée.

On compare les simulations de cartes radioactives et les mesures TEP à partir des valeurs extraites de ROI. Ces ROI ont été choisies pour analyser différents aspects de la simulation :

- ROI 1 : Zone d'entrée du faisceau en milieu homogène
- ROI 2 : Zone complexe dans l'axe d'irradiation
- ROI 3 : Zone transverse à l'axe d'irradiation

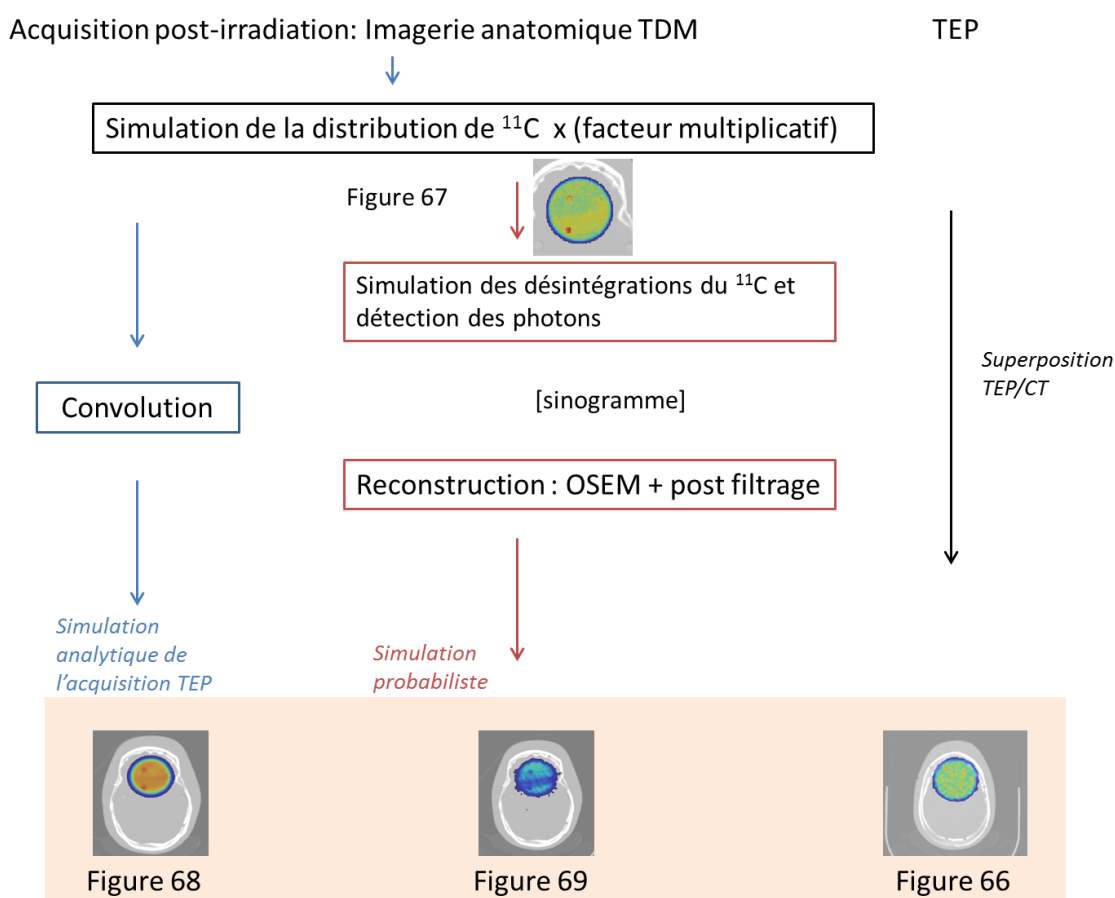


Figure 66 : La synthèse des deux étapes de simulations analytique et probabiliste en milieu inhomogène, puis comparaison des simulations à la mesure TEP.

##### a) La distribution des activités simulées

La figure 67 représente une fusion de la mesure de l'image TEP et du scanner du fantôme de tête.

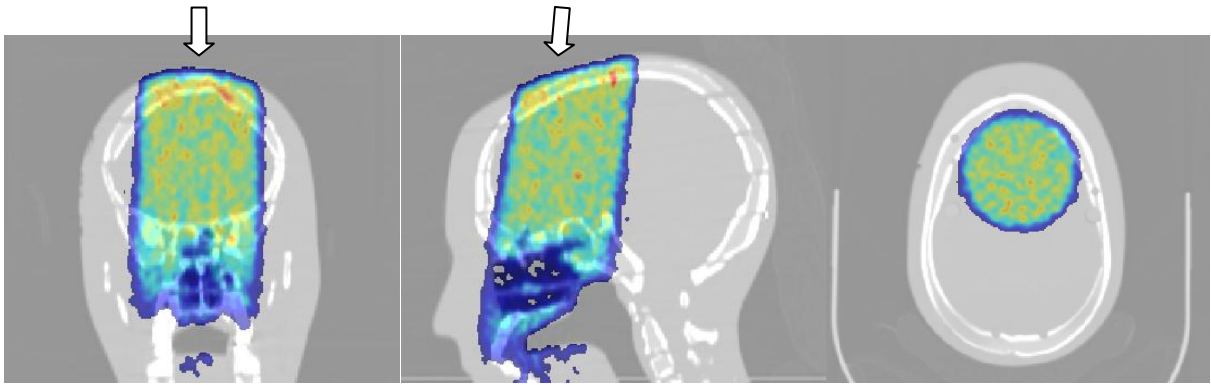


Figure 67 : La mesure TEP et l'imagerie anatomique en échelle de gris en (échelle de couleur) avec un seuil de 8% du maximum de l'activité (de gauche à droite : coupe coronale, coupe sagittale, coupe axiale). Les flèches blanches représentent la direction du faisceau.

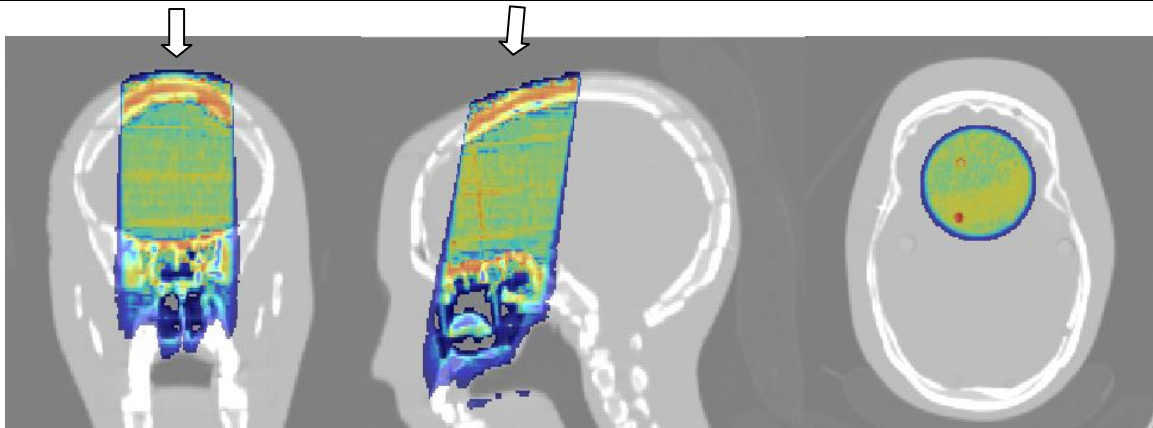


Figure 68 : La distribution des  $^{11}\text{C}$  dans le modèle de tête et imagerie anatomique en échelle de gris (de gauche à droite : coupe coronale, coupe sagittale, coupe axiale). Les flèches blanches représentent la direction du faisceau.

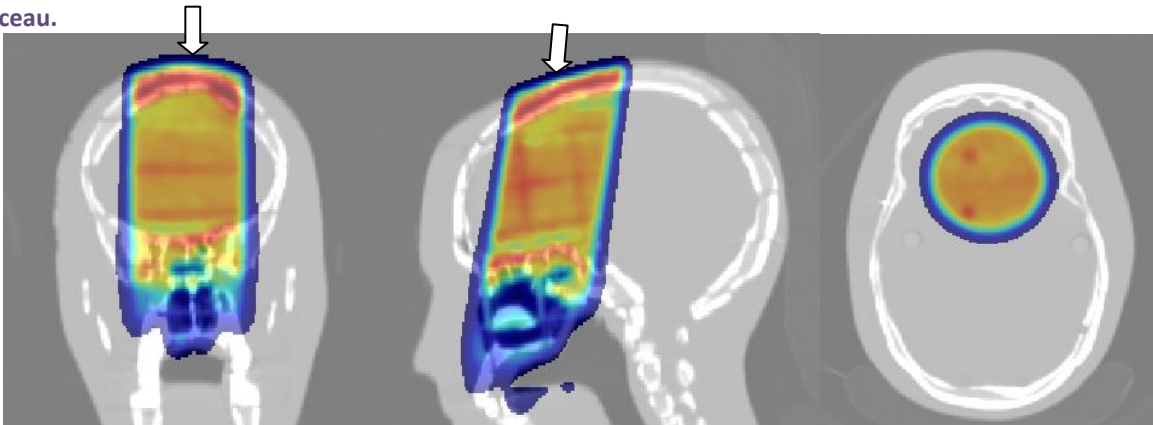


Figure 69 : La distribution d'activité obtenue par une modélisation simplifiée de l'acquisition TEP et imagerie anatomique en échelle de gris (de gauche à droite : coupe coronale, coupe sagittale, coupe axiale). Les flèches blanches représentent la direction du faisceau.

