



Etude de la dosimétrie par scintillateur plastique pour l'irradiation préclinique du petit animal à moyenne énergie

Coralie Le Deroff

► To cite this version:

Coralie Le Deroff. Etude de la dosimétrie par scintillateur plastique pour l'irradiation préclinique du petit animal à moyenne énergie. Physique [physics]. Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMC254 . tel-01690118

HAL Id: tel-01690118

<https://theses.hal.science/tel-01690118>

Submitted on 22 Jan 2018

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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Physique

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Étude de la dosimétrie par scintillateur plastique pour l'irradiation préclinique du petit animal à moyenne énergie

**Présentée et soutenue par
Coralie LE DEROFF**

**Thèse soutenue publiquement le 26 septembre 2017
devant le jury composé de**

M. Valentin BLIDEANU	Ingénieur chercheur CEA, HDR, Gif-sur-Yvette	Rapporteur
M. Marc ROUSSEAU	Maître de conférences, HDR, IPHC, Université de Strasbourg	Rapporteur
Mme Sophie CHIAVASSA	Physicienne médicale, ICO, Université de Nantes	Examineur
M. Jean-Louis HABRAND	Professeur des universités, Université de Caen Normandie	Examineur
M. Philippe LANIÈCE	Directeur de recherche CNRS, Université Paris-Sud	Examineur
M. Jean COLIN	Professeur des universités, Université de Caen Normandie	Examineur
Mme Anne-Marie FRELIN-LABALME	Ingénieur chercheur CEA, Université de Caen Normandie	Examineur
M. Xavier LEDOUX	Ingénieur chercheur CEA, Université de Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par M. Xavier LEDOUX, laboratoire GANIL



Table des matières

Remerciements	vii
1 Introduction	1
2 Radiothérapie préclinique et enjeux dosimétriques	5
2.1 Radiothérapie et recherche préclinique	5
2.1.1 Cancer et radiothérapie	5
2.1.2 Étapes et techniques de traitement	7
2.1.3 Recherche préclinique en radiothérapie	13
2.2 Éléments de dosimétrie	16
2.2.1 Interactions des photons dans la matière	16
2.2.2 Dépôt d'énergie par les électrons secondaires	20
2.2.3 Grandeurs dosimétriques et théorie des cavités	22
2.3 Dosimètre pour la radiothérapie préclinique	28
2.3.1 Détecteurs commercialisés	28
2.3.2 Choix d'un dosimètre adapté aux faisceaux précliniques	34
3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique	35
3.1 Présentation de l'irradiateur	36
3.1.1 Tube à rayons X	37
3.1.2 Irradiation	37
3.1.3 Imagerie embarquée	38
3.1.4 Logiciels de pilotage et de planification de traitement.	38
3.2 Caractérisation mécanique et dosimétrique.	41
3.2.1 Précision mécanique.	41
3.2.2 Temps de montée de l'irradiation	43
3.2.3 Dosimétrie absolue	43
3.2.4 Dosimétrie relative	54

3.3	Caractérisation spectrale	61
3.3.1	Méthodes de détermination des spectres	61
3.3.2	GATE.	62
3.3.3	Simulations des spectres en énergie du X-Rad 225Cx.	65
3.3.4	Validation	67
3.4	Résumé	73
4	Dosimètre à fibre scintillante DosiRat	75
4.1	Principes de la scintillation	76
4.1.1	Scintillation	76
4.1.2	<i>Quenching</i>	77
4.1.3	Lumière parasite	79
4.2	Description du détecteur	80
4.2.1	Sonde	81
4.2.2	Système de détection	83
4.3	Caractéristiques dosimétriques.	85
4.3.1	Sensibilité et précision	85
4.3.2	Lumière parasite	90
4.3.3	Stabilité	91
4.3.4	Linéarité avec le kerma et le débit de kerma	92
4.3.5	Dépendance angulaire	94
4.4	Dépendance en énergie	95
4.4.1	Sensibilité intrinsèque de DosiRat	96
4.4.2	Interprétations à l'aide du modèle de Birks	99
4.4.3	Discussion et comparaisons avec la littérature	105
4.4.4	Conclusion.	106
4.5	Résumé	107
5	Utilisation préclinique	109
5.1	Étalonnage en dose dans l'eau	110
5.1.1	Matériel et méthodes	110
5.1.2	Résultats et discussion.	111
5.2	Dosimétrie relative.	114
5.2.1	Facteurs d'ouverture collimateur	114
5.2.2	Rendements en profondeur	118
5.3	Dosimétrie <i>in vivo</i>	120
5.3.1	Étalonnage en conditions précliniques	123
5.3.2	Vérifications dosimétriques sur fantôme	124

5.3.3	Vérifications dosimétriques <i>in vivo</i>	130
5.3.4	Conclusions sur la dosimétrie <i>in vivo</i>	135
5.4	Irradiation de tumeurs mobiles.	137
5.4.1	Prise en compte des mouvements en radiothérapie	137
5.4.2	Dosimétrie des cibles mobiles avec DosiRat	138
5.4.3	Conclusions	144
5.5	Résumé	145
6	Conclusion et perspectives	147
6.1	Conclusion	147
6.2	Perspectives.	148
	Bibliographie	152
	Annexes	166
	Intercomparaison des données dosimétriques du X-Rad 225Cx	169
A.1	Couche de demi-atténuation	169
A.2	Débit de dose de référence selon le TG-61 de l'AAPM	169
A.3	Débit de dose de référence selon le TRS-398 de l'IAEA	170
A.4	Facteurs d'ouverture collimateur	170
	Données des expériences <i>in vivo</i>	173
	Résumé	175

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Navin Alahari, directeur du GANIL, de m'avoir accueillie au sein du laboratoire pendant ces trois années de thèse.

Je suis très reconnaissante envers l'ensemble des membres de mon jury, pluridisciplinaire, pour avoir étudié mon travail avec attention et expertise scientifique. Merci à Jean Colin de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de thèse. Merci à Valentin Blideanu et Marc Rousseau pour leur lecture attentive de ce manuscrit et leurs commentaires constructifs. Merci à Jean-Louis Habrand et Philippe Lanièce d'avoir été des examinateurs concernés. Enfin merci à Sophie Chiavassa d'avoir accepté de faire partie du jury, l'intérêt que tu as porté à ce travail en tant que physicienne médicale compte beaucoup pour moi.

Je remercie chaleureusement mon directeur de thèse Xavier Ledoux pour avoir suivi mon travail durant ces trois années, dans un domaine de la physique un peu éloigné du sien. Tu as toujours eu de précieux conseils et des encouragements qui m'aideront à prendre confiance en moi et en mes compétences.

Je tiens bien évidemment à exprimer ma profonde gratitude à Anne-Marie Frelin-Labalme pour m'avoir encadrée tout au long de cette thèse. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir apporté ton aide constante. Merci de m'avoir toujours encouragée, d'avoir pris le temps de lire et relire mon manuscrit et encore merci pour ton soutien lors de la dernière ligne droite de rédaction. Je serais ravie d'être amenée à retravailler avec toi, ou bien de se retrouver pour un atelier couture !

Je souhaite aussi remercier l'ensemble des personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

Un grand merci à Vincent Beaudouin pour son aide sur l'irradiateur, sa disponibilité et son ingéniosité. Je sais à présent que l'on peut fabriquer de grandes choses avec trois fois rien et de l'huile de coude ! Merci également aux membres de l'équipe Cervoxy de Cyceron pour nous avoir accompagnées lors d'expériences *in vivo*, qui ont permis de finaliser le projet de thèse avec succès.

Je pense également aux membres du groupe AMI du LPC, Daniel Cussol, Jean-Marc Fontbonne et particulièrement à Guillaume Boissonnat qui m'a formée sur l'utilisation de FASTER et Éric Garrido qui a pris le relai avec brio.

Je remercie chaleureusement le STP du GANIL pour m'avoir accueillie dans leurs bureaux pour que je bricole les premiers prototypes du dosimètre. Aussi, un grand merci à Mathieu Laroche et Sylvain Girard de l'équipe LIOA du CIMAP de m'avoir ensuite ouvert leurs portes et donné de leur temps pour me permettre d'effectuer d'excellents couplages optiques, qui font que DosiRat a aujourd'hui sa résolution spatiale millimétrique.

Remerciements

Je tiens à remercier Alain Batalla du centre François Baclesse pour les échanges et le matériel qu'il nous a prêté avec confiance pour nos mesures. Merci aussi à Sophie Heinrich de l'institut Curie de nous avoir prêté sa chambre d'ionisation qui nous a permis d'acquérir deux précieux points de mesure à basse énergie.

J'ai également une pensée particulière pour Marine, qui a été une chouette collègue de bureau, toujours pleine d'enthousiasme et de bonne humeur.

Je remercie évidemment les thésards du GANIL qui ont fini par m'accepter même si à leurs yeux je ne faisais pas de la vraie physique! Merci à Florent, José-Luis, Pierre et Mathieu, sans qui les pauses café n'auraient pas été si récréatives! Merci également à Quentin, Patrick, Dennis et Bartholomé, le millésime 2017, et bien sûr aux générations suivantes, à qui je souhaite bon courage, Benoît, Aldric, Simon et Valérian. Pour ceux que j'aurais oublié qu'ils sachent que je les remercie aussi!

Enfin, mes derniers remerciements vont à mes proches et tous ces gens géniaux et généreux que j'ai rencontré à Caen ça swing! Et bien sûr un immense merci à Lucas pour... tout!

Le cancer est un problème de santé publique majeur qui provoque le décès de 40 % des patients atteints, chaque année en France [1]. La radiothérapie est une des modalités de traitement de base qui vise à détruire les cellules tumorales à l'aide de rayonnements ionisants. Les techniques de traitement en radiothérapie ne cessent d'évoluer, grâce aux progrès en informatique et en imagerie notamment. Désormais, les machines de traitement par faisceaux de photons permettent d'irradier le volume tumoral avec une très bonne conformation, tout en épargnant au maximum les tissus sains avoisinants.

La recherche en radiothérapie est aujourd'hui motivée par l'optimisation des traitements et l'étude de nouveaux protocoles, dont le but est d'améliorer le contrôle tumoral et de minimiser la toxicité aux tissus sains [2]. Mais cela nécessite des études biologiques précliniques, sur des cellules ou des petits animaux [3]. Pour transposer les résultats à l'homme sous forme d'essais cliniques, il est nécessaire de développer des modèles animaux pertinents et représentatifs des problématiques rencontrées en oncologie [4] et d'effectuer les études dans des conditions d'irradiations comparables à celles de la radiothérapie clinique. C'est dans ce contexte que des micro-irradiateurs ont été développés. Ils constituent une avancée majeure dans la radiothérapie préclinique car ils permettent de délivrer des faisceaux à l'échelle animale, se rapprochant au mieux des techniques de traitement cliniques [5]. En effet, ils délivrent des faisceaux de dimensions millimétriques et sont équipés d'un imageur permettant la radiothérapie guidée par l'image.

L'arrivée de ces irradiateurs a engendré de nombreux développements visant à reproduire plus fidèlement encore les techniques d'irradiation conformationnelle chez l'homme. Des études en imagerie permettent notamment d'améliorer l'identification et le ciblage des tumeurs du petit animal grâce à la multimodalité (scanner, IRM, TEP, bioluminescence). Des équipes travaillent également sur le développement des acquisitions bi-énergie avec l'imageur embarqué des micro-irradiateurs afin d'obtenir une segmentation plus précise des tissus animaux [6]. Concernant la délivrance des faisceaux, les développements concernent l'utilisation de collimateurs motorisés de dimensions variables. Ceci offrirait la possibilité d'effectuer des irradiations avec modulation d'intensité et de délivrer une dose non uniforme à la tumeur. La prise en compte des mouvements de l'animal par la technique de radiothérapie synchronisée à la respiration est également en développement et améliorerait significativement le traitement des tumeurs mobiles [7].

Mais tous ces progrès dans la localisation de la tumeur et la délivrance du traitement seraient inutiles sans des outils de planification adaptés. Aussi, les logiciels de planification de traitements ont également bénéficié et bénéficient encore d'importants développements. Les codes de calcul, basés sur des simulations Monte Carlo, permettent d'obtenir des distributions précises de la dose dans les différents tissus animaux, une fois le système d'irradiation modélisé en intégralité [8]. Les développements actuels dans ce domaine concernent

1 Introduction

notamment les algorithmes de calcul alternatifs au Monte Carlo pour la planification des traitements de radiothérapie préclinique avec modulation d'intensité [9].

Un domaine qui bénéficie moins des efforts menés dans le développement de la radiothérapie préclinique est la dosimétrie. Elle occupe pourtant une place centrale dans les expériences de radiobiologie où l'objectif est de corréler les effets biologiques observés à la dose absorbée par la tumeur et les tissus sains. À l'heure actuelle, il n'existe pas de protocoles standardisés que ce soit pour les mesures dosimétriques d'assurance qualité des micro-irradiateurs ou pour le traitement des animaux [10], et peu de développements ont été entrepris pour obtenir des outils dosimétriques dédiés à ce domaine d'utilisation. La dosimétrie est effectuée avec des protocoles et des dosimètres cliniques, ne convenant pas toujours aux spécificités de la radiothérapie préclinique. En effet, la mise à l'échelle des animaux s'accompagne de problématiques dosimétriques spécifiques liées d'une part à l'énergie des faisceaux (200 - 300 kV) et d'autre part à leur dimension millimétrique. L'objectif de cette thèse est alors de proposer un dosimètre dédié pour la mesure de la dose absorbée dans ces faisceaux qui soit un outil aussi bien pour les mesures de mise en service et d'assurance qualité des micro-irradiateurs que pour la vérification de la dose délivrée *in vivo* aux animaux.

Le **chapitre 2** de cette thèse présentera le contexte de cette étude afin de mieux comprendre les enjeux liés à la dosimétrie en radiothérapie préclinique et de définir les exigences d'un dosimètre dédié. Les problématiques spécifiques à la dosimétrie à moyenne énergie seront alors soulevées. À ces énergies (< 300 kV), tous les dosimètres présentent une dépendance en énergie, due aux matériaux les composant qui ne sont pas équivalents au milieu de mesure de référence. La caractérisation de cette dépendance est un des enjeux majeurs en dosimétrie préclinique. Le deuxième enjeu est l'excellente résolution spatiale requise pour le dosimètre. Après une revue des dosimètres commercialisés pour la mesure dans les mini-faisceaux, nous présenterons les avantages d'un détecteur à fibre scintillante, retenu pour cette application. Sa mise en service dans ce domaine inédit en radiothérapie nécessite plusieurs études, qui seront articulées dans les trois chapitres suivants.

Aux énergies de la radiothérapie préclinique, les problématiques de la dosimétrie par fibre scintillante ne sont pas les mêmes qu'en radiothérapie clinique. La réponse du détecteur présente une dépendance en énergie liée à la non linéarité de la production de lumière en dessous de 100 keV (phénomène de *quenching*) [11] [12]. Il est donc absolument nécessaire de déterminer l'évolution de la réponse du dosimètre en fonction de l'énergie des rayonnements incidents. Cette étude est possible avec le micro-irradiateur petit animal X-Rad 225Cx, installé à la plateforme d'imagerie biomédicale Cyceron à Caen, dans le cadre du projet Archade. En effet, il est équipé d'une tube à rayons X et permet de délivrer des faisceaux d'énergie moyenne variant de 30 keV et 85 keV. Cela permet d'explorer la réponse du détecteur sur une gamme d'énergie intéressante et pertinente en radiothérapie du petit animal. Il est néanmoins nécessaire de connaître précisément les caractéristiques de ces faisceaux afin d'effectuer une étude fiable de la réponse du détecteur. Le **chapitre 3** présentera donc la caractérisation du micro-irradiateur X-Rad 225Cx. Elle sera effectuée d'un point de vue dosimétrique. Une fois cette étude quantitative effectuée, les spectres en énergie des différents faisceaux seront obtenus à l'aide de simulations Monte Carlo avec le code de calcul GATE [13] [14].

La connaissance à la fois des spectres et de la dosimétrie des faisceaux permettra une maîtrise des conditions d'irradiation pour l'étude de la réponse du dosimètre à fibre scintillante. Dans le **chapitre 4**, nous présenterons le prototype de dosimètre à fibre scintillante développé dans ce travail, appelé DosiRat, après avoir présenté les principes de la production de lumière de scintillation et explicité le phénomène de *quenching*. Dans un premier temps, la réponse du détecteur (en terme de répétabilité, reproductibilité et linéarité) sera évaluée, afin d'exclure tout phénomène extérieur pouvant biaiser l'étude de la dépendance en énergie. Cela permettra, dans un second temps, de mener l'étude de la dépendance en énergie de DosiRat à l'aide des différents spectres en énergie. Elle nous permettra de quantifier la dépendance due au matériau composant le scintillateur d'une part et au *quenching* d'autre part.

A partir de cette étude, l'utilisation de DosiRat sera évaluée dans le **chapitre 5**, pour des mesures dosimétriques dans différentes conditions précliniques. Les conditions d'étalonnage du dosimètre seront tout d'abord étudiées et des mesures de doses relatives en fantôme homogène seront ensuite réalisées. Enfin, DosiRat sera utilisé pour effectuer des contrôles dosimétriques de plans de traitement sur un fantôme homogène de dimension animale, puis pour un cas pratique de dosimétrie *in vivo* dans le cadre d'irradiations cérébrales de rats. Il sera également utilisé pour mesurer la dose dans un fantôme mobile, dont les déplacements millimétriques reproduisent les mouvements physiologiques d'une souris anesthésiée.

Le chapitre de conclusion (**chapitre 6**) présentera le bilan du travail de thèse et les perspectives d'utilisation du dosimètre en radiothérapie préclinique avec une extension possible pour la dosimétrie en radiologie.

Radiothérapie préclinique et enjeux dosimétriques

2

Sommaire

2.1 Radiothérapie et recherche préclinique	5
2.1.1 Cancer et radiothérapie	5
2.1.2 Étapes et techniques de traitement.	7
2.1.3 Recherche préclinique en radiothérapie	13
2.2 Éléments de dosimétrie	16
2.2.1 Interactions des photons dans la matière	16
2.2.2 Dépôt d'énergie par les électrons secondaires	20
2.2.3 Grandeurs dosimétriques et théorie des cavités	22
2.3 Dosimètre pour la radiothérapie préclinique	28
2.3.1 Détecteurs commercialisés	28
2.3.2 Choix d'un dosimètre adapté aux faisceaux précliniques	34

2.1 Radiothérapie et recherche préclinique

2.1.1 Cancer et radiothérapie

Le cancer concerne l'ensemble des maladies liées à une croissance cellulaire anormale pouvant s'étendre à différentes parties du corps (métastases). La carcinogenèse est favorisée aussi bien par des facteurs internes (mutations génétiques) ou externes (tabac, matières chimiques, exposition aux radiations). Entre 2005 et 2009 le cancer a été la première cause de mortalité en France chez l'homme et la seconde chez la femme après les accidents vasculaires cérébraux [1]. En 2015, 385 000 nouveaux cas de cancers ont été estimés en France, le plus fréquent chez l'homme étant celui de la prostate mais celui du poumon entraînant le plus de décès. Chez la femme le cancer du sein est le plus fréquent et est également à l'origine du plus grand nombre de décès [1]. La survie du patient ou la guérison du cancer dépendent de son type, de sa localisation et de son extension au moment du diagnostic. Plusieurs solutions existent pour le traiter, utilisées seules ou concomitantes, les principales étant la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

La chirurgie permet un retrait de la tumeur et des zones infiltrées si elles sont opérables. L'acte chirurgical aide également au diagnostic et à la prise en charge optimale du patient, notamment à partir d'une biopsie tumorale.

2 Radiothérapie préclinique et enjeux dosimétriques

La chimiothérapie est l'administration de médicaments permettant de ralentir ou de stopper la croissance de cellules se développant anormalement vite, comme les cellules tumorales. Ce traitement n'est pas ciblé et affecte également les cellules saines à renouvellement rapide comme la moelle, les cellules digestives et de reproduction et les follicules pileux, entraînant ainsi des effets secondaires affectant la qualité de vie du patient.

La radiothérapie est un traitement localisé visant à détruire les cellules tumorales à l'aide de rayonnements ionisants. Aujourd'hui, un cancer sur deux est traité par radiothérapie et elle contribue à la guérison de 40 % des patients. Ainsi en 2015, environ 204 000 personnes ont été traitées par radiothérapie en France, dans les 886 établissements existants sur le territoire [15]. Nous nous intéresserons plus particulièrement à cette modalité.

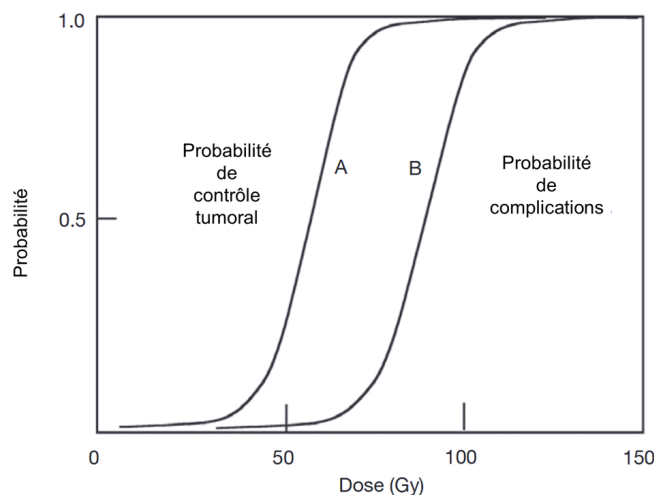


Figure 2.1.1 : Probabilité de contrôle tumoral (courbe A) et de complications (courbe B) liées à l'irradiation des tissus sains, en fonction de la dose délivrée, extrait et traduit de [16].

En radiothérapie, l'interaction des rayonnements avec les tissus biologiques va endommager l'ADN des cellules, menant à la mort cellulaire et à la stérilisation du cancer. Des effets néfastes à long terme peuvent cependant résulter d'un tel traitement du fait de l'irradiation inévitable des tissus sains. L'objectif du traitement est donc de déposer une dose (énergie par unité de masse exprimée en J/kg ou Gy) létale localement à la tumeur tout en épargnant les tissus sains et organes à risques avoisinants. Pour cela la dose est dans un premier temps fractionnée dans l'espace. Plusieurs incidences d'irradiation sont focalisées sur la cible permettant de maximiser le dépôt dose à la tumeur et répartir la dose reçue par les tissus sains. Comme les cellules tumorales ont généralement de moins bonnes capacités de réparation que les cellules saines le traitement est également fractionné dans le temps. Ainsi, une radiothérapie classique délivre la dose totale par fractions de 2 Gy, une fraction par jour, 5 jours par semaines [17]. Ce principe de fractionnement et d'étalement est à la base de la réussite du traitement. Il permet aux tissus sains de se régénérer entre les séances alors que les cellules cancéreuses présentant des défauts de réparation sont éradiquées. Ce schéma est représenté sur la figure 2.1.1 où la probabilité de contrôle tumoral (sa destruction) et la probabilité de complication due à l'irradiation des tissus sains (la toxicité des rayonnements) sont représentés en fonction de la dose totale planifiée. Il existe alors une fenêtre thérapeutique de dose (compromis) maximisant le contrôle tumoral et minimisant la toxicité du traitement.

Les protocoles de traitement varient en fonction du type de cancer, de son stade et des antécédents médicaux du patient. Par exemple pour le traitement d'un cancer du sein, 50 Gy en 25 séances de 2 Gy sont généralement prescrits alors que pour un cancer de la prostate, la dose va de 70 à 80 Gy avec un fractionnement de 2 Gy. Un autre exemple est celui de la radiothérapie des métastases cérébrales se faisant avec une séance unique et une dose de 20 Gy.

2.1.2 Étapes et techniques de traitement

Il existe plusieurs stratégies pour irradier le volume cible en radiothérapie, comme la curiethérapie ou la radiothérapie métabolique où des sources radioactives sont placées à l'intérieur du patient. L'alternative la plus courante, à laquelle nous nous intéresserons ici, est la radiothérapie externe, où la source de rayonnement est à distance du patient. Elle est utilisée dans 90 % des traitements [18].

2.1.2.1 Accélérateur linéaire

Les faisceaux de radiothérapie externe sont aujourd'hui issus d'accélérateurs linéaires médicaux. Ils délivrent des faisceaux d'électrons mono-énergétiques ou des spectres de photons dans la gamme d'énergie du MeV. Le schéma d'un accélérateur classique est représenté sur la figure 2.1.2. La production d'un faisceau de photons suit différentes étapes, illustrées sur la figure 2.1.3.

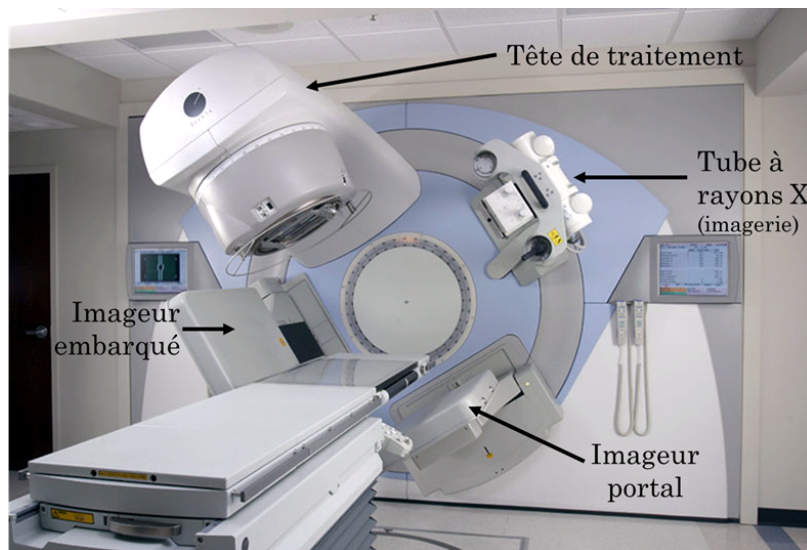


Figure 2.1.2 : Accélérateur linéaire médical pour les traitements par radiothérapie externe.

Des électrons sont produits dans le canon à électrons par émission thermo-ionique, suite au chauffage d'un filament de tungstène. Ils sont alors accélérés dans une cavité, à des énergies allant de 4 MeV à 25 MeV, à l'aide d'une onde hyperfréquence générée par un magnétron (ou un klystron suivant le modèle d'accélérateur). Ils sont guidés et confinés dans la cavité sous vide grâce à des aimants. Le faisceau est ensuite dévié de sa trajectoire (d'environ 90°) par des électro-aimants pour venir impacter une cible de tungstène. L'interaction des électrons dans le champ des noyaux de la cible génère des photons de freinage (*bremsstrahlung*) dont le spectre en énergie est continu et dont l'énergie maximale correspond à l'énergie des

électrons. Des photons de fluorescence sont également émis. Ils sont dus à l'ionisation des couches électroniques (K, L, M) du tungstène.