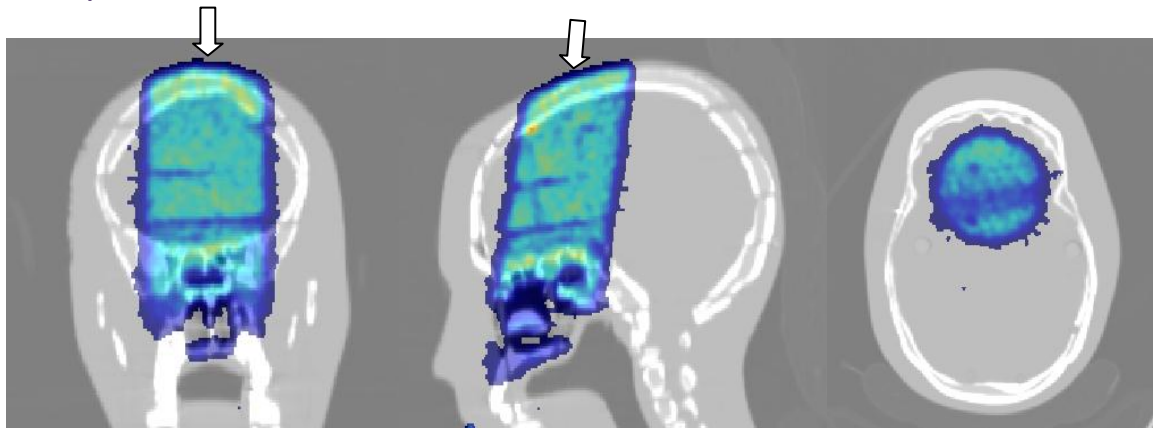
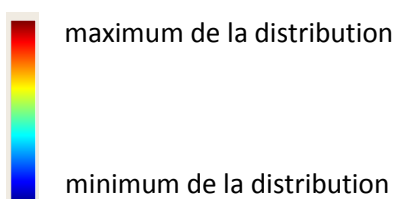


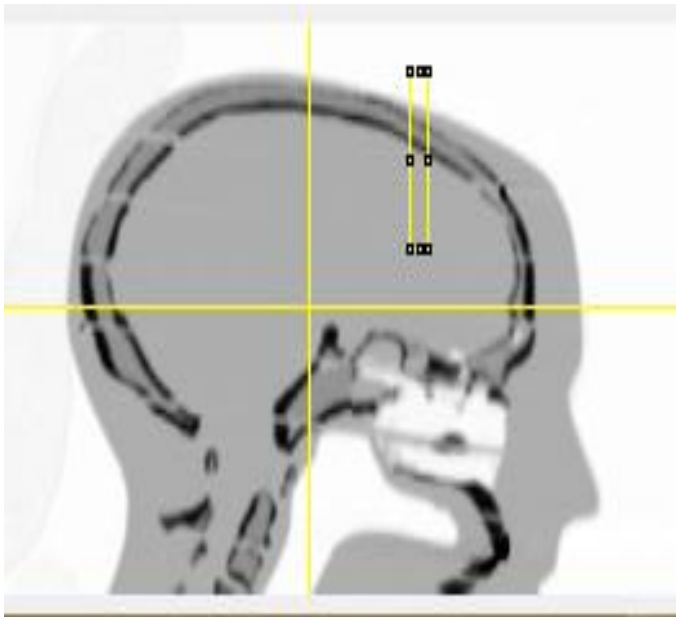
Figure 70 : La distribution d'activité obtenue par une modélisation MC de l'acquisition TEP et imagerie anatomique en échelle de gris (de gauche à droite : coupe coronale, coupe sagittale, coupe axiale). Les flèches blanches représentent la direction du faisceau.

Echelle de couleur des figures 66 à 69 :



*b) La ROI 1 : Profil d'activité en entrée du faisceau*

La Figure 71 présente la ROI rectangulaire dessinée dans le scanner du fantôme. La figure 72 récapitule les valeurs mesurées dans cette ROI dans l'imagerie anatomique ainsi que dans les distributions d'activité mesurée et simulée. Cette ROI intègre l'activité sur une largeur de 8 voxels. Les incertitudes des profils d'activité ont été calculées à partir de la méthode décrite dans la partie XIII.C.



**Figure 71 : Le profil de la ROI 1 dans le scanner du modèle de tête.**

L'entrée d'activité simulée est corrélée à l'interface de changement de milieu (air-fantôme). Dans cette zone d'intérêt, les profils d'activités simulées à l'entrée indiquent un décalage de un voxel par rapport à l'activité mesurée.

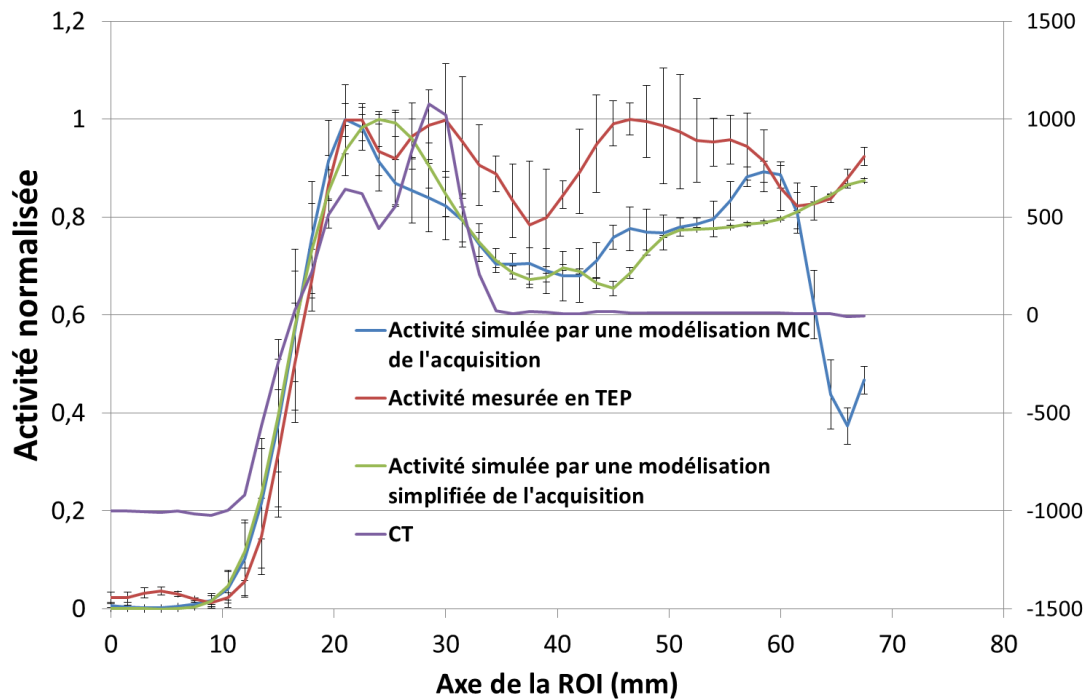


Figure 72 : Les profils d'activités de la ROI 1. NB : L'axe de droite donne les HU mesurés.

*c) La ROI 2 : Une zone complexe*

La ROI choisi est une droite. L'axe de la ROI est représenté sur la figure 73. On observe que la ROI passe par la structure osseuse et contient une interface avec de l'air dans la zone entourée. La figure 74 montre que les zones d'activité mesurées sont corrélées au changement de matériaux que traversent les protons.

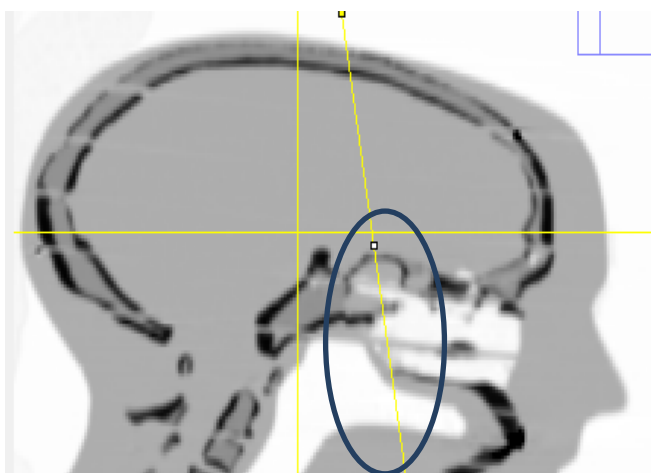


Figure 73 : Le profil de la ROI 2 dans l'imagerie anatomique du modèle de tête.



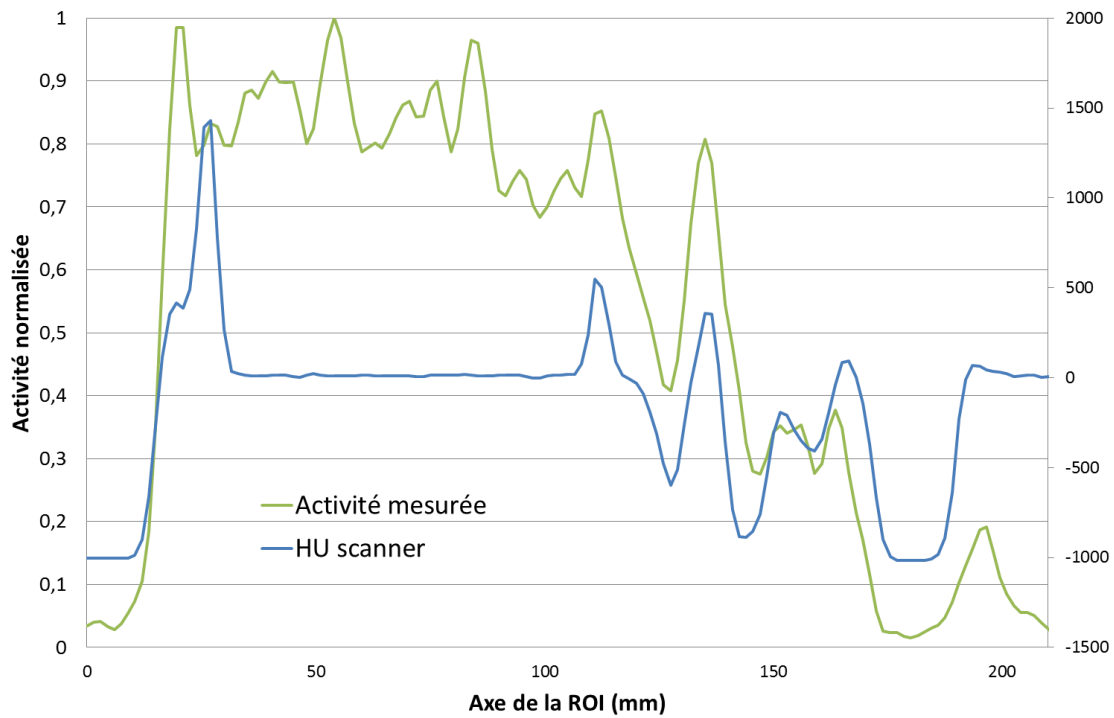


Figure 74 : Les profils d'activité mesurée en TEP et de HU dans la ROI 2. NB : L'axe de droite donne les HU mesurés.

Les incertitudes des profils d'activité de la figure 75 ont été calculées à partir de la méthode décrite dans la partie XIII.B.

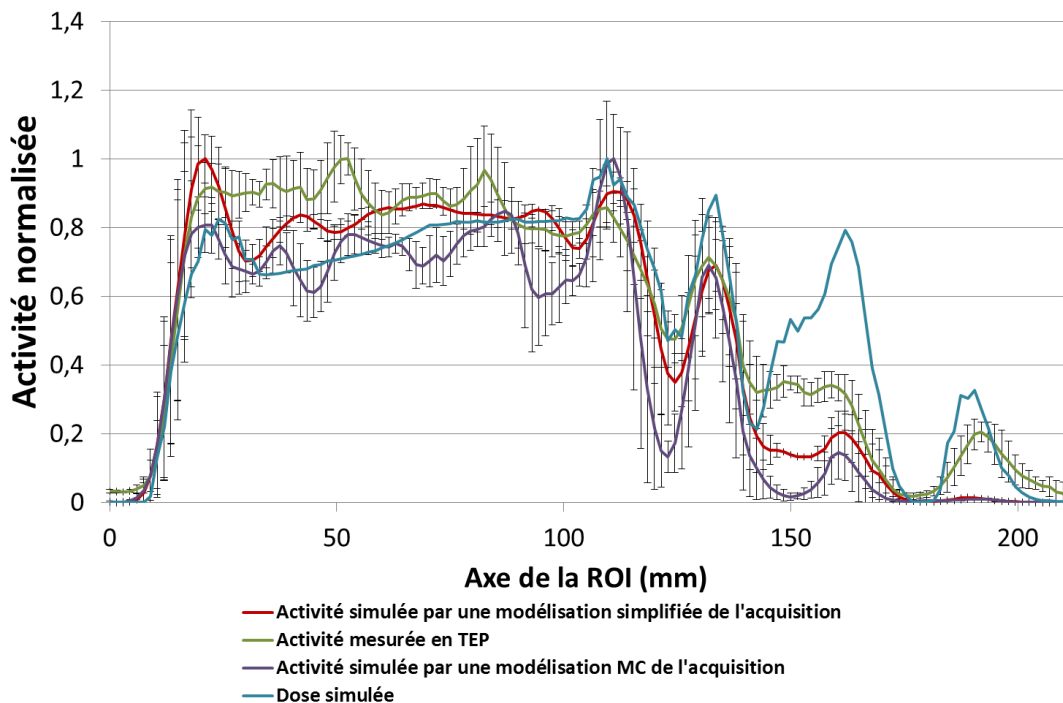


Figure 75 : Les activités et incertitudes sur les activités mesurées et simulées comparées à la dose simulée normalisée.

Une analyse visuelle du graphe permet de découper les profils simulé et mesuré en 5 zones (voir figure 76).

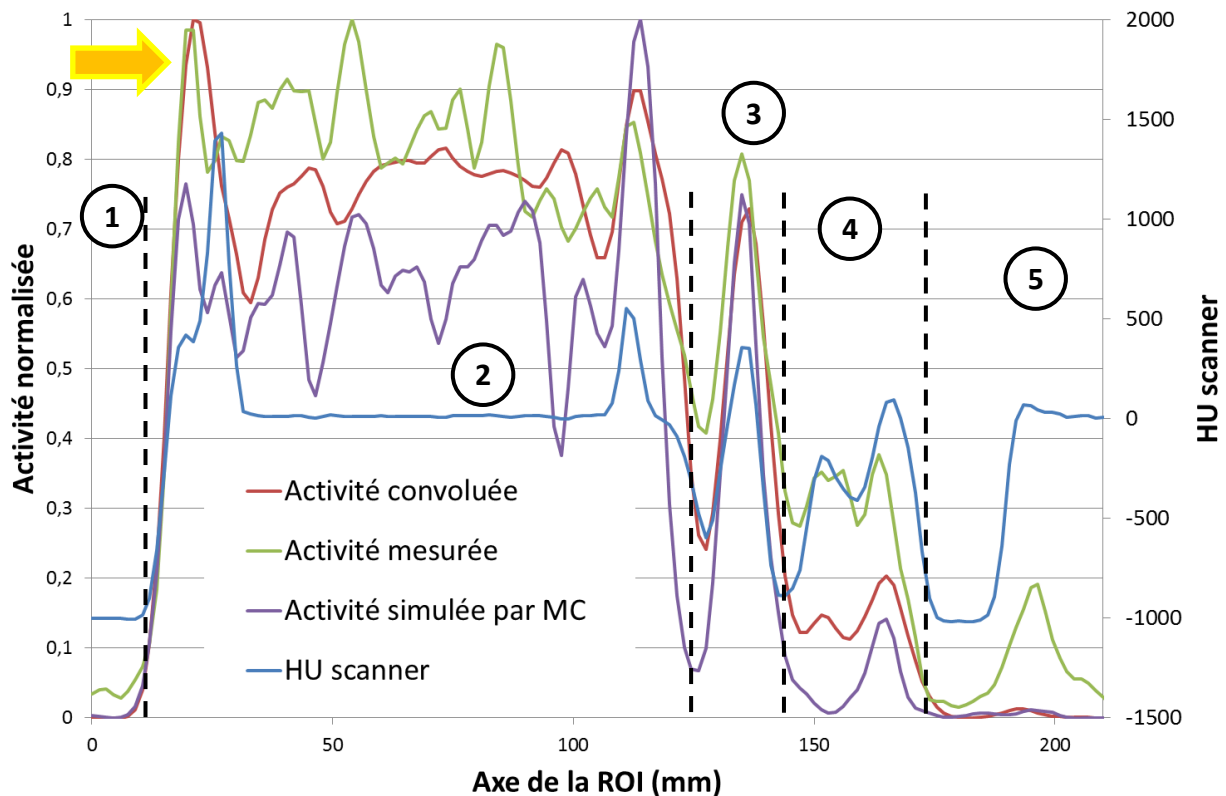


Figure 76 : Le profil 2 : l'analyse des activités mesurée et simulée par convolution. La flèche orange indique la direction du faisceau.

- **Zone 1** : On remarque que la simulation reproduit l'activité à l'entrée du fantôme. On observe un étalement de l'activité positronique dans la mesure TEP en amont du fantôme.
- **Zone 2** : On observe l'existence d'une zone d'activité dans la mesure TEP, celle-ci est reproduite en simulation. La zone d'activité est proche d'un plateau, car elle correspond à une zone où les HU mesurés sont constants (figure 74). La largeur à 50% de l'activité est donnée dans le tableau suivant. On observe que l'activité simulée par convolution reproduit mieux la largeur à 50% mesurée.

largeur à 50% mesuré en TEP (mm)	largeur à 50% simulé par convolution (mm)	largeur à 50% simulé par simulation MC (mm)
107,1	107,6	102,6

- **Zone 3** : Les pics d'activité, simulé par la méthode MC et mesuré, se superposent spatialement en la même abscisse ( $x=135$ ). Tandis que le pic d'activité simulé par

convolution est proche et se situe en abscisse  $x=136$ . Ce pic d'activité est corrélé à un changement de matériau (figure 74).

- **Zone 4** : L'intensité relative des activités simulées par convolution et simulation MC ont quasiment un facteur 2 avec la mesure.
- **Zone 5** : La dernier pic d'activité est présent dans les activités simulés. L'intensité relative de ce pic est sous-estimée par rapport à la mesure TEP.

Abscisse du dernier pic d'activité mesurée	Abscisse du dernier pic simulé par convolution	Abscisse du dernier pic simulé par simulation MC
195	192	196,5

**Globalement, l'activité simulée par convolution et simulation MC permettent de reproduire spatialement les structures générales de l'activité mesurée dans toutes les zones. Néanmoins, les amplitudes du profil simulé ne sont pas toujours suffisamment représentatives de la mesure (ce qui est observé en zone 4 et 5).**

La méthode proposée pour vérifier le parcours des protons s'applique sur la dernière chute d'activité. Toutefois, en raison des larges fluctuations observées entre l'activité simulée par convolution et mesurée en fin de profil, on a effectué une analyse sur la chute d'activité autour de la zone 2 décrite sur la figure 76. Les chutes distales du profil d'activité permettent d'analyser en ce point précis l'état du parcours des protons. La comparaison entre l'activité simulée par une modélisation simplifiée de l'acquisition et la mesure TEP montre une erreur de 4,5 mm. Dans cette configuration l'activité mesurée indique une sous-irradiation.

#### *d) La ROI 3 : Profil transaxial*

La figure 77 présente la droite tracée dans l'axe transaxial de la direction du faisceau sur notre modèle de tête.

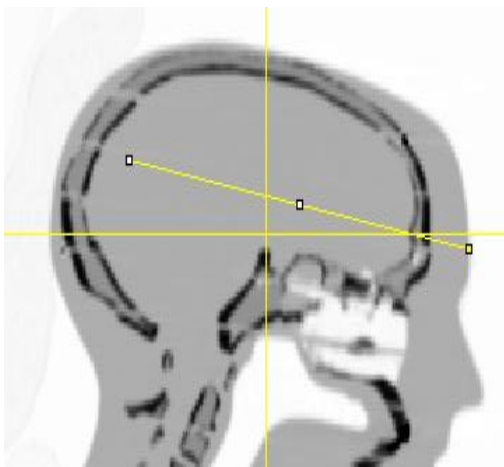


Figure 77 : Le profil de la ROI 3 dans le scanner du modèle de tête.

La figure 78 montre que l'extension latérale de l'activité simulée est sous-estimée par rapport à la mesure sur un profil transaxial. Les incertitudes des profils d'activité ont été calculées à partir de la méthode décrite dans la partie XIII.B.

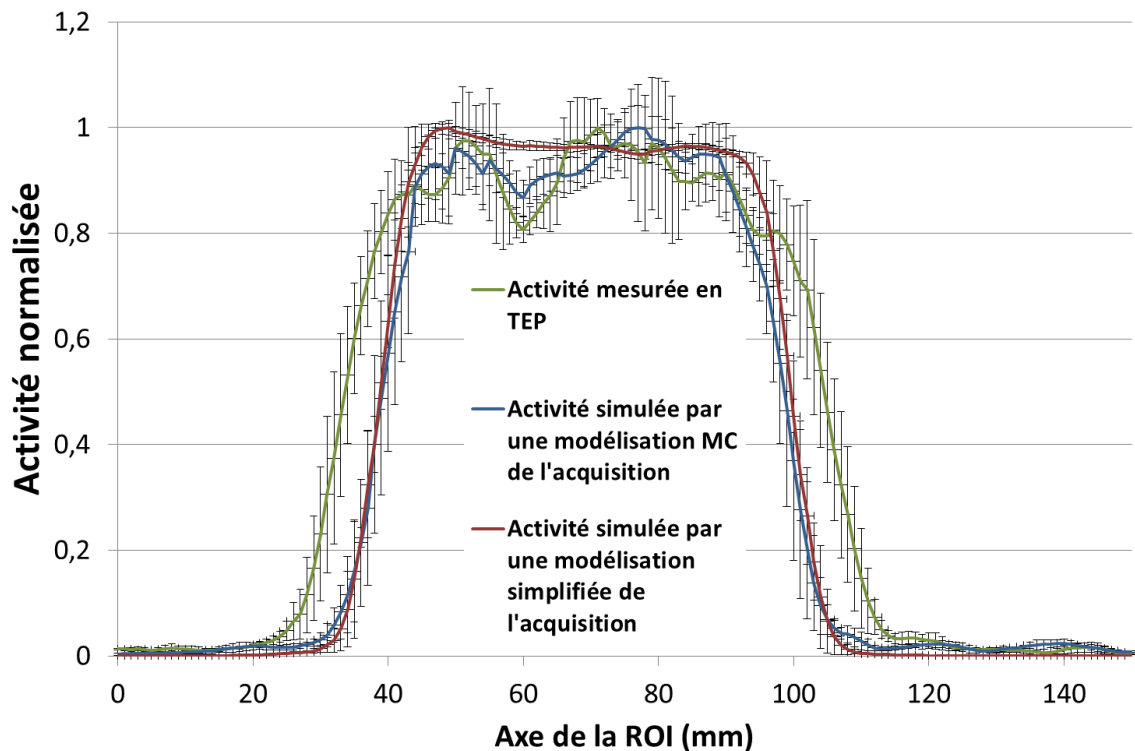


Figure 78 : Les profils des activités simulés et mesurés la ROI 3.