Par convention, l'énergie des faisceaux de photons est notée 4 MV ou 25 MV par exemple, en référence à la tension d'accélération des électrons qui détermine l'énergie maximale du spectre de photons correspondant.

Des éléments en aval de la cible assurent l'homogénéité du faisceau (cône égalisateur), contrôlent le débit de dose, l'homogénéité et la symétrie du champ (chambre d'ionisation monitrice) ou modifient la distribution de dose (filtre en coin). La mise en forme du faisceau est faite à l'aide de mâchoires (collimateurs primaires) et d'un collimateur multi-lames (MLC pour *multi leaf collimator*) qui permet au faisceau d'épouser la forme du volume cible.

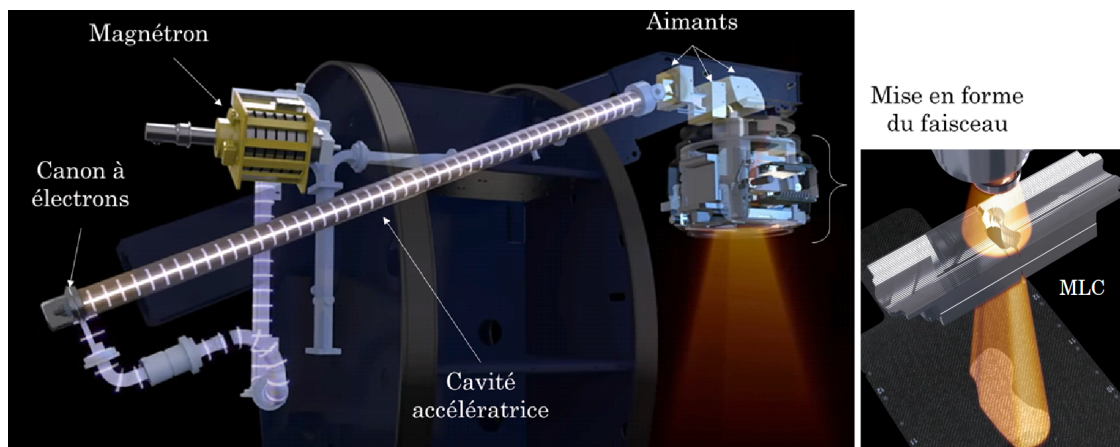


Figure 2.1.3 : Éléments de l'architecture d'un accélérateur linéaire médical pour la production de photons par l'interaction d'électrons accélérés impactant une cible de tungstène. Mise en forme du faisceau par le MLC. Images Elekta.

2.1.2.2 Étapes du traitement

Le déroulement de la radiothérapie débute par la **prescription** médicale faite par le radiothérapeute (dose totale, nombre de séances et dose par séance).

Le patient passe alors un scanner de simulation pour **l'acquisition des données anatomiques** (figure 2.1.4 (a)). Il s'agit d'une acquisition tomographique de l'atténuation des rayons X dans les tissus. Ces images de référence fournissent une carte anatomique 3D comprenant les informations sur la densité des tissus, utiles à la planification du traitement.

Le scanner est réalisé en position de traitement où le patient peut être immobilisé avec un système de contention. Son positionnement sur la table est repéré à l'aide de tatouages ou de repères sur un masque de contention, réalisés à l'intersection des lasers axial, sagittal et coronal présents en salle de scanner, comme le montre la figure 2.1.4 (b). Ils permettent de repositionner quotidiennement le patient en alignant ces repères sur les mêmes lasers présents en salle de traitement.

Les images sont ensuite exportées vers un logiciel de planification de traitement (TPS pour *Treatment Planning System* en anglais), occupant une place centrale dans la chaîne de traitement. Il est constitué d'un ensemble de logiciels informatiques dédiés à la définition des volumes à traiter, de la balistique des faisceaux et du calcul des distributions de doses



Figure 2.1.4 : (a) Scanner pour l'acquisition des données anatomiques de référence. (b) Exemple de repérage avec les lasers du scanner sur un masque thermoformé pour une radiothérapie dans la région tête et cou.

associées. Les caractéristiques des faisceaux ont préalablement été implémentées dans le TPS afin que la dose calculée reproduise des mesures dosimétriques de référence dans l'eau.

La **planification du traitement** (voir figure 2.1.5) est effectuée sur l'image du patient dont les voxels sont convertis en densités électroniques pour le calcul de la dose. Le volume cible et les organes à risques sont tout d'abord délimités, et peuvent être associés à des contours préalablement effectués sur des images IRM (imagerie par résonance magnétique) ou TEP (tomographie par émission de positon), fusionnées au scanner de référence. Les faisceaux d'irradiation sont ensuite choisis (nombre, énergie, angle d'incidence, forme) pour obtenir la meilleure conformation à la tumeur, compte tenu des paramètres techniques de l'accélérateur. Le TPS calcule alors les distributions de dose pour la balistique choisie avec

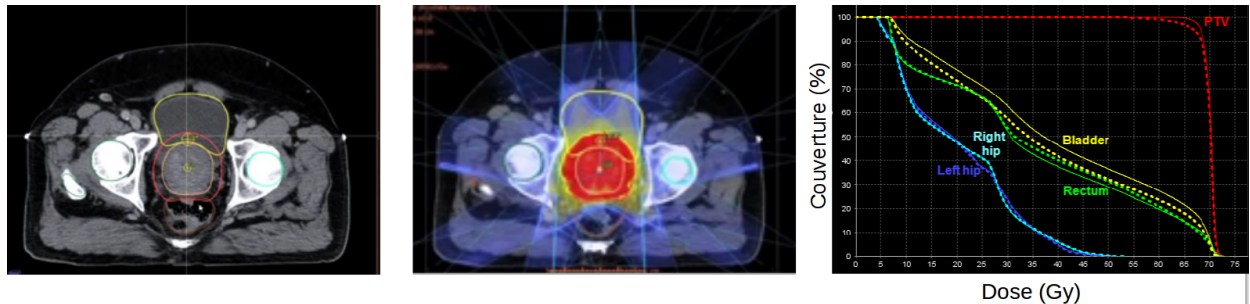


Figure 2.1.5 : Planification du traitement sur le TPS à partir des images de référence : délinéation du volume cible et des organes à risque, définition d'une balistique, calcul de dose et visualisation des histogrammes dose-volume pour l'optimisation de la planification. Exemple pour une radiothérapie de la prostate. Images RaySearch.

un algorithme de calcul, analytique ou Monte Carlo. Une information sur la couverture des volumes en fonction de la dose est fournie par des histogrammes dose-volume. Ils renseignent sur le pourcentage de chaque volume recevant une certaine dose et aident ainsi à optimiser la balistique et le poids des différents faisceaux afin d'atteindre les objectifs fixés par le radiothérapeute (prescription) et respecter les tolérances de dose aux organes à risques. Une fois validé par le radiothérapeute, le plan de traitement est exporté vers le logiciel de vérification et d'enregistrement, pilotant l'accélérateur.

2 Radiothérapie préclinique et enjeux dosimétriques

À chaque séance d'irradiation le patient est replacé dans sa position de référence à l'aide des lasers pour la **réalisation du traitement**. Son positionnement est contrôlé dans un premier temps à l'aide de la projection lumineuse du champ sur la peau. Des systèmes d'imagerie portale (imagerie avec le faisceau de traitement) ou embarquée (tube à rayons X et imagerie perpendiculaire au faisceau) (voir figure 2.1.2) permettent d'obtenir des images 2D ou 3D du patient pour décaler le patient et faire coïncider les repères anatomiques du jour avec ceux du scanner de référence.

Le dose délivrée par faisceau est vérifiée *in vivo* soit par une mesure ponctuelle sur l'axe du faisceau à la peau du patient, soit avec la distribution de dose obtenue à partir d'une image portale [19].

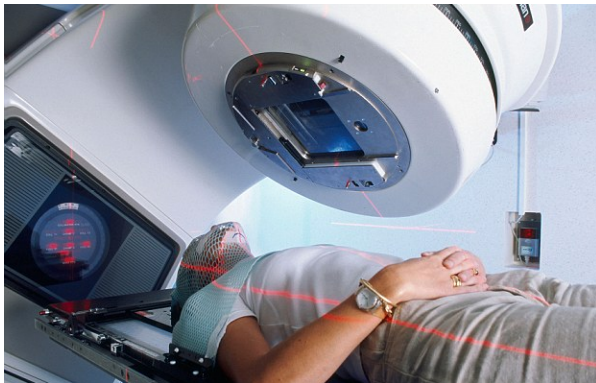


Figure 2.1.6 : Repositionnement avec les lasers en salle pour une radiothérapie dans la région tête et cou avec un masque thermoformé. Photo ©Alamy, Daily Mail.

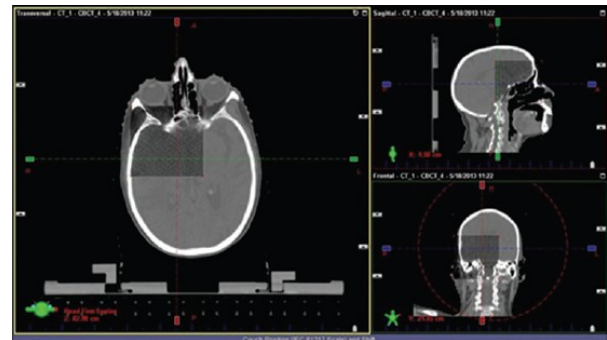


Figure 2.1.7 : Exemple de fusion d'image entre une image tomographique avec l'imageur embarqué et le scanner de référence. Issu de [20].

2.1.2.3 Techniques de traitement

La radiothérapie externe a grandement évolué ces dernières années grâce aux importants développements techniques des appareils de traitement et d'imagerie. La technique de traitement la plus répandue est la radiothérapie conformationnelle 3D réalisée avec un accélérateur conventionnel (figure 2.1.2), utilisant les images tomographiques multi-modalités pour définir les volumes, et un calcul de dose assisté par ordinateur avec le TPS. Elle consiste à délivrer des faisceaux fixes (de 2 à 7), à débit de dose constant, conformés au volume cible par le MLC.

Elle est progressivement remplacée par des techniques d'irradiation plus sophistiquées visant à optimiser le contrôle local de la tumeur et minimiser les effets aux tissus sains. En radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI), les formes de champ varient pendant l'irradiation grâce au mouvement des lames du MLC, générant des gradients de dose pour mieux couvrir la zone à traiter. Ceci a permis de réduire les marges autour du volume cible pour mieux protéger les tissus sains et augmenter la dose prescrite. Elle est utilisée principalement dans le cas des cancers de la prostate et de la sphère ORL. Une évolution de la RCMI plus récente est l'arc-thérapie dynamique qui permet de sculpter davantage les distributions de dose en modifiant également le débit de dose pendant l'irradiation. Elle permet de réduire le temps de traitement et limiter les éventuels déplacements intra-fraction du patient. La figure 2.1.8 illustre l'impact de l'évolution de ces techniques sur les distributions

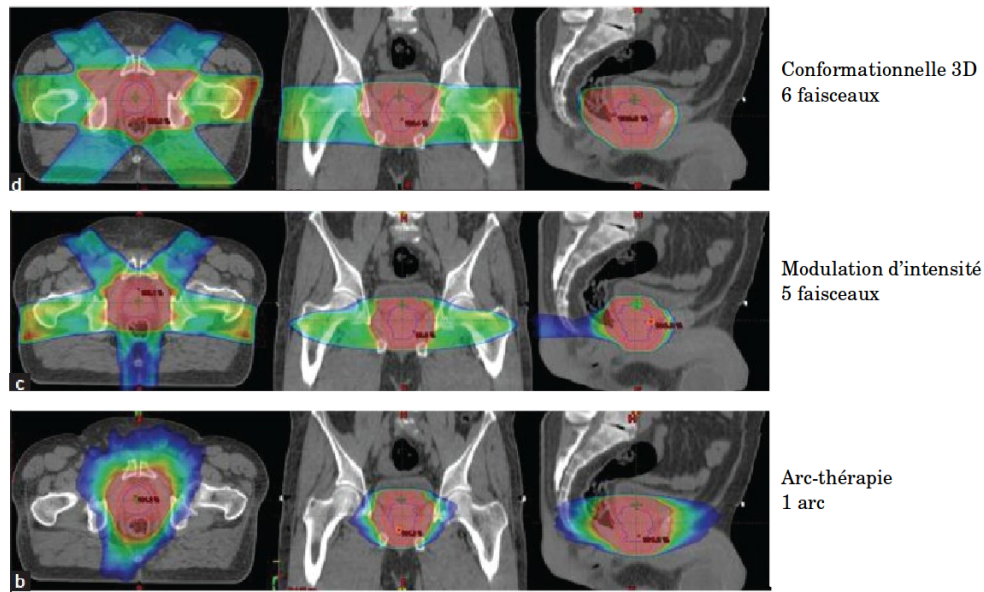


Figure 2.1.8 : Distributions de dose pour une radiothérapie de la prostate avec la technique de traitement conformationnelle 3D, avec modulation d'intensité (RCMI) et en arc-thérapie dynamique. Issu de de Kinhikar *et al* [21].

de dose pour une planification de traitement d'un cancer de la prostate [21]. La conformation tumorale et la protection des tissus sains sont progressivement améliorées par la RCMI et l'arc-thérapie dynamique, en comparaison de la technique conformationnelle 3D.

Une autre machine de traitement par RCMI est la tomothérapie représentée sur la figure 2.1.9. Elle est basée sur une architecture de scanner et permet ainsi une délivrance des faisceaux hélicoïdale avec une rotation de 360 degrés autour du patient [22]. Le système contient aussi un imageur en vis à vis du faisceau permettant de vérifier la position de traitement du patient.

D'autres accélérateurs médicaux permettent des techniques de traitement de pointe. La radiothérapie stéréotaxique est une technique traitant des petites tumeurs (inférieures à 3 cm) avec plusieurs petits faisceaux non coplanaires. Des machines de traitement telles que le Cyberknife (figure 2.1.10), le Gamma Knife, le Novalis Tx™ ont été développées spécifiquement pour cette modalité. La particularité de ces traitements est la délivrance d'une dose élevée, généralement hypo-fractionnée (de 1 à 5 séances), dans un petit volume. Les exigences en terme de précision balistique sont alors accrues. Dans le cas de tumeurs intra-crâniennes (métastases cérébrales par exemple), la stéréotaxie permet un repérage géométrique tridimensionnel précis de la tumeur en fixant un cadre rigide sur le crâne du patient afin de réduire les erreurs liées au positionnement vis à vis du faisceau. Des localisations extra-crâniennes sont également traitées par radiothérapie stéréotaxique telles que les tumeurs pulmonaires de petites tailles ou les lésions hépatiques.

Ces améliorations dans la couverture du volume cible nécessitent un ciblage précis rendu possible par la radiothérapie guidée par l'image. Les systèmes d'imagerie en salle permettent de réaliser des images 2D ou 3D du patient directement sur la machine de traitement afin de contrôler et corriger la position du patient avant le traitement (inter-fraction). Les mouve-

ments intra-fraction (mouvements respiratoires et cardiaques) peuvent aussi être monitorés pendant la séance avec différents systèmes d'imagerie. Cela permet de garantir la conformation du faisceau à la tumeur en temps réel, avec des techniques de radiothérapie asservie à la respiration ou des méthodes de suivi de la tumeur en respiration libre. Ces techniques sont indiquées pour des tumeurs localisées dans des organes mobiles comme les poumons ou l'abdomen.

La réalisation d'images de repositionnement systématique oriente également vers la radiothérapie adaptative où le plan de traitement serait recalculé en cours de traitement pour tenir compte des changements anatomiques (rétrécissement du volume tumoral, amaigrissement du patient) durant les semaines de traitement [23].



Figure 2.1.9 : Machine de tomothérapie pour des irradiations hélicoïdales.



Figure 2.1.10 : Machine de traitement Cyberknife consistant en un accélérateur installé sur un bras robotisé à 6 degrés de liberté.

2.1.2.4 Justesse et précision du traitement, place de la dosimétrie

La précision dans la réalisation du traitement et la délivrance de la dose physique planifiée dépendent de plusieurs étapes. La mesure de dose de rayonnement (dosimétrie) occupe une place importante dans la chaîne de traitement, comme illustré sur la figure 2.1.11.

Avec les techniques actuelles, l'incertitude globale sur la dose délivrée est d'au plus 4,7 % comme le résume le tableau 2.1.1 [24]. Cette incertitude provient des mesures dosimétriques de référence, indispensables pour étalonner la machine de traitement en dose absolue et modéliser les faisceaux dans le TPS. Ces mesures sont notamment celle du débit de dose absolue et de son évolution en fonction des dimensions du champ, de la profondeur dans le milieu. Elles sont effectuées dans l'eau, milieu représentatif de la composition des tissus humains. Ces mesures seront détaillées au chapitre 3. L'algorithme de calcul de la dose par le TPS influence aussi la précision sur la dose délivrée avec notamment la gestion du dépôt de doses en présence d'hétérogénéités (poumons notamment). En ce qui concerne le patient, l'incertitude réside dans la définition des contours des volumes cible et à risque et de la précision du positionnement inter et intra-fraction.

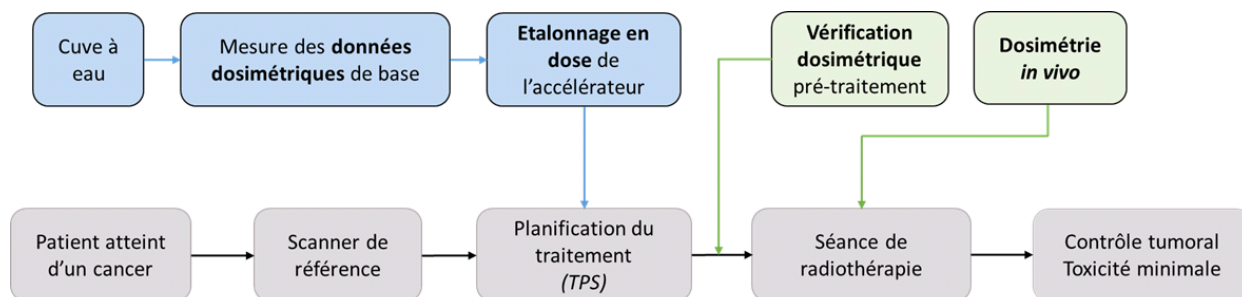


Figure 2.1.11 : Étapes de dosimétrie assurant la justesse et la précision (bleu) et la qualité (vert) du traitement en radiothérapie. Schéma inspiré de [25].

D'autres mesures de dose assurent la qualité du traitement délivré. Ainsi, des mesures dosimétriques de concordance entre le traitement planifié et effectivement réalisé sont effectuées pré-traitement pour contrôler les distributions de doses (2D, 3D). Par ailleurs, la dosimétrie *in vivo* assure un contrôle supplémentaire de la dose délivrée au patient et permet de détecter des erreurs systématiques. L'implémentation de la dosimétrie de transmission avec l'imageur portal pendant le traitement permet de contrôler, entre autre, la forme du champ vis à vis du volume cible en temps réel [26].

Table 2.1.1 : Incertitude totale sur la dose délivrée au patient en radiothérapie externe d'après le Task Group 65 de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) [24].

Source	Incertitude (%)
Dose mesurée au point d'étalonnage	2,5
Incertitude additionnelle aux autres points de mesure	0,6
Calcul de la dose par le TPS	2,0
Stabilité du moniteur faisceau	1,0
Homogénéité du faisceau	1,5
Données du patient	1,5
Position du patient et mouvement des organes	2,5
Total	4,7

2.1.3 Recherche préclinique en radiothérapie

Les récents développements technologiques et l'avènement de la radiothérapie guidée par l'image ouvrent de nouvelles approches thérapeutiques [27] toujours dans le but d'améliorer le contrôle tumoral et de limiter les complications, assurant la guérison du patient à court terme et une meilleure qualité de vie post-traitement, sans récurrence.

Ces nouvelles approches sortent parfois du schéma classique de la radiothérapie (fractionnement, étalement, débit de dose) ou l'associe à d'autres thérapies comme l'administration de drogues radiosensibilisantes de la tumeur ou radioprotectrices des tissus sains. Un exemple de développement en radiothérapie est celui de la planification de distributions de doses hétérogènes dans la tumeur. Les informations fonctionnelles fournies par les images

TEP rendent en effet possible d'effectuer du "*dose-painting*" [28] en sur-dosant des zones potentielles de radio-résistance (tissus hypoxiques par exemple).

Avant leur implémentation en clinique, ces nouvelles approches bénéficient d'études radiobiologiques en recherche préclinique, basées sur des cultures cellulaires ou des irradiations animales. Elles contribuent à mieux comprendre l'effet des rayonnements sur les tissus et les différents mécanismes impliqués dans la mort cellulaire, la ré-oxygénation, la radiosensibilité et l'impact du micro-environnement cellulaire notamment [2], et d'obtenir des corrélations entre la dose physique et la dose biologique.

Afin de pouvoir transposer les résultats obtenus à l'échelle animale chez l'homme sous forme d'essais cliniques, les irradiations précliniques doivent être faites dans des conditions similaires à celles de la clinique et doivent être en mesure de reproduire des distributions spatiale et temporelle complexes de la dose.

2.1.3.1 Micro-irradiateur dédié

En ce sens, les dispositifs de micro-imagerie ont fortement contribué au développement de la recherche préclinique avec les petits animaux ces dernières années [29]. Les micro-TEP, micro-CT et micro-IRM permettent d'obtenir des images de qualité à l'échelle animale [30]. Ces dispositifs ont rapidement évolué grâce à l'émergence de modèles tumoraux animaux plus réalistes avec notamment les tumeurs orthotopiques implantées dans l'organe concerné à l'inverse des modèles de tumeurs implantées en sous-cutané [3]. Cela permet l'étude de l'évolution de la tumeur dans son véritable micro-environnement.

En revanche, les systèmes d'irradiation pour les petits animaux n'ont bénéficié que plus tard d'une telle avancée. Jusqu'à récemment encore, des irradiations non conformationnelles de tumeurs ou d'organes étaient effectuées en champ large avec une collimation sommaire et sans calcul de dose précis [10]. La dose était délivrée par mono-fraction. Les écarts technologiques avec les irradiations cliniques étaient donc importants.

Face au besoin d'une plateforme d'irradiation reproduisant les conditions d'irradiation rencontrées en clinique, des appareils de traitement dédiés aux petits animaux ont récemment été développés par plusieurs institutions [5] [31]. Alors que les faisceaux de radiothérapie clinique ciblent des volumes centimétriques, ces micro-irradiateurs délivrent des faisceaux à l'échelle des animaux. Cette miniaturisation est assurée d'une part géométriquement avec des faisceaux millimétriques, et d'autre part avec des photons de moyenne énergie (100-300 kV). Nous verrons dans la suite de ce chapitre les implications dosimétriques accompagnant ces caractéristiques.

Deux micro-irradiateurs sont aujourd'hui commercialisés : le X-Rad 225Cx de Precision X-Ray Inc. (PXI) et le SARRP (Small Animal Radiotherapy Research Platform) de XStrahl Inc., représentés sur la figure 2.1.12.

Ces systèmes délivrent des faisceaux issus de tubes à rayons X, similaires à ceux utilisés dans les systèmes d'imagerie (scanner, installation radiologique, système d'imagerie embarqué sur un accélérateur médical). Le tube à rayons X (figure 2.1.13) est contenu dans une enceinte sous vide. Les électrons sont extraits d'un filament chauffé par effet thermique et sont ensuite accélérés vers une anode en tungstène à l'aide d'une différence de potentiel de l'ordre du kV (20-300). Leur interaction avec l'anode génère du rayonnement de freinage et des photons de fluorescence. Les photons traversent alors une fenêtre de sortie qui agit comme un filtre en énergie.

Le faisceau est ensuite mis en forme avec des collimateurs circulaires de diamètres mil-

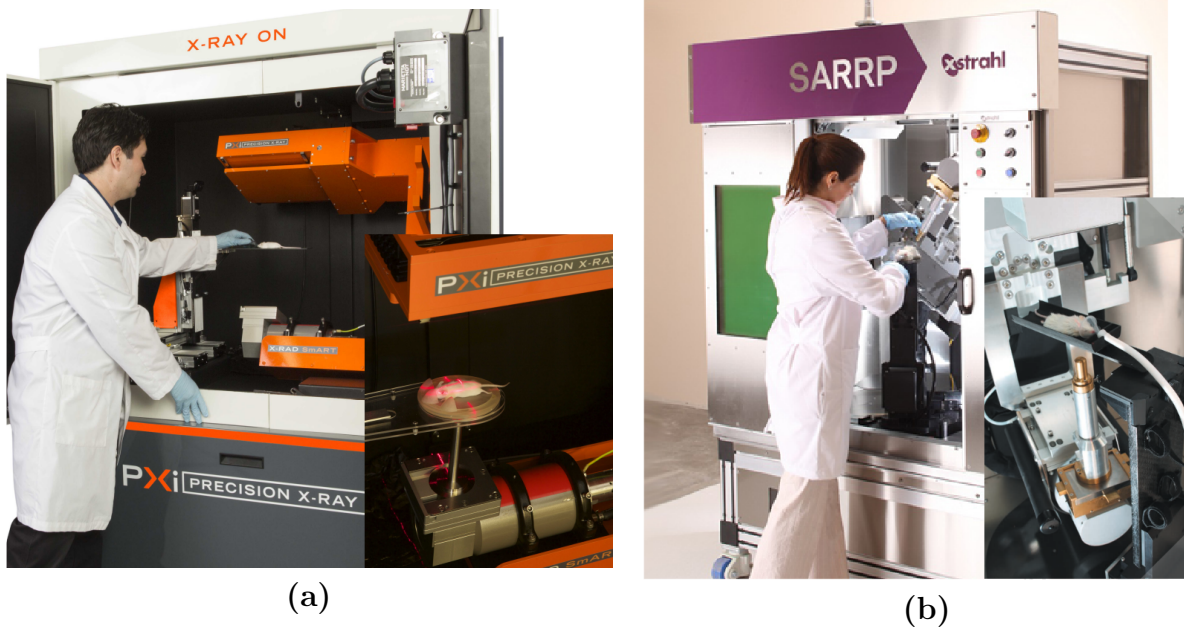


Figure 2.1.12 : (a) Version la plus récente du micro-irradiateur X-Rad SmART de PXI. (b) Micro-irradiateur SARRP de XStrahl.

limétriques, visibles pour les deux systèmes sur la figure 2.1.12. Ils permettent de cibler en entier ou en partie un organe ou une tumeur de l'animal.

Le tube à rayons X est solidaire d'un bras rotatif permettant de réaliser des irradiations en arc autour de l'animal positionné sur une table à trois degrés de liberté de mouvement. Cela permet de reproduire des schémas d'irradiation complexes à plusieurs faisceaux pour optimiser la couverture des volumes cibles.