### e) Le nombre de coïncidences simulées

La figure 79 montre que l'activité simulée avec la distribution d'activité par un facteur multiplicatif plus grand est plus proche de la distribution d'activité simulée par convolution que de la simulation MC ayant deux fois moins d'activité simulée. De plus, l'activité simulée à partir de la distribution de  $^{11}\text{C}$  multiplié par un facteur 100 est aussi plus proche de l'activité mesurée et comporte moins de fluctuation que la distribution de  $^{11}\text{C}$  multiplié par un facteur 50.

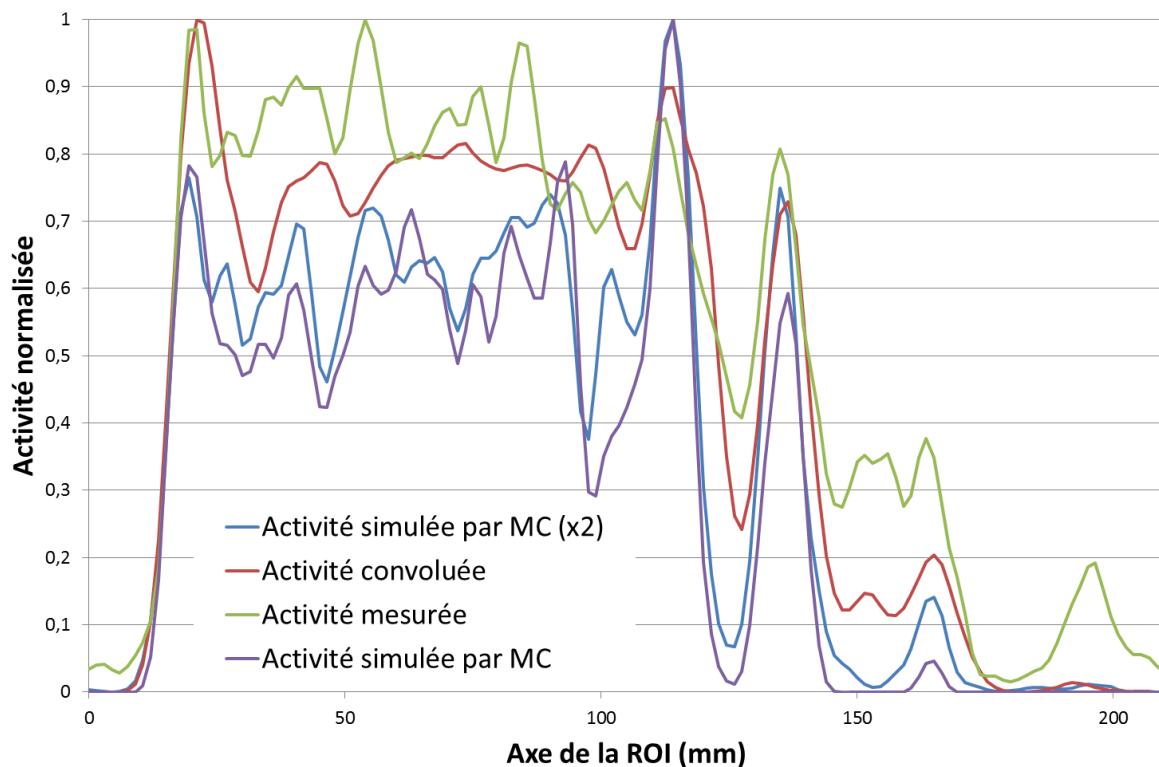


Figure 79 : Les profils des activités simulées et mesurée dans une zone complexe : comparaison entre 2 simulations MC à partir deux distributions de  $^{11}\text{C}$  (ayant un facteur différentiel de 2).

## D. La synthèse de l'évaluation de la modélisation

### 1. L'évaluation de la modélisation en milieu homogène

Une modélisation de la ligne du faisceau est non seulement nécessaire pour simuler avec précision le dépôt de dose des protons mais aussi pour connaître l'intensité de la distribution spatiale des émetteurs de positons.

L'apport de la simulation MC de la caméra TEP pour le contrôle du parcours des protons n'est pas démontré en milieu homogène bien qu'une modélisation plus précise soit apportée en termes d'imagerie.

### 2. L'évaluation de la modélisation en milieu inhomogène

D'après les profils d'activités (figure 72, figure 76, figure 79), une meilleure cohérence est observée entre activité mesurée et activité simulée par modélisation de l'acquisition TEP simplifiée.

Seules les désintégrations du  $^{11}\text{C}$  ont été simulées, puisqu'il ne reste qu'environ 2% d' $^{15}\text{O}$  après un délai de 11 minutes. En tenant compte de la désintégration radioactive à la production d'émetteurs de positrons pendant le délai entre la fin de l'irradiation et le début de l'acquisition, l' $^{15}\text{O}$  ne contribue qu'à hauteur de 3% des désintégrations totales émises au début de l'acquisition.

Tableau 22 : Les productions d'  $^{15}\text{O}$  et de  $^{11}\text{C}$  dans le fantôme de tête.

Isotopes	Production	$e^{-\frac{t}{\tau}}$ avec $t= 11$ min
$^{11}\text{C}$	$9,6 \cdot 10^6$	0,68
$^{15}\text{O}$	$8,6 \cdot 10^6$	0,02

Il y a cependant dans la mesure TEP d'autres isotopes qui peuvent être engendrés tel que le  $^{38}\text{K}$  qui sont produits dans les structures osseuses. La présence de ces isotopes peut être à l'origine des différences d'intensité locale observées sur les profils aux interfaces tissus/os.

On discute des principaux paramètres à l'origine des différences observées entre mesure et simulation :

- Composition du milieu
- Nombre de protons simulés
- Composition du faisceau
- Sections efficaces

#### *a) La composition du faisceau*

En l'absence d'une modélisation précise de la ligne de faisceau, cette dernière a été réalisée à l'aide d'une combinaison linéaire de fonctions gaussiennes pour reproduire le SOBP décrit par la figure 64.

L'imprécision générée semble être à l'origine d'une mauvaise reproduction du profil transaxial comparant simulation et mesure. La dispersion du faisceau n'est pas modélisée, cette absence explique la mauvaise reproduction de la largeur de l'activité.

La figure 65 montre que le dépôt de dose est aussi imprécis à l'entrée du faisceau dans notre modèle de tête. Cette imprécision introduit probablement un biais dans l'intensité des profils d'activité simulée dans la ROI 2. Ce biais contribue aux écarts observés entre activités mesurée et simulées.

#### *b) La composition du milieu*

La détermination de la composition simulée s'effectue à partir d'une conversion des HU, définis dans la partie II.B.4, de l'imagerie anatomique proposée par (Schneider *et al.*, 2000). Cependant, cette conversion a été établie pour identifier les organes ou tissus musculaires chez l'homme à partir de ces HU. Elle ne permet donc pas de remonter à la composition des matériaux du modèle de tête avec précision ; par conséquent, la composition simulée du fantôme est approximative.

Des matériaux de composition connus ont été scannés pour évaluer l'écart (en nombre HU) entre les HU calculés par l'équation (10) décrite par Schneider et al. (2000) et les HU mesurés par notre caméra TEP à l'aide de ROI dans l'image TDM. Cet écart permet d'évaluer

la qualité de notre conversion des HU en composition de matériaux lors de notre simulation dans le modèle de tête. Le tableau 23 montre les écarts existants entre les HU calculés et les HU mesurés par la caméra utilisée pour un jeu de matériaux.

**Tableau 23 : La comparaison entre les HU calculés (Schneider *et al.*, 2000) et les HU mesurés par le Biograph 6 PET/CT.**

Tissu	Graisse	Muscle	Sein	Os trabéculaire	Os dense	Os cortical	Os spongieux	Eau
<b>HU calculé</b>	-89	52	-42	255	972	1379	1927	0
<b>HU mesuré</b>	-70	54	-34	415	1556	2104	381	0

L'écart entre les valeurs calculés et mesurées est particulièrement important pour les structures osseuses, tandis que pour les tissus (graisse, muscle et sein) l'écart est acceptable et proche des écarts observés (Schneider *et al.*, 2000). Les HU calculés dépendent notamment du calibrage de l'appareil de mesure. Seule une détermination appropriée des paramètres relatifs au calibrage et impactant le calcul des HU sur notre appareil permettait de diminuer les écarts observés. Notre simulation est donc particulièrement sensible à la conversion des HU en composition, dans les structures osseuses. Lorsque la fraction relative de  $^{12}\text{C}$  et  $^{16}\text{O}$  entre deux milieux est biaisé, il en résulte que l'intensité du signal mesurée entre 2 interfaces est affectée. Un décalage peut ainsi être introduit.

### *c) Le nombre de protons simulés*

Le nombre de protons simulés est un paramètre clé pour simuler l'acquisition par la caméra TEP. En effet il faut soit se mettre dans les conditions expérimentales en simulant le même nombre de protons que celui envoyé lors de l'irradiation, soit on reproduit un nombre de coïncidences proche de celui mesuré en TEP pour se placer dans les mêmes conditions avant reconstruction.

La figure 79 montre qu'en simulant deux fois plus d'activité, et donc deux fois plus de coïncidences, on obtient des zones d'activités plus corrélés avec une mesure TEP. Dans les structures complexes, il est particulièrement nécessaire de simuler un nombre de protons correspondant à l'irradiation réalisée.

### *d) Les sections efficaces*

La création des émetteurs de positons a été simulée à l'aide de sections efficaces. Bien que leur robustesse ait été évaluée sur différents matériaux, il existe toujours une incertitude sur les sections efficaces d'où la nécessité de les affiner.