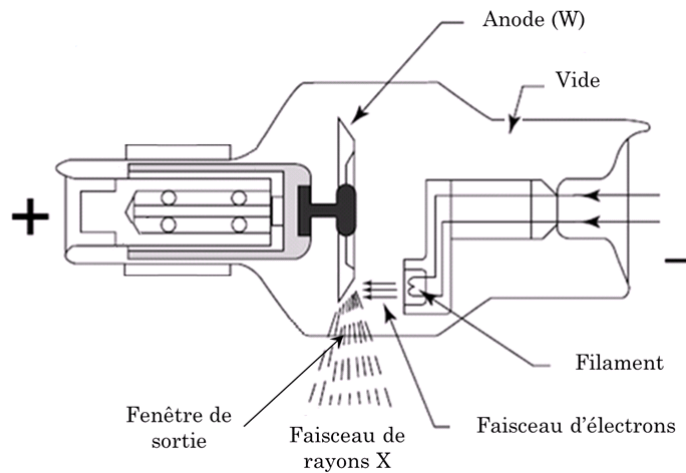


Figure 2.1.13 : Architecture d'un tube à rayons X.

Compte tenu de la taille des animaux et des tumeurs, la visualisation du volume cible ainsi que le positionnement préalable à l'irradiation ne sont possibles qu'avec un système d'imagerie embarqué. Ainsi ces plateformes sont équipées d'un imageur en vis à vis du faisceau dont la résolution spatiale est suffisante pour visualiser des structures et organes

infra-millimétriques et permet donc la radiothérapie guidée par l'image.

Des TPS basés sur des calculs Monte Carlo existent également pour ces plateformes, permettant de reproduire les étapes de planification de traitement de la clinique, présentées précédemment.

2.1.3.2 Justesse et précision du traitement, place de la dosimétrie

La miniaturisation des appareils de traitement assure la mise à l'échelle de l'animal et facilite alors la transposition des études de l'animal à l'homme. Cependant ces systèmes possèdent des faisceaux de traitement spécifiques et inédits car ils combinent des photons de moyenne énergie et des champs d'irradiation millimétriques. La mise en service de ces irradiateurs et le maintien de leurs performances dans le temps nécessitent d'une part un contrôle accru de la précision mécanique infra-millimétrique assurant le bon ciblage des volumes [32]. D'autre part, la dosimétrie est indispensable à la caractérisation des faisceaux [33] [30] car elle permet de calculer la durée d'irradiation et la distribution de dose dans l'animal. Elle permet également de vérifier *in vivo* la concordance entre les traitements planifié et délivré. Devant la spécificité de ces faisceaux et l'exigence sur la précision aussi bien mécanique que dosimétrique, des outils de mesure de la dose adaptés sont indispensables.

L'objectif de cette thèse est de développer et mettre en service un dosimètre dédié aux mesures avec des faisceaux millimétriques de moyenne énergie (kV), aussi bien pour caractériser un micro-irradiateur qu'effectuer de la dosimétrie *in vivo*. La finalité est de garantir avec précision la dose physique délivrée pour établir des conclusions sur les effets biologiques associés, dans le cadre de nouvelles approches thérapeutiques en radiothérapie.

2.2 Éléments de dosimétrie

Comme l'illustre la figure 2.1.11, la dosimétrie est au cœur d'un traitement en radiothérapie et intervient dans plusieurs étapes que ce soit pour mesurer les données de référence dosimétriques, contrôler les distributions de dose pré-traitement ou effectuer des mesures *in vivo* pendant le traitement. Ce sont ces différentes fonctions que notre dosimètre dédié devra remplir.

Afin de préciser les spécificités liées aux irradiations précliniques, les principales interactions rayonnement matière rencontrées en radiothérapie seront présentées ici en comparant un faisceau de photons clinique de 6 MV et un faisceau préclinique de 225 kV. Nous nous focaliserons sur le dépôt d'énergie engendré par les interactions électromagnétiques sans en décrire la cinématique. Les notions de dose et de dosimétrie seront ensuite abordées afin d'identifier les caractéristiques requises pour un dosimètre dédié à une utilisation préclinique.

2.2.1 Interactions des photons dans la matière

La figure 2.2.1 représente deux spectres en énergie, l'un issu d'un accélérateur linéaire à 6 MV et l'autre d'un tube à rayons X à 225 kV. Notons la présence des raies de fluorescence K du tungstène sur le spectre de moyenne énergie.

Lors de la radiothérapie, ces spectres de photons vont interagir avec la matière. Le dépôt d'énergie se fait en deux temps : les photons mettent en mouvement des électrons secondaires dans le milieu et ces électrons déposent à leur tour de l'énergie, tout au long de leur parcours. Par la suite, nous nous intéresserons uniquement aux interactions conduisant à un

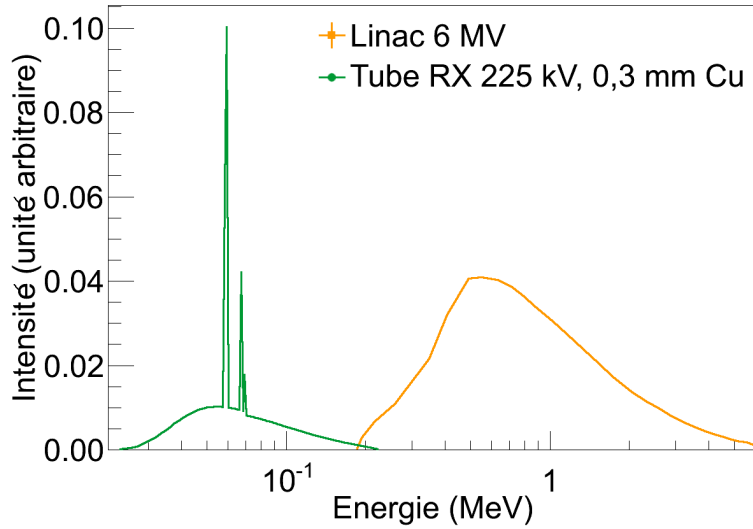


Figure 2.2.1 : Spectres en énergie issu d'un accélérateur linéaire (6 MV) et issu d'un tube à rayons X (225 kV). La normalisation des spectres à l'aire sous chaque courbe est arbitraire et facilite la visualisation.

dépôt d'énergie dans la matière, pertinentes dans le domaine énergétique de la radiothérapie.

L'interaction des photons dans la matière est un processus stochastique et est donc régie par des lois de probabilités et des sections efficaces. Trois interactions inélastiques sont de grande importance en radiothérapie car il en résulte un transfert d'énergie aux électrons du milieu : l'effet photoélectrique, la diffusion Compton et la création de paire électron-positon.

Effet photoélectrique Lors de l'effet photoélectrique, un photon d'énergie incidente $h\nu$ interagit avec un électron d'une couche électronique de l'atome cible. L'électron est alors éjecté de cette couche et dispose d'une énergie cinétique E_{EP} équivalente à la différence entre l'énergie du photon et l'énergie de liaison de l'électron E_l :

$$E_{EP} = h\nu - E_l \quad (2.2.1)$$

La section efficace de l'effet photoélectrique est proportionnelle à $\frac{Z^3}{(h\nu)^3}$ et dépend donc fortement de la composition du matériau traversé et de l'énergie du faisceau.

Diffusion Compton Lors d'une interaction Compton, le photon incident d'énergie $h\nu$ est diffusé de façon inélastique lorsqu'il interagit avec un électron des couches périphériques de l'atome, dont l'énergie de liaison est faible devant celle du photon. La répartition de l'énergie entre le photon diffusé et l'électron éjecté dépend de l'énergie du photon primaire et de l'angle de diffusion. L'électron peut acquérir une énergie maximale lors d'une diffusion Compton lorsque le photon incident est rétrodiffusé ($\varphi = 180^\circ$). L'énergie transmise à l'électron (en keV) est alors :

$$E_{C,max} = \frac{2(h\nu)^2}{2h\nu + 511 \text{ keV}} \quad (2.2.2)$$

La figure 2.2.2 [34] présente l'énergie des électrons Compton E_C en fonction de l'énergie du photon incident, moyennée sur tous les angles de diffusion.

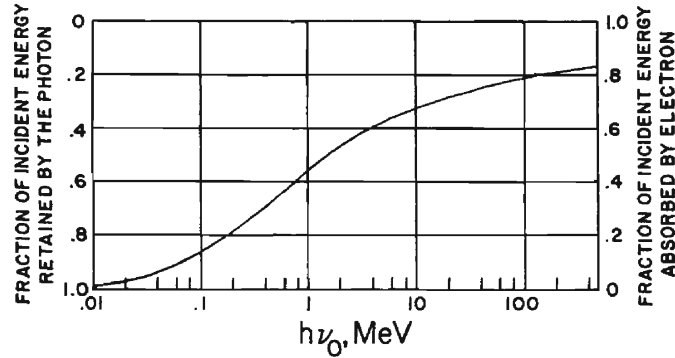


Figure 2.2.2 : Fraction moyenne de l'énergie du photon incident cédée à l'électron ($\frac{E_C}{h\nu}$) dans le cas d'une diffusion Compton, moyennée sur tous les angles (ordonnée de droite).

La section efficace de la diffusion Compton est proportionnelle à $\frac{Z}{h\nu}$.

Nous verrons plus tard au chapitre 4 l'importance de la distribution en énergie des électrons secondaires dans les processus de production de lumière tels que la scintillation (§ 4.1).

Création de paire La création de paire se produit lorsqu'un photon interagit dans le champ électrique d'un noyau. Il est absorbé, produisant un électron et un positon qui se partagent son énergie. L'interaction du positon dans la matière mène à son annihilation avec un électron qui conduit à l'émission de deux photons de 511 keV chacun, dans des directions opposées. L'énergie seuil de création de paire est largement au dessus des énergies en jeu en radiothérapie préclinique ($h\nu_{paire} \geq 1,022 \text{ MeV}$, soit deux fois la masse de l'électron au repos). Bien que ce processus soit présent en radiothérapie clinique, il ne contribue qu'à environ 2 % de la dose dans l'eau à 6 MV [35].

La section efficace de création de paire évolue avec Z^2 .

Probabilités d'interaction et énergie des électrons secondaires La probabilité pour un photon d'interagir suivant l'une ou l'autre des interactions dépend de son énergie initiale et du numéro atomique du milieu. La figure 2.2.3 [36] illustre la prédominance des processus d'interaction en fonction de ces deux paramètres. Dans la zone de numéro atomique des tissus (tissus mous : $Z_{eff}=7,5$, os : $Z_{eff}=14$), la diffusion Compton est largement dominante aux énergies de la clinique (MeV). Dans le domaine préclinique (jusque 300 keV), l'effet photoélectrique est majoritaire à basse énergie puis la diffusion Compton prédomine au delà de 24 keV dans les tissus mous et 51 keV dans l'os cortical [35]. L'effet photoélectrique reste cependant non négligeable à ces énergies.

Afin d'évaluer l'importance de l'effet photoélectrique par rapport à la diffusion Compton ainsi que l'énergie des électrons secondaires générés, nous avons calculé la distribution en

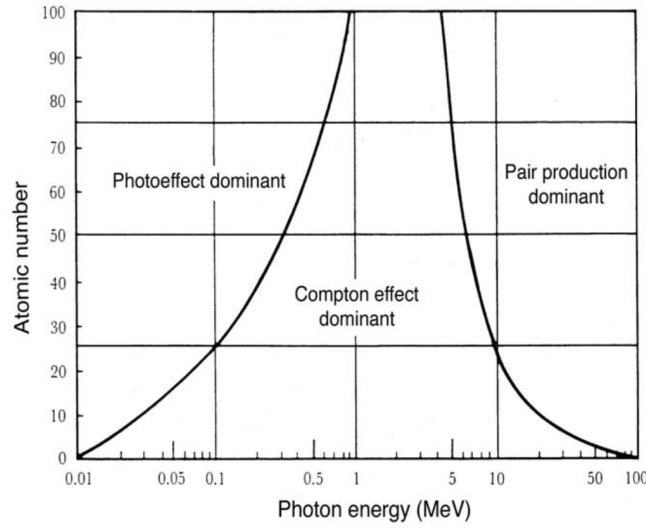


Figure 2.2.3 : Région de prédominance des trois interactions des photons avec la matière menant à un dépôt d'énergie. La courbe de gauche représente l'équiprobabilité entre l'effet photoélectrique et la diffusion Compton tandis que celle de droite celle d'équiprobabilité entre la diffusion Compton et la création de paire. Figure issue de [36].

énergie des électrons mis en mouvement dans un matériau à partir des sections efficaces de chaque processus et de l'énergie communiquée à l'électron avec l'équation (2.2.3).

$$E_{moy} = E_{EP} \times P_{EP} + E_C \times P_C \quad (2.2.3)$$

avec E_{EP} l'énergie du photoélectron, E_C l'énergie de l'électron Compton déduite de la figure 2.2.2. P_{EP} et P_C sont respectivement les probabilités d'interagir soit par effet photoélectrique ou diffusion Compton tel que :

$$P_{x=EP \text{ ou } C} = \frac{\sigma_x}{\sigma_{EP} + \sigma_C} \quad (2.2.4)$$

avec σ_{EP} et σ_C les sections efficaces d'interaction. Elles sont accessibles dans la base de données XCOM [35].

Cette distribution a été calculée pour des photons incidents de 0 à 1 MeV interagissant dans du polystyrène, principal constituant des dosimètres à fibre scintillante, et est représentée sur la figure 2.2.4. L'effet photoélectrique est considéré uniquement en couche K, et l'énergie de liaison a été prise comme étant celle du carbone soit $E_K = 0,282$ keV.

Les courbes mettent en évidence la dominance de l'effet photoélectrique jusque 20 keV. Une zone de transition dans la prédominance des interactions est observée autour de 30 keV et au delà, les électrons sont majoritairement issus de diffusions Compton. Cette distribution nous servira par la suite dans le chapitre 4 pour l'interprétation physique de la réponse d'un scintillateur en fonction de l'énergie. Elle est également cruciale pour la dosimétrie, comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre, car elle souligne la coexistence des deux interactions dans le domaine énergétique préclinique.

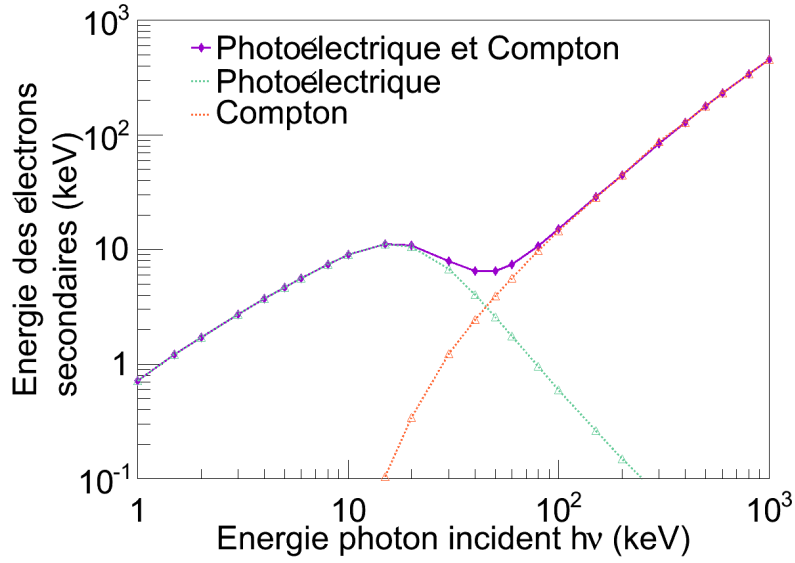


Figure 2.2.4 : Energie moyenne des électrons secondaires mis en mouvement par l'interaction de photons monoénergétiques dans du polystyrène. Calculé avec l'équation (2.2.3) et les sections efficaces issues de XCOM [35].

2.2.2 Dépôt d'énergie par les électrons secondaires

Contrairement aux photons dont l'interaction est aléatoire, les électrons secondaires vont interagir dans le milieu par de multiples collisions élastiques et inélastiques, jusqu'à céder la totalité de leur énergie. Dans le domaine de la radiothérapie, la perte d'énergie des électrons par unité de longueur, ou pouvoir d'arrêt massique $\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx}$ (MeV cm² g⁻¹), est principalement due aux processus collisionnels qui mettent en mouvement d'autres électrons du milieu [35]. Le pouvoir d'arrêt massique est décrit par la formule de Bethe :

$$-\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} = \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \frac{4\pi q^4}{m_e v^2} \frac{N Z}{\rho} \left[2 \ln \left(\frac{2m_e v^2}{I} \right) - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 \right] \quad (2.2.5)$$

avec q la charge élémentaire, m_e et v la masse et la vitesse de l'électron, et $\beta = v/c$ où c est la vitesse de la lumière dans le vide. N , Z , ρ et I sont respectivement la densité atomique, le numéro atomique, la densité et l'énergie d'ionisation du milieu. ϵ_0 est la permittivité du vide.

Le pouvoir d'arrêt augmente lorsque l'énergie initiale de l'électron diminue, ce qui augmente l'énergie cédée au milieu par unité de longueur. Le dépôt d'énergie est alors plus concentré en fin de parcours qu'au début, comme le montre la figure 2.2.5. Le pouvoir d'arrêt massique est similaire pour des matériaux de composition proche (eau, tissus, polystyrène) de 1 keV à 10 MeV. Dans le cas d'un matériau plus lourd comme l'os, il est légèrement plus faible.

La perte d'énergie peut être considérée continue sur le parcours de l'électron (CSDA pour *continuous slowing-down approximation* en anglais). Il dispose ainsi d'un parcours fini dans la matière. Sa trajectoire n'est pas rectiligne mais est composée de multiples déviations et son parcours moyen dans un milieu défini est (en cm) :

$$\text{Parcours}_{CSDA} = \int_0^{E_0} \frac{dE}{\frac{dE}{dx}(E)} \quad (2.2.6)$$

avec E_0 l'énergie cinétique initiale de l'électron et $\frac{dE}{dx}(E)$ (MeV cm⁻¹) le pouvoir d'arrêt en fonction de l'énergie de l'électron. Ces données sont tabulées et accessibles sur ESTAR [37].

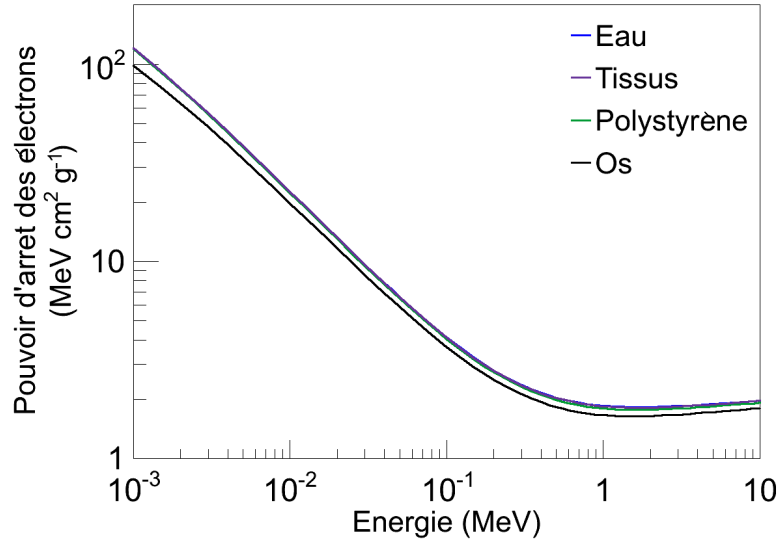


Figure 2.2.5 : Pouvoir d'arrêt massique des électrons dans différents matériaux, issus de la base de données Estar [37].

Le parcours des électrons mis en mouvement dans l'eau, le polystyrène, les tissus mous et l'os sont présentés dans le tableau 2.2.1 pour l'énergie moyenne et maximale des spectres présentés en début de chapitre (1 et 6 MeV respectivement pour le faisceau clinique de 6 MV et 85 et 225 keV respectivement pour le faisceau préclinique de 225 kV).

Table 2.2.1 : Parcours d'électrons secondaires mis en mouvement par des photons monoénergétiques de 1 et 6 MeV (issus du faisceau clinique de 6 MV) et 85 et 225 keV (issus du faisceau préclinique de 225 kV), dans différents milieux.

Énergie	Parcours des e ⁻ secondaires			
	eau $\rho = 1,00$	polystyrène $\rho = 1,06$	tissus mous $\rho = 1,00$	os cortical $\rho = 1,85$
1 MeV	0,44 cm	0,42 cm	0,44 cm	0,26 cm
6 MeV	3,05 cm	2,98 cm	3,07 cm	1,80 cm
85 keV	108 μm	104 μm	109 μm	66 μm
225 keV	540 μm	523 μm	544 μm	327 μm

Ainsi, en radiothérapie clinique, les électrons parcourent des distances dans la matière

de l'ordre du centimètre alors qu'en radiothérapie préclinique, leur parcours est sub-millimétrique. Nous verrons plus loin ce que cela implique pour la radiothérapie et la dosimétrie préclinique. Ces calculs permettent de souligner également le parcours réduit dans un matériau dense comme l'os comparé à l'eau et au polystyrène, proches des tissus mous par leur composition et densité.

Notons que pour des électrons de faible énergie ($\beta \mapsto 0$), l'équation de Bethe n'est valide que si leur énergie est supérieure à l'énergie d'ionisation I du milieu, par exemple, dans l'eau et le polystyrène, $I = 75$ eV et 68,7 eV [37] respectivement. En dessous, la formule de Bethe est négative et le pouvoir d'arrêt doit être exprimé autrement, avec des modèles semi-empiriques notamment [38]. La connaissance des pouvoirs d'arrêts jusqu'à quelques eV peut en effet s'avérer indispensable pour des simulations Monte Carlo ou pour modéliser la production de lumière de scintillation dans un scintillateur, comme nous le verrons au § 4.4.2 du chapitre 4.

2.2.3 Grandeurs dosimétriques et théorie des cavités

Les interactions des photons et des électrons dans la matière étant connues, la notion de dose absorbée dans un milieu doit être définie ainsi que le principe de sa mesure avec un dosimètre. Nous nous intéressons à la dose délivrée par un faisceau de photons. Le principe d'atténuation du faisceau menant au transfert d'énergie aux électrons (kerma) sera décrit premièrement, suivi du dépôt de cette énergie (dose) deuxièmement. Enfin, la théorie des cavités sera présentée permettant d'exprimer le passage entre la dose dans un détecteur à celle dans le milieu de mesure.

Coefficients d'atténuation Tout faisceau de photons traversant une épaisseur x de matière subit une atténuation exponentielle, décrite par la loi de Beer-Lambert (équation (2.2.7)). Pour un nombre de photons primaires N_0 , le nombre de photons $N(x)$ ne subissant pas d'interactions après la traversée de x est :

$$N(x) = N_0 e^{-\mu x} \quad (2.2.7)$$

Cette atténuation dépend du coefficient d'atténuation massique $\frac{\mu}{\rho}$ qui représente la probabilité d'atténuation des photons dans un milieu, par unité de longueur. Il est directement lié à la section efficace tel que :

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{\sigma n}{\rho} \quad (2.2.8)$$

avec $n = \frac{\rho N_A}{A}$ (cm^{-3}) la densité d'atomes cibles du milieu. N_A est le nombre d'Avogadro (mole^{-1}) et A la masse atomique (g mole^{-1}).

L'atténuation massique englobe tous les processus d'interaction qu'ils soient élastiques ou non. Le coefficient de transmission massique $\frac{\mu_{tr}}{\rho}$ exprime en revanche l'atténuation par des processus entraînant un transfert d'énergie aux électrons du milieu soit par effet photoélectrique soit par diffusion Compton, dans le domaine d'énergie qui nous intéresse. Ainsi :

$$\frac{\mu_{tr}}{\rho} = n \left[\frac{\sigma_{EP}}{\rho} \frac{E_{EP}}{h\nu} + \frac{\sigma_C}{\rho} \frac{E_C}{h\nu} \right] \quad (2.2.9)$$

où $\frac{E_{EP}}{h\nu}$ et $\frac{E_C}{h\nu}$ sont les proportions d'énergie transférées aux électrons par rapport à l'énergie du photon incident via les processus d'effet photoélectrique et de diffusion Compton.

Enfin, le coefficient d'absorption massique $\frac{\mu_{en}}{\rho}$ exprime l'atténuation par des processus entraînant un dépôt d'énergie dans la matière. Ce dernier mène au calcul de la dose et s'exprime avec :

$$\frac{\mu_{en}}{\rho} = \frac{\mu_{tr}}{\rho} (1 - g) \quad (2.2.10)$$

où g est la fraction d'énergie cédée aux électrons secondaires qui est dissipée sous forme de rayonnement (rayonnement de freinage, annihilation). Dans des matériaux de faible Z et pour des photons de faible énergie, g est considérée négligeable. C'est le cas des interactions à basse et moyenne énergie (≤ 225 keV), ce qui conduit à : $\frac{\mu_{en}}{\rho} = \frac{\mu_{tr}}{\rho}$.

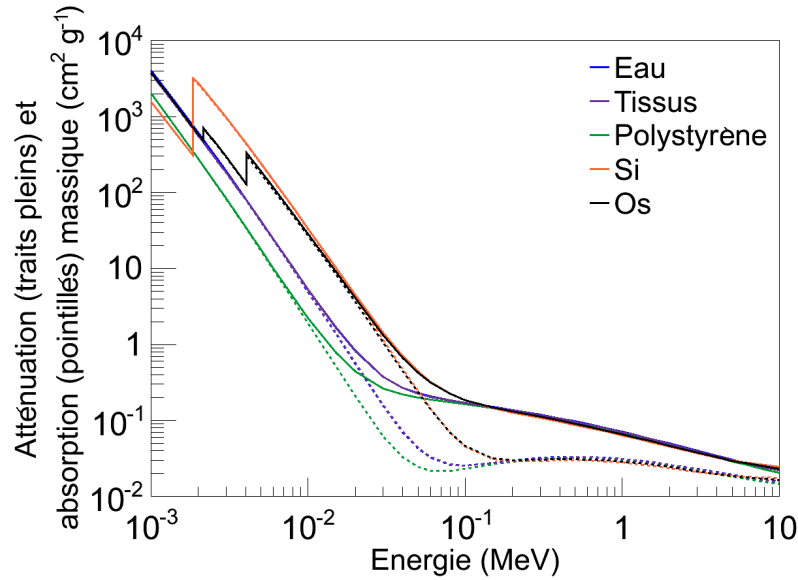


Figure 2.2.6 : Coefficients d'atténuation massiques μ/ρ (traits pleins) et d'absorption massiques μ_{en}/ρ (traits pointillés) en fonction de l'énergie dans différents matériaux. Données extraites de NIST [39].

Une comparaison des coefficients d'atténuation et d'absorption massiques dans différents milieux d'intérêt est présentée sur la figure 2.2.6. Ces matériaux sont l'eau, milieu de référence pour la mesure de dose ; le polystyrène pour le dosimètre à fibre scintillante ; le silicium qui est présent dans les diodes fréquemment utilisées en dosimétrie des petits champs ; les tissus mous ; l'os cortical. Ces données ont été extraites de NIST [39].