## VII. Les conclusions et perspectives

### A. Les pistes d'amélioration de la modélisation de l'activité mesurée par la TEP post-irradiation

Les points suivants permettraient d'améliorer la précision de la simulation de l'activité  $\beta^+$  mesurée en TEP :

- Une meilleure évaluation du potentiel moyen d'ionisation du matériau. Cependant, cette évaluation est limitée, parce qu'il existe peu de données expérimentales, de plus, la valeur du potentiel moyen d'ionisation varie selon l'outil MC choisi (Seravalli *et al.*, 2012).
- Une convergence dans les données expérimentales des sections efficaces.
- L'introduction du modèle d'élimination biologique (III.A.3) prévue dans l'outil GATE qui permettra d'avancer la chaîne de modélisation. Cependant, on manque encore de modélisations précises de l'élimination biologique.

### B. Les limites de la méthode d'exploitation de la TEP post-irradiation pour déterminer le parcours des protons

La formation des émetteurs de positons le long du faisceau ne se superpose pas au dépôt de dose. En effet, la production des émetteurs de positons, via des réactions nucléaires, est limitée par l'existence d'énergie de seuil. Or, la méthode décrite dans la partie IV.B.3 est limitée à la comparaison des activités mesurés et simulés. Néanmoins, il existe une zone où aucun émetteur de positons n'est formé, la présence d'inhomogénéité dans cette zone pourrait mener à un écart du parcours des protons qui ne serait pas possible d'évaluer à partir de cette méthode de vérification du parcours des protons.

Dans la mesure TEP post-irradiation, l'activité mesurée est principalement due aux désintégrations du  $^{11}\text{C}$ . Dans cette partie, on se propose d'exploiter l'énergie maximale de formation des émetteurs de  $^{11}\text{C}$  ainsi que de l'énergie seuil des réactions nucléaires afin de déterminer le parcours des protons dans la cible, c.a.d. la position d'arrêt des protons dans la matière.

La figure 80 illustre par :

- **Des pointillés orange** : la position correspondant à l'énergie maximale de formation des émetteurs de positons.
- **Des pointillés verts** : la position correspondant à l'énergie de seuil

L'idée est donc de localiser précisément là où l'activité est maximale (pointillé orange) et là où l'activité s'arrête en profondeur dans le sens du faisceau d'irradiation (pointillé vert). A partir de ces coordonnées spatiales, on peut simuler le dépôt d'énergie des protons ainsi



que leur parcours correspondants aux énergies associées. La méthode consiste à partir de la mesure TEP et d'y associer une simulation complémentaire pour retrouver le parcours des protons. Le tableau 24 synthétise les données disponibles concernant la formation de  $^{11}\text{C}$ . Le tableau 25 donne la distance parcourue par les protons pour certaines énergies caractéristiques. Ces valeurs sont cohérentes avec celles proposées par SRIM (Stopping and Range of Ions in Matter), par exemple le parcours projeté est de 8,57 mm pour des protons de 32,5 MeV.

**Tableau 24 : Les énergies caractéristiques disponibles dans la littérature.**

Données	Energies de seuil (MeV)	(Energies maximales (MeV), $\sigma$ (mbarn))
$^{12}\text{C} (p, pn) ^{11}\text{C}$	20,61 (Parodi, 2007) 19,19 (Espana, 2011)	(46,7 ; 101) (Aamodt, 1952) (45 ; 95) (Parodi, 2007) (32 ; 89) (Espana, 2011)
$^{16}\text{O} (p, 3p3n) ^{11}\text{C}$	27,50	(61 ; 18,8)
$^{12}\text{C} (p, X) ^{11}\text{C}$	8,5 20	(46,7 ; 101) (Hintz, 1952) (33,3 ; 92,5) (Cumming, 1963)

**Tableau 25 : Les distances parcourus dans du PMMA obtenu à l'aide de simulation sous GEANT4.**

Energies (MeV)	Distance parcouru dans du PMMA (mm)
20,61	4
45	16,5
32,52	9

La figure 80 superpose un profil de dose simulé et le profil d'activité mesuré en TEP avec un seuil de 5% de l'activité maximale. Les auteurs (Zhu *et al.*, 2011) ont comparé des activités en utilisant des seuils de 5% de l'activité moyenne. Le profil d'activité s'arrête en  $x= 27$ , tandis que 4 mm après la chute d'activité dans le PMMA, soit une distance parcourue équivalente aux énergies de seuil proposé par (Parodi, 2007) et (Espana, 2011), le dépôt de dose devient inférieur à 2% de son maximum au niveau du pic de Bragg.

### Profil TEP et depot de dose

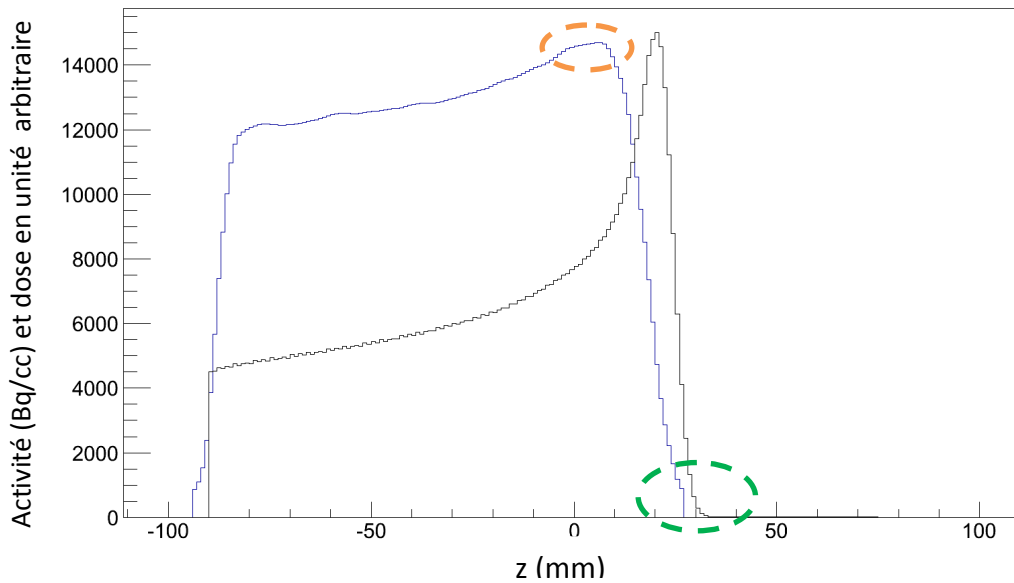


Figure 80 : Le profil TEP avec un seuil de 5 % de l'activité maximale, les pointillés oranges désignent la position où la section efficace est maximale et les pointillés verts désignent la pénombre distale de la dose déposée.

Actuellement, on ne dispose pas des valeurs précises de certaines des énergies caractéristiques. L'énergie pour laquelle la section efficace est maximale ne permet de s'approcher de la pénombre distale du dépôt de dose. Par ailleurs, il est difficile de localiser précisément le maximum du profil de dose. En raison de la présence d'un bruit de fond dans le signal TEP ainsi que la résolution spatiale, on ne peut déterminer avec précision la position distale d'un profil d'activité.

De plus le dépôt de dose n'est pas associé à des protons mono énergétiques, l'effet de straggling rend l'évaluation du point d'arrêt des protons plus difficile. Les derniers  $^{11}\text{C}$  formés ne sont pas formés exactement à l'énergie de seuil.

Le seuil choisi pour enlever le bruit présent dans le profil est aussi choisi de manière approximative.

### C. La synthèse des résultats et les perspectives pour le contrôle de la protonthérapie

Dans le cadre de cette thèse, on a étudié l'ensemble des étapes de modélisation de la formation des émetteurs de positons menant à la vérification du parcours des protons à l'aide de la TEP post-irradiation.

L'exploitation de la TEP pour contrôler et évaluer a posteriori le parcours des protons et le dépôt de dose lors des irradiations en protonthérapie est complexe car les phénomènes à prendre en compte sont nombreux :

- Modélisation du faisceau pour un pic de Bragg ou un SOBP

- Modélisation des processus physiques conduisant à la génération des émetteurs de positons
- Elimination biologique des émetteurs de positons dans les tissus
- Modélisation de l'émission radioactive des positons

Tous ces phénomènes concourent à une image TEP expérimentale bruitée. Ce bruit ainsi que la complexité des phénomènes qui participent à l'acquisition TEP rendent son exploitation difficile, alors que la résolution spatiale y participe peu.

En ce qui concerne l'élimination biologique, on pourrait envisager de faire une mesure de perfusion des tissus irradiés en TEP à l'eau marquée chez des patients après irradiation.

L'exploitation d'une modélisation Monte Carlo du faisceau de protons a toujours été utilisée pour la vérification du parcours chez des patients. Une modélisation simplifiée ne serait pas adaptée à la vérification du parcours des protons. Cependant, j'ai proposé une modélisation simplifiée du faisceau dans le cadre d'irradiations sur des fantômes en l'absence d'une modélisation MC du faisceau. J'ai évalué différents modèles de physique disponibles dans GEANT4 (Seravalli *et al.*, 2012). Les modèles physiques permettant une reproduction adéquate du dépôt de dose ne sont néanmoins pas adaptés à la modélisation des émetteurs de positons. J'ai mis en évidence des problèmes de sous-estimation de la production des émetteurs de positons dans les versions GEANT4 9.2 et 9.4. Cela m'a conduit à introduire des sections efficaces dans l'outil de simulation GATE.

L'étude de la modélisation de l'acquisition TEP repose sur une modélisation simplifiée du faisceau et sur l'utilisation de sections efficaces pour la simulation de la formation des émetteurs de positons. La modélisation MC de la caméra TEP a été proposée pour des fantômes homogène et inhomogène. En milieu homogène, la vérification du parcours est peu sensible à la méthode de modélisation de la caméra TEP. En revanche, les distributions d'activités simulées en milieu homogène montrent des fluctuations statistiques comparables à celles mesurées. Lorsque des méthodes de déconvolution, décrites dans partie IV.B.2.c)(iii), sont utilisées pour retrouver la distribution de dose à partir de l'activité mesurée, ces fluctuations statistiques sont susceptibles de se propager à la distribution de dose. Une modélisation précise de la caméra TEP pourrait permettre une prise en compte des fluctuations statistiques lors du processus de déconvolution.

Au vu des résultats, il serait intéressant de réaliser une simulation MC de l'ensemble des trois étapes de modélisation de l'activité, particulièrement en milieu inhomogène. Par ailleurs, les résultats montrés ont été obtenus avec une délivrance passive du faisceau de protons. La délivrance active du faisceau se fait sans l'intermédiaire d'un modulateur, mais nécessite un grand nombre de spots. La précision de la dose simulée et de la distribution d'activité requiert un grand jeu de données simulées pour chacun des spots. De plus, une simulation à l'échelle du nombre de protons délivrés permettrait de quantifier la dose déposée et de s'affranchir d'une normalisation au maximum de l'intensité qui ne permet

qu'une corrélation spatiale entre l'activité et la dose déposée, et non une évaluation quantitative de la dose déposée.