De 200 keV à 10 MeV, tous les matériaux peuvent être considérés comme équivalents, comme le montre la concordance des coefficients d'atténuation massiques d'une part et des coefficients d'absorption massiques d'autre part. Ce domaine est celui de la radiothérapie clinique, où l'interaction dominante est la diffusion Compton, indépendante du matériau.

En revanche, en dessous de 200 keV (domaine de la radiothérapie préclinique), les coefficients dépendent fortement du matériau. Par exemple à 80 keV, l'os et le Si absorbent

2,6 fois plus d'énergie que l'eau tandis que le polystyrène en absorbe 1,2 fois moins. Cette dépendance en énergie est à prendre en considération pour la dosimétrie dans cette gamme d'énergie. Elle est aussi importante pour le calcul de la dose par le TPS. La sensibilité du dépôt d'énergie aux différents matériaux exige une bonne connaissance de la composition et la densité des tissus chez l'animal comme souligné par Bazalova *et al* [40]. Les algorithmes de simulations Monte Carlo sont alors préférés pour ces calculs de dose [41].

En dessous de 10 keV, les courbes soulignent à nouveau la dominance de l'effet photoélectrique qui se traduit par l'égalité entre les coefficients d'atténuation et d'absorption.

Les transitions brutales observées dans les coefficients d'atténuation massique du silicium et de l'os correspondent aux énergies d'ionisation des couches électroniques K et L. Lorsque l'énergie du photon est supérieure ou égale à ce seuil, la probabilité d'interaction par effet photoélectrique augmente fortement.

Kerma et Dose absorbée Le Kerma (Kinetic Energy released per unit of MAAss) K représente l'énergie transférée dE_{tr} par les photons aux particules chargées d'un volume élémentaire de masse dm (voir figure 2.2.7 (a)). Il s'exprime en Gy (1 Gy = 1 J/kg) :

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} = \Phi h\nu \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{h\nu, Z} \quad (2.2.11)$$

où Φ est la fluence des photons (photon/cm²) d'énergie $h\nu$.

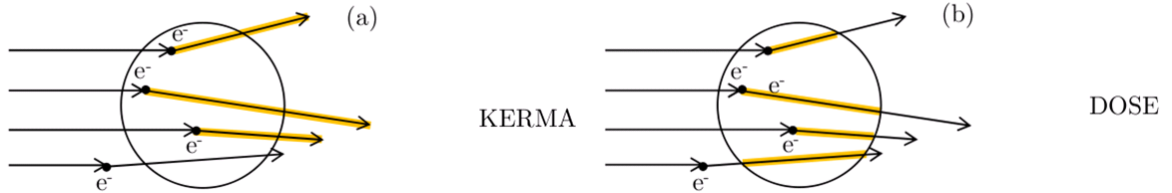


Figure 2.2.7 : (a) L'énergie transférée aux particules secondaires du volume de masse dm définit le kerma. (b) L'énergie absorbée dans ce même volume de masse dm définit la dose. Schémas de Fanny Marsolat [42].

Ce kerma inclut l'énergie cinétique transférée aux particules chargées qui sera cédée au milieu soit par collisions soit par des processus radiatifs. La grandeur qui nous intéresse est celle conduisant à un dépôt local d'énergie par ionisations et excitations, qui est définie comme le kerma collisionnel et est lié au coefficient d'absorption massique $\frac{\mu_{en}}{\rho}$:

$$K_{coll} = \Phi h\nu \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{h\nu, Z} \quad (2.2.12)$$

Comme souligné plus haut, les processus radiatifs étant négligeables aux énergies du préclinique, K sera considéré égal à K_{coll} dans la suite de ce travail.

Enfin, toute l'énergie transmise n'est pas nécessairement absorbée sur place dans le volume élémentaire. Les électrons peuvent sortir du volume pour déposer de l'énergie ailleurs tandis que des électrons mis en mouvement à l'extérieur du volume peuvent également venir y déposer de l'énergie. Ainsi l'énergie absorbée dE_{abs} dans dm correspond à la somme des

énergies des particules qui entrent dans le volume moins l'énergie des particules sortantes (voir figure 2.2.7 (b)). La dose absorbée est alors, en Gy :

$$D = \frac{dE_{abs}}{dm} \quad (2.2.13)$$

La figure 2.2.8 tirée de Podgorsak *et al* [43] représente la différence entre le kerma et la dose en fonction de la profondeur dans un milieu homogène. Dans le cas où les photons ne subissent pas d'atténuation dans le milieu (cas a), le kerma est constant avec la profondeur, à fluence constante. En revanche, entre la surface et la profondeur z_{max} , le nombre d'électrons mis en mouvement augmente progressivement, et avec lui la dose. La dose n'est égale au kerma qu'une fois qu'un équilibre électronique est atteint ; autrement dit qu'il y a autant d'électrons entrants que sortants dans un volume donné. En réalité (cas b) le faisceau subit une atténuation dans le milieu et cette condition n'est vérifiée qu'à la profondeur du maximum de dose. Au-delà, il y a un quasi équilibre électronique.

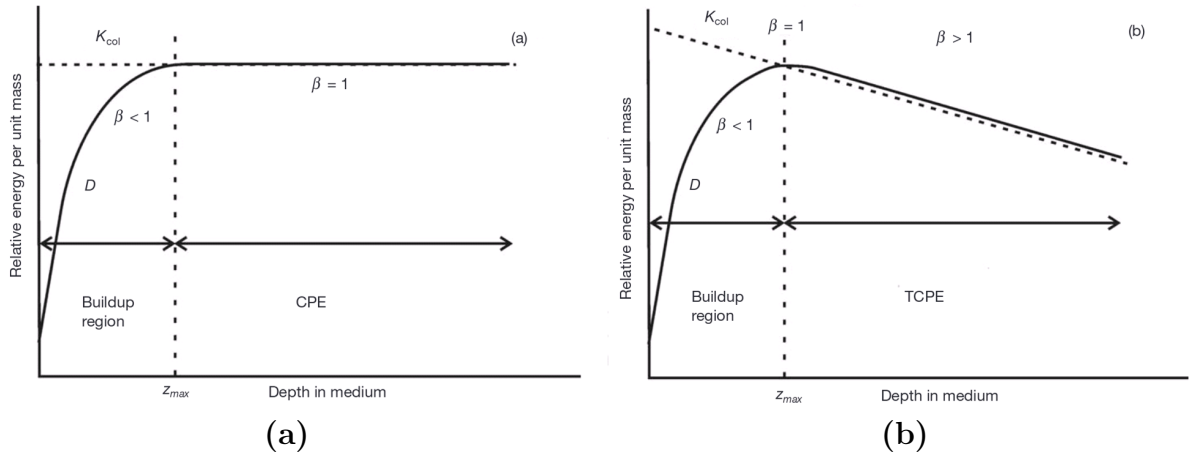


Figure 2.2.8 : Évolution du kerma et de la dose avec la profondeur dans un milieu (a) sans atténuation du faisceau dans le milieu et (b) avec atténuation où l'équilibre électronique (CPE) est atteint à la profondeur du maximum de dose dans le milieu, puis devient transitoire (TCPE).

La profondeur de la région de mise à l'équilibre est équivalente au parcours des électrons dans le milieu. Elle est d'environ 1 cm dans l'eau pour un faisceau de photons de 6 MV. En préclinique, à 225 kV, elle n'est que d'une centaine de μm (voir le tableau 2.2.1). À ces énergies, les électrons parcourent, de manière générale, une distance faible dans le milieu. La dose maximale est donc atteinte quasiment en surface du milieu et non en profondeur.

Tous les éléments développés dans cette section justifient le choix de faisceaux de 100 à 300 kV pour les irradiations précliniques, où les volumes cibles ne mesurent que quelques millimètres. Comme le montre la figure 2.2.9 de gauche extraite des travaux de Verhaegen *et al* [5], les faisceaux MV ne sont pas adaptés à l'irradiation de petits animaux. La profondeur de mise à l'équilibre aux interfaces air - eau est de l'ordre de grandeur d'une souris. Cela causerait des gradients de dose important et une grande difficulté à traiter la tumeur uniformément. Un faisceau de 250 kV en revanche présente une mise à l'équilibre électronique quasi immédiate et donc un dépôt de dose plus homogène.

De même, la figure 2.2.9 de droite montre un profil de dose pour un faisceau de 1 mm de diamètre en MV ou kV. Les piédestaux du profil, appelés pénombre du faisceau en ra-

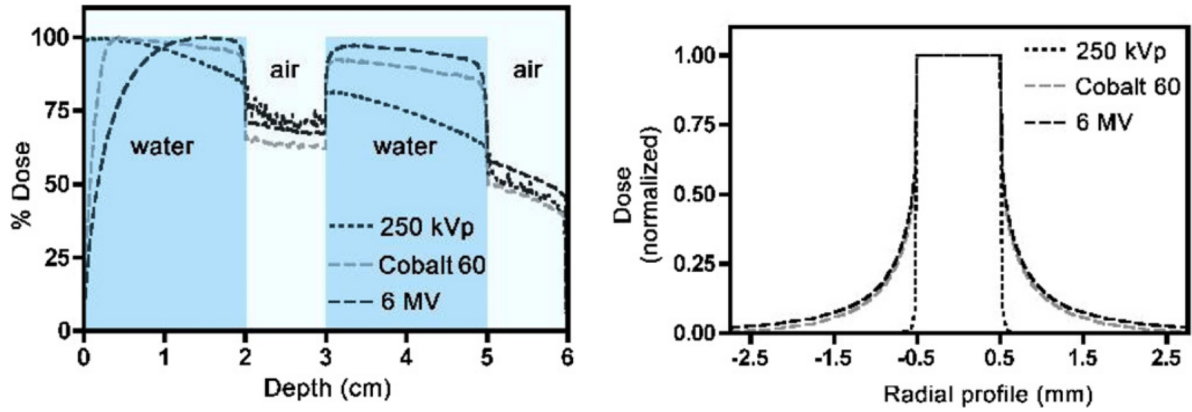


Figure 2.2.9 : Distribution de dose en profondeur et profil obtenu par simulation Monte Carlo par Verheagen *et al* [5].

diathérapie, proviennent de la dimension finie de la source de photons, de la transmission et de la diffusion des photons dans le collimateur, ainsi que du parcours des électrons secondaires. Pour les faisceaux MV, elle s'étend à plusieurs millimètres au delà du champ ce qui entraînerait des distributions de dose trop étendues en comparaison des petites structures ciblées. Étant donné le faible parcours des électrons pour des faisceaux de 250 kV, la pénombre est très étroite et est ainsi adaptée aux dimensions animales.

Théorie des cavités L'objectif de la dosimétrie est de mesurer la dose absorbée dans un milieu, souvent l'eau ou l'air qui sont les milieux de référence en radiothérapie. Elle s'effectue à l'aide d'un détecteur (dosimètre) dont la mesure doit correspondre à la dose absorbée par le milieu, en l'absence de celui-ci. Or, le détecteur possède une composition différente du milieu ainsi qu'un volume fini. La théorie des cavités permet donc d'établir la corrélation entre la quantité mesurée par le dosimètre et la dose effectivement absorbée par le milieu.

La théorie des cavités de Burlin permet d'effectuer cette conversion, pour des volumes de mesure de dimensions variables :

$$\frac{\overline{D}_{det}}{D_m} = d \left(\frac{\overline{dE}}{\rho dx} \right)_m^{det} + (1 - d) \left(\frac{\overline{\mu_{en}}}{\rho} \right)_m^{det} \quad (2.2.14)$$

où $\overline{D}_{det}$ est la dose moyenne absorbée par le dosimètre, D_m est la dose dans le milieu dans des conditions d'équilibre électronique à l'emplacement du dosimètre mais en l'absence de celui-ci. $\left(\frac{\overline{dE}}{\rho dx} \right)_m^{det}$ et $\left(\frac{\overline{\mu_{en}}}{\rho} \right)_m^{det}$ sont respectivement le rapport des pouvoirs d'arrêts massiques moyens et des coefficients d'absorption massique moyens entre le dosimètre et le milieu. d est un paramètre lié à la dimension de la cavité.

Seuls les cas extrêmes seront discutés ici et sont représentés sur la figure 2.2.10.

- Dans le cas où la dimension de la cavité est petite devant le parcours des électrons, $d = 1$. Ils la traversent sans y déposer toute leur énergie. Le rapport de dose déposée s'exprime à partir du rapport des pouvoirs d'arrêts uniquement.

- Dans le cas où la cavité est large par rapport au parcours des électrons, $d = 0$. L'énergie est déposée par les électrons créés dans son enceinte et ceux-ci y déposent intégralement leur énergie. Le rapport de dose entre le détecteur et le milieu est alors lié à la perte d'énergie

des photons (coefficient d'absorption massique).

- Dans le cas où la cavité est de taille intermédiaire, les deux types de dépôt de dose sont à prendre en compte. Nous ne développerons pas ce cas mais il est détaillé dans [44]. Cette situation correspond à la majorité des détecteurs en radiothérapie clinique, lorsque les conditions d'équilibre électronique sont respectées.

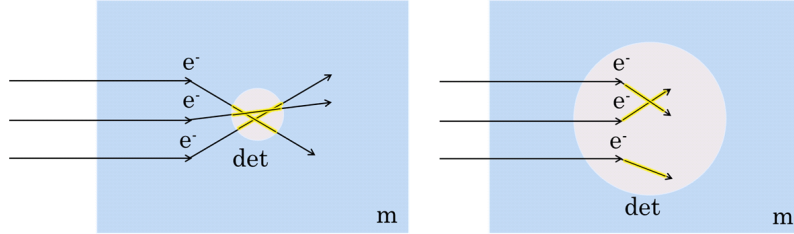


Figure 2.2.10 : À gauche : cas de la petite cavité, les électrons mis en mouvement dans le milieu m déposent une partie de leur énergie en la traversant sans s'y arrêter. À droite : cas de la grande cavité, les électrons ont un parcours plus petit que sa dimension et y déposent donc toute leur énergie.