Les résultats présentés ont été obtenus à partir d'irradiations sur des fantômes. Cependant, lors du contrôle des irradiations chez des patients, les effets d'éliminations biologiques dégradent fortement la qualité de la mesure TEP post-irradiation. D'autres méthodes ont donc été envisagées, telles que la mesure des « gammas prompts » qui permettent de s'affranchir de ces effets biologiques dans la mesure; elles doivent être évaluées en condition thérapeutique en présence de ces phénomènes biologiques.



## VIII. Publications et Communications

Seravalli E, Robert C, Bauer J, Stichelbaut F, Kurz C, Smeets J, Van Ngoc Ty C, Schaart D R, Buvat I, Parodi K and Verhaegen F 2012 Monte Carlo calculations of positron emitter yields in proton radiotherapy *Physics in Medicine and Biology* **57** 1659-73

Van Ngoc Ty C, De Marzi L, Jan S, Lestand L, Ferrand R, Comtat C and Trebossen R 2010 Monte Carlo simulation of positron-emitting nuclei distributions in proton therapy *2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (2010 NSS/MIC)*

Van Ngoc Ty C, De Marzi L, Jan S, Lestand L, Ferrand R, Comtat C and Trebossen R 2011 Monte Carlo PET camera modelling for proton range evaluation in proton therapy *2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (SS/MIC 2011)*



## IX. Références

### A. Ouvrages

(2007). *ICRU Report 78*. Journal of the ICRU, Vol. 7, No. 2.

Andrieu, J.-M., Colonna, P., & Lévy, R. (1997). *Cancers: guide pratique d'évaluation du traitement et de surveillance*. ESTEM.

CEDIT. (2002). <http://ancien-credit.aphp.fr/servlet/siteCedit?Destination=reco&numArticle=01.10>.

Dillenseger, J.-P., & Moerschel, E. (2009). *Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie*. Masson.

ICRU49. (1993). *Stopping Power and Ranges for Protons and Alpha Particles*.

Mazeron, J.-J. (2008). *Technique d'irradiations des cancers : La radiothérapie conformationnelle*. Maloine.

Parodi, K. (2004). *On the feasibility of dose quantification with in-beam PET data in radiotherapy with C-12 and proton beams*.

Vidal, M. (2011). *Evolution des modèles de calcul pour le logiciel de planification de la dose en protonthérapie*.

www.apmnews.com. (2012). *Incident de radioprotection de niveau 2 au centre Antoine Lacassagne à Nice*.

### B. Articles

Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, Asai M, Axen D, Banerjee S, Barrand G, Behner F, Bellagamba L, Boudreau J, Broglia L, Brunengo A, Burkhardt H, Chauvie S, Chuma J, Chytracak R, Cooperman G, Cosmo G, Degtyarenko P, Dell'Acqua A, Depaola G, Dietrich D, Enami R, Feliciello A, Ferguson C, Fesefeldt H, Folger G, Foppiano F, Forti A, Garelli S, Giani S, Giannitrapani R, Gibin D, Cadenas J J G, Gonzalez I, Abril G G, Greeniaus G, Greiner W, Grichine V, Grossheim A, Guatelli S, Gumplinger P, Hamatsu R, Hashimoto K, Hasui H, Heikkinen A, Howard A, Ivanchenko V, Johnson A, Jones F W, Kallenbach J, Kanaya N, Kawabata M, Kawabata Y, Kawaguti M, Kelner S, Kent P, Kimura A, Kodama T, Kokoulin R, Kossov M, Kurashige H, Lamanna E, Lampen T, Lara V, Lefebure V, Lei F, Liendl M, Lockman W, Longo F, Magni S, Maire M, Medernach E, Minamimoto K, de Freitas P M, Morita Y, Murakami K, Nagamatu M, Nartallo R, Nieminen P, Nishimura T, Ohtsubo K, Okamura M, O'Neale S, Oohata Y, Paech K, Perl J, Pfeiffer A, Pia M G, Ranjard F, Rybin A, Sadilov S, Di Salvo E, Santin G, Sasaki T, Savvas N, Sawada Y, Scherer S, Seil S, Sirotenko V, Smith D, Starkov N, Stoecker H, Sulkimo J, Takahata M, Tanaka S, Tcherniaev E, Tehrani E S, Tropeano M, Truscott P, Uno H, Urban L, Urban P, Verderi M, Walkden A, Wander W, Weber H, Wellisch J P,



- Wenaus T, Williams D C, Wright D, Yamada T, Yoshida H and Zschiesche D 2003 GEANT4-a simulation toolkit *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment* **506** 250-303
- Arduini G, Cambria R, Canzi C, Gerardi F, Gottschalk B, Leone R, Sangaletti L and Silari M 1996 Physical specifications of clinical proton beams from a synchrotron *Medical Physics* **23** 939-51
- Baskar R, Lee K A, Yeo R and Yeoh K-W 2012 Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions *International Journal of Medical Sciences* **9** 193-9
- Beebe-Wang J, Vaska P, Dilmanian F A, Peggs S G and Schlyer D J 2004 Simulation of proton therapy treatment verification via PET imaging of induced positron-emitters. In: *IEEE Nuclear Science Symposium/Medical Imaging Conference*, (Portland, OR pp 2496-500
- Belli M, Cera F, Cherubini R, Dalla Vecchia M, Haque A M I, Ianzini F, Moschini G, Sapora O, Simone G, Tabocchini M A and Tiveron P 1998 RBE-LET relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in V79 cells: further results at the LNL facility *International Journal of Radiation Biology* **74** 501-9
- Bom V, Joulaeizadeh L and Beekman F 2012 Real-time prompt gamma monitoring in spot-scanning proton therapy using imaging through a knife-edge-shaped slit *Physics in Medicine and Biology* **57** 297-308
- Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J and Forman D 2012 Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study *The lancet oncology* **13**
- Bulanov S V, Daido H, Esirkepov T Z, Khoroshkov V S, Koga J, Nishihara K, Pegoraro F, Tajima T and Yamagiwa M 2004 Feasibility of using laser ion accelerators in proton therapy. In: *22nd Summer School and International Symposium on the Physics of Ionized Gases*, (Tara Natl Pk, YUGOSLAVIA pp 414-29
- Castiglioni I, Rizzo G, Gilardi M C, Bettinardi V, Savi A and Fazio F 2005 Lesion detectability and quantification in PET/CT oncological studies by Monte Carlo simulations *IEEE Transactions on Nuclear Science* **52** 136-42
- Cavenagh E C, Weinberger E, Shaw D W W, White K S and Geyer J R 1995 HEMATOPOIETIC MARROW REGENERATION IN PEDIATRIC-PATIENTS UNDERGOING SPINAL IRRADIATION - MR DEPICTION *American Journal of Neuroradiology* **16** 461-7
- Chung C S, Keating N, Yock T and Tarbell N 2008 Comparative analysis of second malignancy risk in patients treated with proton therapy versus conventional photon therapy *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **72** S8-S
- Comtat C, Bataille F, Michel C, Jones J P, Sibomana M, Janeiro L and Trebossen R 2004 OSEM-3D reconstruction strategies for the ECAT HRRT. In: *Nuclear Science Symposium/Medical Imaging Conference*, (Rome, ITALY pp 3492-6
- Daube-Witherspoon M E, Karp J S, Casey M E, DiFilippo F P, Hines H, Muehlelehner G, Simcic V, Stearns C W, Adam L E, Kohlmyer S and Sossi V 2002 PET performance measurements using the NEMA NU 2-2001 standard *Journal of Nuclear Medicine* **43** 1398-409
- Enghardt W, Crespo P, Fiedler F, Hinz R, Parodi K, Pawelke J and Ponisch F 2004 Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment* **525** 284-8
- Enghardt W, Debus J, Haberer T, Hasch B G, Hinz R, Jakel O, Kramer M, Lauckner K and Pawelke J 1999 The application of PET to quality assurance of heavy-ion tumor therapy *Strahlentherapie Und Onkologie* **175** 33-6
- Espana S and Paganetti H 2010 The impact of uncertainties in the CT conversion algorithm when predicting proton beam ranges in patients from dose and PET-activity distributions *Physics in Medicine and Biology* **55** 7557-71
- Espana S, Zhu X, Daartz J, El Fakhri G, Bortfeld T and Paganetti H 2011 The reliability of proton-nuclear interaction cross-section data to predict proton-induced PET images in proton therapy *Physics in Medicine and Biology* **56** 2687-98

- Gensheimer M F, Yock T I, Liebsch N J, Sharp G C, Paganetti H, Madan N, Grant P E and Bortfeld T 2010 IN VIVO PROTON BEAM RANGE VERIFICATION USING SPINE MRI CHANGES *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **78** 268-75
- Gonias P, Bertsekas N, Karakatsanis N, Saatsakis G, Gaitanis A, Nikolopoulos D, Loudos G, Papaspyrou L, Sakellios N, Tsantilas X, Daskalakis A, Liaparinos P, Nikita K, Louizi A, Cavouras D, Kandarakis I and Panayiotakis G S 2007 Validation of a GATE model for the simulation of the Siemens biograph (TM) 6 PET scanner *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment* **571** 263-6
- Igaki H, Tokuuye K, Okumura T, Sugahara S, Kagei K, Hata M, Ohara K, Hashimoto T, Tsuboi K, Takano S, Matsumura A and Akine Y 2004 Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **60** 1120-6
- Iseki Y, Kanai T, Kanazawa M, Kitagawa A, Mizuno H, Tomitani T, Suda M and Urakabe E 2004 Range verification system using positron emitting beams for heavy-ion radiotherapy *Physics in Medicine and Biology* **49**
- Jan S, Benoit D, Becheva E, Carlier T, Cassol F, Descourt P, Frisson T, Grevillot L, Guigues L, Maigne L, Morel C, Perrot Y, Rehfeld N, Sarrut D, Schaart D R, Stute S, Pietrzyk U, Visvikis D, Zahra N and Buvat I 2011 GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy *Physics in Medicine and Biology* **56** 881-901
- Jan S, Comtat C, Strul D, Santin G and Trebossen R 2005 Monte Carlo simulation for the ECAT EXACT HR plus system using GATE *Ieee Transactions on Nuclear Science* **52** 627-33
- Jarlskog C Z and Paganetti H 2008 Physics settings for using the Geant4 toolkit in proton therapy *Ieee Transactions on Nuclear Science* **55** 1018-25
- Knopf A, Parodi K, Bortfeld T, Shih H A and Paganetti H 2009 Systematic analysis of biological and physical limitations of proton beam range verification with offline PET/CT scans *Physics in Medicine and Biology* **54** 4477-95
- Knopf A, Parodi K, Paganetti H, Cascio E, Bonab A and Bortfeld T 2008 Quantitative assessment of the physical potential of proton beam range verification with PET/CT *Physics in Medicine and Biology* **53** 4137-51
- Kraft G and Heavy Ion Therapy C 2000 Tumorthrapy with ion beams *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment* **454** 1-10
- Kurosawa S, Kubo H, Ueno K, Kabuki S, Iwaki S, Takahashi M, Taniue K, Higashi N, Miuchi K, Tanimori T, Kim D and Kim J 2012 Prompt gamma detection for range verification in proton therapy *Current Applied Physics* **12** 364-8
- Lafond C, Jouyaux F, Bellec J, Henry O, Perdrieux M, Chajon E, Le Prise E, de Crevoisier R and Manens J P 2010 Which IMRT? From "step and shoot" to VMAT: Physicist point of view *Cancer Radiotherapie* **14** 539-49
- Lechner A, Ivanchenko V N and Knobloch J 2010 Validation of recent Geant4 physics models for application in carbon ion therapy *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section B-Beam Interactions with Materials and Atoms* **268**
- Lee C T, Bilton S D, Famiglietti R M, Riley B A, Mahajan A, Chang E L, Maor M H, Woo S Y, Cox J D and Smith A R 2005 Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **63** 362-72
- Litzenberg D W, Roberts D A, Lee M Y, Pham K, Molen A M V, Ronningen R and Becchetti F D 1999 On-line monitoring of radiotherapy beams: Experimental results with proton beams *Medical Physics* **26** 992-1006
- Lopatiuk-Tirpak O, Su Z, Li Z, Hsi W, Meeks S and Zeidan O 2011 Spatial correlation of proton irradiation-induced activity and dose in polymer gel phantoms for PET/CT delivery verification studies *Medical physics* **38** 6483
- Luo W, Fourkal E, Li J S and Ma C M 2005 Particle selection and beam collimation system for laser-accelerated proton beam therapy *Medical Physics* **32** 794-806

- Mazeron J-J 2008 *Technique d'irradiations des cancers : La radiothérapie conformationnelle*: Maloine)
- Mertens C J, Wilson J W, Walker S A and Tweed J 2007 Coupling of multiple Coulomb scattering with energy loss and straggling in HZETRN *Advances in Space Research* **40** 1357-67
- Miller D W 1995 A REVIEW OF PROTON-BEAM RADIATION-THERAPY *Medical Physics* **22** 1943-54
- Min C-H, Kim C H, Youn M-Y and Kim J-W 2006 Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy *Applied Physics Letters* **89**
- Min-Seok P, Wonho L and Jung-Min K 2010 Estimation of proton distribution by means of three-dimensional reconstruction of prompt gamma rays *Applied Physics Letters* **97**
- Miyatake A, Nishio T, Ogino T, Saijo N, Esumi H and Uesaka M 2010 Measurement and verification of positron emitter nuclei generated at each treatment site by target nuclear fragment reactions in proton therapy *Medical Physics* **37** 4445-55
- Mizuno H, Tomitani T, Kanazawa M, Kitagawa A, Pawelke J, Iseki Y, Urakabe E, Suda M, Kawano A, Iritani R, Matsushita S, Inaniwa T, Nishio T, Furukawa S, Ando K, Nakamura Y K, Kanai T and Ishii K 2003 Washout measurement of radioisotope implanted by radioactive beams in the rabbit *Physics in Medicine and Biology* **48** 2269-81
- Mock U, Georg D, Bogner J, Auberger T and Potter R 2004 Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **58** 147-54
- Moteabbed M, Espana S and Paganetti H 2011 Monte Carlo patient study on the comparison of prompt gamma and PET imaging for range verification in proton therapy *Physics in Medicine and Biology* **56** 1063-82
- Newhauser W D, Fontenot J D, Mahajan A, Kornguth D, Stovall M, Zheng Y, Taddei P J, Mirkovic D, Mohan R, Cox J D and Woo S 2009 The risk of developing a second cancer after receiving craniospinal proton irradiation *Physics in Medicine and Biology* **54** 2277-91
- Nishio T, Ogino T, Nomura K and Uchida H 2006 Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system *Medical Physics* **33** 4190-7
- Paganetti H, Jiang H, Lee S Y and Kooy H M 2004 Accurate Monte Carlo simulations for nozzle design, commissioning and quality assurance for a proton radiation therapy facility *Medical Physics* **31**
- Paganetti H, Jiang H Y, Parodi K, Slopesma R and Engelsman M 2008 Clinical implementation of full Monte Carlo dose calculation in proton beam therapy *Physics in Medicine and Biology* **53** 4825-53
- Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck L E, Goitein M, Loeffler J S and Suit H D 2002 Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **53** 407-21
- Paganetti H and Schmitz T 1996 The influence of the beam modulation technique on dose and RBE in proton radiation therapy *Physics in Medicine and Biology* **41** 1649-63
- Parodi K and Bortfeld T 2006 A filtering approach based on Gaussian-powerlaw convolutions for local PET verification of proton radiotherapy *Physics in Medicine and Biology* **51** 1991-2009
- Parodi K, Ferrari A, Sommerer F and Paganetti H 2007a Clinical CT-based calculations of dose and positron emitter distributions in proton therapy using the FLUKA Monte Carlo code *Physics in Medicine and Biology* **52** 3369-87
- Parodi K, Paganetti H, Cascio E, Flanz J B, Bonab A A, Alpert N M, Lohmann K and Bortfeld T 2007b PET/CT imaging for treatment verification after proton therapy: A study with plastic phantoms and metallic implants *Medical Physics* **34** 419-35
- Parodi K, Paganetti H, Shih H A, Michaud S, Loeffler J S, DeLaney T F, Liebsch N J, Munzenrider J E, Fischman A J, Knopf A and Bortfeld T 2007c Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **68** 920-34
- Peschke P, Karger C P, Scholz M, Debus J and Huber P E 2011 RELATIVE BIOLOGICAL EFFECTIVENESS OF CARBON IONS FOR LOCAL TUMOR CONTROL OF A RADIORESISTANT PROSTATE

- CARCINOMA IN THE RAT *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **79** 239-46
- Peterson S W, Robertson D and Polf J 2010 Optimizing a three-stage Compton camera for measuring prompt gamma rays emitted during proton radiotherapy *Physics in Medicine and Biology* **55** 6841-56
- Polf J C, Peterson S, Robertson D and Beddar S 2011 Measuring Prompt Gamma Ray Emission During Proton Radiotherapy for Assessment of Treatment Delivery and Patient Response *AIP Conference Proceedings* **1336**
- Ponisch F, Parodi K, Hasch B G and Enghardt W 2004 The modelling of positron emitter production and PET imaging during carbon ion therapy *Physics in Medicine and Biology* **49** 5217-32
- Pshenichnov I, Mishustin I and Greiner W 2006 Distributions of positron-emitting nuclei in proton and carbon-ion therapy studied with GEANT4 *Physics in Medicine and Biology* **51** 6099-112
- Remmele S, Hesser J, Paganetti H and Bortfeld T 2011 A deconvolution approach for PET-based dose reconstruction in proton radiotherapy *Physics in Medicine and Biology* **56** 7601-19
- Robson L, Simpson P T, Clarke R J, Ledingham K W D, Lindau F, Lundh O, McCanny T, Mora P, Neely D, Wahlstrom C G, Zepf M and McKenna P 2007 Scaling of proton acceleration driven by petawatt-laser-plasma interactions *Nature Physics* **3** 58-62
- Schaffner B and Pedroni E 1998 The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning: experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power *Physics in Medicine and Biology* **43** 1579-92
- Schaffner B, Pedroni E and Lomax A 1999 Dose calculation models for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system: an attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation *Physics in Medicine and Biology* **44**
- Schneider W, Bortfeld T and Schlegel W 2000 Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions *Physics in Medicine and Biology* **45** 459-78
- Seravalli E, Robert C, Bauer J, Stichelbaut F, Kurz C, Smeets J, Ty C V N, Schaart D R, Buvat I, Parodi K and Verhaegen F 2012 Monte Carlo calculations of positron emitter yields in proton radiotherapy *Physics in Medicine and Biology* **57** 1659-73
- Shakirin G, Braess H, Fiedler F, Kunath D, Laube K, Parodi K, Priegnitz M and Enghardt W 2011 Implementation and workflow for PET monitoring of therapeutic ion irradiation: a comparison of in-beam, in-room, and off-line techniques *Physics in Medicine and Biology* **56** 1281-98
- Sheets N C, Goldin G H, Meyer A-M, Wu Y, Chang Y, Sturmer T, Holmes J A, Reeve B B, Godley P A, Carpenter W R and Chen R C 2012 Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer *JAMA : the journal of the American Medical Association* **307** 1611-20
- Soret M, Bacharach S L and Buvat I 2007 Partial-volume effect in PET tumor imaging *Journal of Nuclear Medicine* **48** 932-45
- St Clair W H, Adams J A, Bues M, Fullerton B C, La Shell S, Kooy H M, Loeffler J S and Tarbell N J 2004 Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **58** 727-34
- Suit H, DeLaney T, Goldberg S, Paganetti H, Clasio B, Gerweck L, Niemierko A, Hall E, Flanz J, Hallman J and Trofimov A 2010 Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients *Radiotherapy and Oncology* **95** 3-22
- Surti S, Zou W, Daube-Witherspoon M E, McDonough J and Karp J S 2011 Design study of an in situ PET scanner for use in proton beam therapy *Physics in Medicine and Biology* **56** 2667-85
- Testa M, Bajard M, Chevallier M, Dauvergne D, Freud N, Henriquet P, Karkar S, Le Foulher F, Letang J M, Plescak R, Ray C, Richard M H, Schardt D and Testa E 2010 Real-time monitoring of the Bragg-peak position in ion therapy by means of single photon detection *Radiation and Environmental Biophysics* **49** 337-43

- Trofimov A, Nguyen P L, Coen J J, Doppke K P, Schneider R J, Adams J A, Bortfeld T R, Zietman A L, DeLaney T F and Shipley W U 2007 Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: A treatment planning comparison *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **69** 444-53
- Tylski P, Stute S, Grotus N, Doyeux K, Hapdey S, Gardin I, Vanderlinden B and Buvat I 2010 Comparative Assessment of Methods for Estimating Tumor Volume and Standardized Uptake Value in (18)F-FDG PET *Journal of Nuclear Medicine* **51** 268-76
- Vecchio S, Attanasi F, Belcari N, Camarda M, Cirrone G A P, Cuttone G, Di Rosa F, Lanconelli N, Moehrs S, Rosso V, Russo G and Del Guerra A 2009 A PET Prototype for "In-Beam" Monitoring of Proton Therapy *Ieee Transactions on Nuclear Science* **56** 51-6
- Wei J, Sandison G A, Hsi W-C, Ringor M and Lu X 2006 Dosimetric impact of a CT metal artefact suppression algorithm for proton, electron and photon therapies *Physics in Medicine and Biology* **51** 5183-97
- Wilson R R 1946 RADIOLOGICAL USE OF FAST PROTONS *Radiology* **47** 487-91
- Wolff D, Stieler F, Welzel G, Lorenz F, Abo-Madyan Y, Mai S, Herskind C, Polednik M, Steil V, Wenz F and Lohr F 2009 Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer *Radiotherapy and Oncology* **93** 226-33
- Zhu X, Espana S, Daartz J, Liebsch N, Ouyang J, Paganetti H, Bortfeld T R and El Fakhri G 2011 Monitoring proton radiation therapy with in-room PET imaging *Physics in Medicine and Biology* **56** 4041-57

## X. Annexe 1: Les paramètres d'intérêt lors d'une acquisition TEP : fiche de synthèse

Date :	Heure :
Référence irradiation :	Référence acquisition TEP :
Débit de dose après irradiation <b>au contact</b> au départ :	Débit de dose après irradiation <b>au niveau du colis</b> au départ :
Nombre d'UM :	
Parcours des protons dans l'eau (cm) :	Dose déposée à l'entrée ou dose totale (Gy):
Positionnement de la cible :	
Energie et caractéristiques du faisceau, taille collimateur :	
Débit de dose après irradiation <b>au contact</b> à l'arrivée :	Débit de dose après irradiation <b>au niveau du colis</b> à l'arrivée :
Délai total entre fin irradiation et début acquisition TEP :	
Détails acquisition TEP et reconstructions : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée acquisition statique</li> <li>- Isotope correction décroissance</li> <li>- Découpage dynamique</li> <li>- Algorithme de reconstruction</li> </ul>	

Emplacement acquisition PET:	Emplacement acquisition CT:

## XI. Annexe 2: La modélisation simplifiée du faisceau pour les irradiations dans du PMMA

Les tableaux suivants (tableau 26 et tableau 27) donnent la mesure des paramètres retenus pour le dépôt de dose dans l'eau obtenus lorsqu'une modélisation de la distribution énergétique est faite par une fonction gaussienne.

**Tableau 26 : Le résultat de la modélisation de l'irradiation A.**

24/07/09 (mm)	Mesure dans l'eau	Modélisation par une gaussienne
Parcours à 90%	130,4	129,1
Largeur à 60%	16,0	16,6
Largeur à 80%	7,6	8,0

**Tableau 27 : La résultat de la modélisation de l'irradiation B.**

26/11/10 (mm)	Mesure dans l'eau	Modélisation par une gaussienne
Parcours à 90%	101,1	99,1
Largeur à 60%	23,7	16,1
Largeur à 80%	12,0	8,1

*L'irradiation du 26/11/10 a été réalisée sur une ligne récente où une pale de modulateur reste toujours présente sur la ligne d'irradiation. Cette pale favorise un pic de Bragg plus large à 60% et 80% du maximum de dose. La distribution gaussienne est dans ce cas très approximative pour les largeurs à 60% et 80%, en revanche le parcours des protons est approché au mm près.*

Le dépôt de dose simulée dans l'eau correspondant à l'irradiation A est proche de la mesure, puisqu'on obtient un parcours approché à près d'1 mm. Enfin les largeurs à 60% et 80%, sont avoisinés au mm près.



## XII. Annexe 3: La conversion des HU en densité et composition des matériaux

Tableau 28 : Le tableau de conversion des unités de Hounsfield en composition de matériaux.

HU	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	Ar	K	Ca	Ti	Cu	Zn	Ag	Sn	Noms
-1050	0	0	75,5	23,2	0	0	0	0	0	1,3	0	0	0	0	0	0	0	Air
-950	10,3	10,5	3,1	74,9	0,2	0	0,2	0,3	0,3	0	0,2	0	0	0	0	0	0	Lung
-120	11,6	68,1	0,2	19,8	0,1	0	0	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	AT_AG_SI1
-82	11,3	56,7	0,9	30,8	0,1	0	0	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	AT_AG_SI2
-52	11,0	45,8	1,5	41,1	0,1	0	0,1	0,2	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	AT_AG_SI3
-22	10,8	35,6	2,2	50,9	0	0	0,1	0,2	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	AT_AG_SI4
8	10,6	28,4	2,6	57,8	0	0	0,1	0,2	0,2	0	0,1	0	0	0	0	0	0	AT_AG_SI5
19	10,3	13,4	3,0	72,3	0,2	0	0,2	0,2	0,2	0	0,2	0	0	0	0	0	0	SoftTissus
80	9,4	20,7	6,2	62,2	0,6	0	0	0,6	0,3	0	0,0	0	0	0	0	0	0	ConnectiveTissue
120	9,5	45,5	2,5	35,5	0,1	0	2,1	0,1	0,1	0	0,1	4,5	0	0	0	0	0	Marrow_Bone01
200	8,9	42,3	2,7	36,3	0,1	0	3,0	0,1	0,1	0	0,1	6,4	0	0	0	0	0	Marrow_Bone02
300	8,2	39,1	2,9	37,2	0,1	0	3,9	0,1	0,1	0	0,1	8,3	0	0	0	0	0	Marrow_Bone03
400	7,6	36,1	3,0	38,0	0,1	0,1	4,7	0,2	0,1	0	0	10,1	0	0	0	0	0	Marrow_Bone04
500	7,1	33,5	3,2	38,7	0,1	0,1	5,4	0,2	0	0	0	11,7	0	0	0	0	0	Marrow_Bone05
600	6,6	31,0	3,3	39,4	0,1	0,1	6,1	0,2	0	0	0	13,2	0	0	0	0	0	Marrow_Bone06
700	6,1	28,7	3,5	40,0	0,1	0,1	6,7	0,2	0	0	0	14,6	0	0	0	0	0	Marrow_Bone07
800	5,6	26,5	3,6	40,5	0,1	0,2	7,3	0,3	0	0	0	15,9	0	0	0	0	0	Marrow_Bone08
900	5,2	24,6	3,7	41,1	0,1	0,2	7,8	0,3	0	0	0	17,0	0	0	0	0	0	Marrow_Bone09
1000	4,9	22,7	3,8	41,6	0,1	0,2	8,3	0,3	0	0	0	18,1	0	0	0	0	0	Marrow_Bone10
1100	4,5	21,0	3,9	42,0	0,1	0,2	8,8	0,3	0	0	0	19,2	0	0	0	0	0	Marrow_Bone11
1200	4,2	19,4	4,0	42,5	0,1	0,2	9,2	0,3	0	0	0	20,1	0	0	0	0	0	Marrow_Bone12
1300	3,9	17,9	4,1	42,9	0,1	0,2	9,6	0,3	0	0	0	21,0	0	0	0	0	0	Marrow_Bone13
1400	3,6	16,5	4,2	43,2	0,1	0,2	10,0	0,3	0	0	0	21,9	0	0	0	0	0	Marrow_Bone14
1500	3,4	15,5	4,2	43,5	0,1	0,2	10,3	0,3	0	0	0	22,5	0	0	0	0	0	Marrow_Bone15
1640	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	65	29	AmalgamTooth
2300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	MetallImplants
3000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	MetallImplants

Tableau 29 : Le tableau de conversion des unités de Hounsfield en densité de matériaux.

HU	densité g/cm3
-1000	1.21e-3
-98	0.93
-97	0.930486
14	1.03
23	1.031
100	1.119900
101	1.076200
1600	1.964200
3000	2.8

### **XIII. Annexe 4: Les méthodes d'estimation de l'incertitude des profils d'activité**

#### **A. L'estimation de l'incertitude sur la largeur des profils d'activité en milieu homogène**

On extrait au hasard 15 profils d'activité dans la zone d'activité induite par les protons (figure 81). Les profils d'activités sont sommés autour de 10 voxels dans le plan transaxial. Ainsi, on obtient 15 valeurs de largeurs de profil. A partir de cette distribution statistique, on évalue la valeur moyenne et l'incertitude des largeurs de profils.

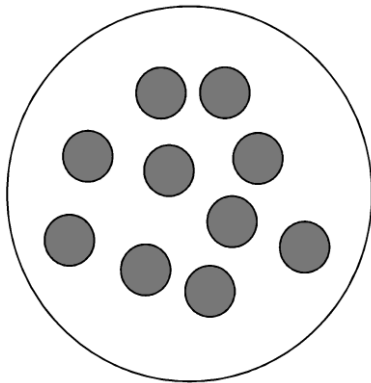


Figure 81 : Le principe de calcul d'incertitude des largeurs de profil d'activité dans du PMMA : coupe axiale de la zone d'activité représentée par le grand cercle noir, les cercles gris représentent des profils tirés au hasard.

#### **B. L'estimation de l'incertitude des profils d'activité en milieu inhomogène le long d'une droite (ROI).**

En milieu inhomogène, les profils d'activités ne peuvent être intégrés sur de nombreux voxels. Pour chacun des points de la droite de la ROI, on a évalué la valeur moyenne et l'incertitude à partir de voxels situés le plan perpendiculaire à la droite. La sélection de la distribution statistique s'est faite en prenant de très proches voxels voisins (figure 82), cependant on ne prend pas en compte les voxels adjacents en raison de l'EVP en TEP, décrite dans la partie IV.B.1.e). A partir de cette distribution statistique, on évalue la valeur moyenne et l'incertitude de chacun des profils.

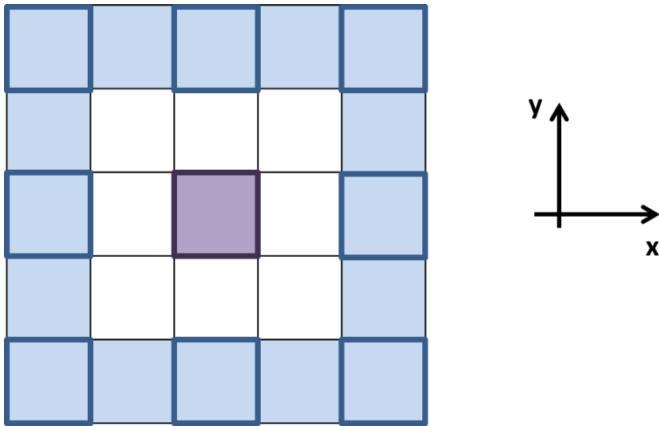


Figure 82 : Le principe d'évaluation de l'incertitude du voxel violet dans une ROI sous forme d'une droite par la sélection de voxels proches (bleu foncé) mais non adjacents.

### C. L'estimation de l'incertitude des profils d'activité en milieu inhomogène dans une ROI rectangulaire.

Dans cette région, on a estimé la moyenne et l'incertitude à partir de l'ensemble des voxels présents dans un même plan. On répète cette estimation le long de l'axe de la ROI.