Pour les faisceaux d'énergie préclinique, la théorie de la grande cavité sera utilisée, compte tenu du très faible parcours des électrons pour des détecteurs aux dimensions supérieures à un demi millimètre.

Comme exposé précédemment, les coefficients d'absorption en dessous de 300 keV sont dépendant du matériau. En considérant l'eau comme milieu de mesure, le rapport de dose $\frac{D_{det}}{D_{eau}} = \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_m^{det}$ a été calculé pour plusieurs matériaux : le polystyrène, le silicium et le carbone, et sont présentés sur la figure 2.2.11 en fonction de l'énergie.

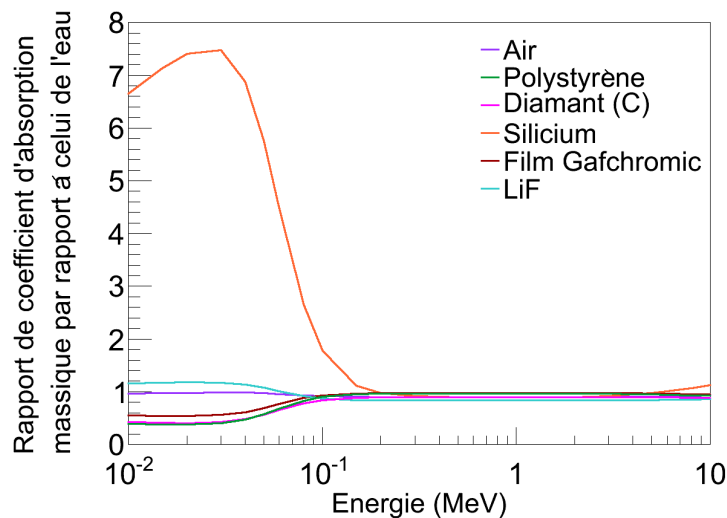


Figure 2.2.11 : Rapports des coefficients d'absorption massiques entre certains matériaux constituant des dosimètres et l'eau, pris comme milieu de référence de la mesure. Données extraites de NIST [39].

Comme attendu, dans le domaine clinique tous les matériaux peuvent être assimilés à de l'eau sur une large gamme d'utilisation : 300 keV - 10 MeV. Une fois étalonnés dans l'eau, les détecteurs ne présentent pas de dépendance en énergie due à leur différence de matériau, tant que les conditions d'équilibre électronique sont respectées. Des exceptions existent pour les mini-faisceaux, qui ne seront pas discutées ici.

Dans le domaine préclinique la composition du détecteur impacte beaucoup la dose mesurée. Aucun dosimètre n'est assimilable à de l'eau dans cette gamme d'énergie. Une forte dépendance en énergie est observée notamment pour le silicium de numéro atomique élevé ($Z=14$). La dose varie jusqu'à 7 fois plus que celle attendue dans l'eau, en raison d'une forte proportion d'effet photoélectrique. Pour les matériaux plus proches de l'eau (polystyrène, $Z_{eff}=5,7$ et carbone, $Z=6$) la dose mesurée est plus faible que celle attendue d'environ un facteur 2 et varie également avec l'énergie.

Ces résultats montrent l'importance du choix du matériau pour un détecteur dédié à la dosimétrie préclinique. La différence entre le matériau le constituant et le milieu de mesure détermine en effet l'importance de la dépendance en énergie du dosimètre.

2.3 Dosimètre pour la radiothérapie préclinique

Comme précédemment évoqué, alors que les animaux sont de taille centimétrique, les tumeurs ne mesurent que quelques millimètres. C'est pourquoi la combinaison de l'énergie de 225 kV et des collimateurs de diamètres millimétriques des micro-irradiateurs assurent la conformation de la dose au volume cible [5].

Ces paramètres définissent également les exigences pour un détecteur dédié à ces faisceaux. Le matériau doit être de composition proche de celle de l'eau pour minimiser la dépendance en énergie, d'autant que l'énergie moyenne des faisceaux kV est rapidement modifiée avec la profondeur et la taille de champ (durcissement de faisceau, modification de la proportion de diffusé). Enfin, la taille des champs exige une résolution spatiale de l'ordre du millimètre ou inférieure.

Dans la suite, nous présenterons plusieurs dosimètres utilisés en dosimétrie des mini-faisceaux cliniques en présentant leurs avantages et inconvénients respectifs pour la dosimétrie préclinique. Enfin, nous justifierons la pertinence des détecteurs à fibre scintillante dans ce domaine d'utilisation.

2.3.1 Détecteurs commercialisés

La plupart des détecteurs présentés ici servent à la mesure dans les petits champs d'irradiation en radiothérapie clinique. La dosimétrie dans ce domaine est une problématique complexe mais très étudiée [45] ces dernières années avec l'avènement des techniques de traitement innovantes telles que la RCMI, la radiothérapie stéréotaxique ou la radiochirurgie.

Aux énergies MV, les problématiques de dosimétrie sont liées d'une part au manque d'équilibre électronique latéral se produisant lorsque le rayon du faisceau est inférieur au parcours maximal des électrons secondaires. D'autre part, la réduction de la taille du champ modifie l'énergie moyenne du faisceau pouvant entraîner une modification de la réponse du dosimètre par rapport à l'eau, si le matériau le composant est significativement différent. Pour les énergies kV, cet effet est très accentué, du fait de l'importante variation des coefficients d'absorption massiques avec l'énergie. En revanche, il n'y a pas de problème de

manque d'équilibre électronique, étant donné le faible parcours des électrons.

Les figures 2.3.1 et 2.3.2 présentent les différents dosimètres qui seront détaillés dans ce paragraphe. La liste n'est pas exhaustive.

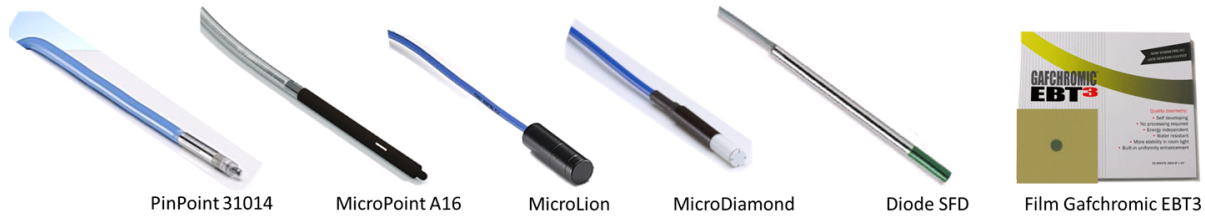


Figure 2.3.1 : Différents détecteurs pour la dosimétrie des mini-faisceaux.

Chambre d'ionisation Les chambres d'ionisation sont les détecteurs de référence dans le domaine de la radiothérapie. Elles sont notamment utilisées pour la dosimétrie absolue, une fois étalonnées par un laboratoire de métrologie. Ce sujet sera discuté dans le chapitre 3.

Une chambre d'ionisation consiste en une cavité d'air comprise entre deux électrodes. La différence de potentiel appliquée entre ces électrodes permet de mesurer le courant induit par un déplacement de charges dans la cavité, suite à l'interaction d'un rayonnement. La quantité de charges collectée est proportionnelle à la dose déposée.

Les chambres d'ionisation plates à parois parallèles sont utilisées pour les mesures à basse énergie tandis que les chambres d'ionisation cylindriques le sont pour les moyennes et hautes énergies (à partir de 70 kV).

Les deux plus petites chambres, préconisées pour les mesures dans les petits champs sont la PinPoint 31014 (PTW) et la MicroPoint A16 (Exradin). Le volume de détection de la PinPoint est de 15 mm^3 avec un diamètre de 2 mm et une longueur de 5 mm. Pour des faisceaux millimétriques, elle doit préférentiellement être utilisée parallèle au faisceau mais dans ces conditions, Martens *et al* ont reporté une augmentation du signal due à l'irradiation du câble de la chambre [46]. Son électrode centrale est composée soit en acier soit en aluminium pouvant générer une augmentation de la dose mesurée en présence de rayonnement diffusé [46]. De plus, dans leur étude de mesure de dose dans les mini-faisceaux d'un irradiateur préclinique, Chiavassa *et al* ont conclu que le volume de la PinPoint est trop important pour des mesures en dessous de 8 mm de diamètre [47].

La MicroPoint A16 quant à elle a un volume sensible de 7 mm^3 avec un diamètre de 2,4 mm et une longueur de 1,3 mm. Des limitations concernant son volume sont donc à prévoir, pour des champs de 2,5 mm de diamètre ou moins.

Les chambres d'ionisation à air nécessitent un volume suffisamment grand pour assurer une bonne sensibilité. Des chambres d'ionisation de plus petite taille existent avec un volume sensible liquide, comme la microLion de PTW, dont le volume actif est composé d'iso-octane de 2 mm^3 . Elle présente l'avantage d'avoir une meilleure équivalence à l'eau aux énergies cliniques que les chambres à air et sa densité plus élevée procure une excellente sensibilité dans les faisceaux de petites dimensions. Cependant, le transport de charges dans le liquide étant plus difficile que dans l'air, des problèmes de recombinaison existent et varient en fonction du débit de dose [48].

Diamant Les détecteurs composés de diamant naturel ou synthétique constituent également des dosimètres très utilisés pour la dosimétrie des petits champs. Leur fonctionnement est analogue à celui d'une chambre d'ionisation mais avec un volume sensible entièrement fait de carbone. Le diamant synthétique, présent dans le dosimètre microDiamond de PTW (voir figure 2.3.1) est composé d'une jonction *p-n*. La création de paires électron-trou, suite à l'interaction d'un rayonnement dans le cristal, génère un courant électrique mesuré par les électrodes disposées de part et d'autre du cristal.

Les diamants sont d'un grand intérêt en dosimétrie du fait de leur composition ($Z=6$) qui les rend équivalent eau sur une large gamme d'énergie mais également leurs petites dimensions (jusqu'à 1 mm^3 [42]) qui offre une excellente résolution spatiale. Ils sont utilisés en clinique notamment pour des mesures en radiothérapie stéréotaxique [49].

Cependant, ils peuvent être sujet à une dépendance au débit de dose [50] [51] nécessitant l'introduction de facteurs correctifs. Ils nécessitent également d'être pré-irradiés pour assurer la stabilité de leur réponse [52]. Leur coût est également élevé.

Malgré ces inconvénients, leur utilisation pour la radiothérapie préclinique pourrait être intéressante. Ils ont déjà été utilisés dans le domaine de la radiologie à 120 et 200 kV par Knöös *et al* [53] pour des mesures en profondeur dans l'eau et présentent un bon accord avec une chambre d'ionisation et des simulations Monte Carlo.

Diode Les diodes utilisées en dosimétrie sont des détecteurs à semi-conducteurs de type *p*, constitués de silicium. Elles ont une très bonne sensibilité (10 fois plus que les chambres d'ionisation) car l'énergie nécessaire pour produire une paire électron-trou dans ce matériau est de 3 eV. Ce sont des détecteurs très utilisés pour la mesure des petits champs notamment en radiothérapie stéréotaxique car ils présentent une excellente résolution spatiale. Les diodes sont également les dosimètres de référence pour les mesures *in vivo*.

Une des plus petites diodes sur le marché (SFD, IBA) mesure 0,3 mm de rayon pour une épaisseur de 0,06 mm, équivalent à un volume de détection de $0,02 \text{ mm}^3$ (figure 2.3.1). Dans leur étude, Chiavassa *et al* [47] ont montré sa capacité à mesurer la dose dans un champ de 225 kV et 2,5 mm de diamètre, en accord avec des simulations Monte Carlo, mais reportent une variation de sa réponse en fonction de la dose cumulée. Avec cette même diode stéréotaxique, Pidikiti *et al* [30] ont mesuré des facteurs de diffusion dans un micro-irradiateur à 250 kV. Ces mesures présentaient des écarts inférieurs à 3 % par rapport aux mêmes mesures effectuées à l'aide de films EBT2 (décrits ci-après), pour des champs supérieurs à 5 mm de diamètre.

Néanmoins, leur composition en silicium, de numéro atomique élevé (14), génère des surestimations de dose par rapport à l'eau [54]. Leur utilisation n'est pas donc du tout adaptée au préclinique, où la dépendance en énergie serait significative, en présence de photons de basse énergie. Ce problème a été soulevé au § 2.2.3 traitant de la théorie des cavités.

MOSFET Les semi-conducteurs MOSFET (*Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor* en anglais) sont des dosimètres aux propriétés intéressantes. Ils sont de très petite taille ($0,01 \text{ mm}^3$) et fournissent une mesure de la dose en temps réel. Ils sont constitués principalement de silicium ce qui leur attribue une très bonne sensibilité. A l'instar des diodes, leur composition leur confère une dépendance en énergie importante dans le domaine d'énergie de la radiothérapie préclinique.

Ils sont utilisés principalement en dosimétrie *in vivo* en clinique mais nécessitent l'établissement de plusieurs facteurs correctifs. Leur réponse dépend, en effet, de la température, du débit de dose ainsi que de l'angle d'incidence du faisceau. En outre, leur durée d'utilisation est relativement courte en raison de leur sensibilité à la dose cumulée [55]. Leur utilisation pour la dosimétrie préclinique n'est pas recommandée.

Films radiochromiques Les films Gafchromic EBT2, EBT3 (ISP, Ashland) sont des détecteurs 2D de composition proche de l'eau, utilisés pour mesurer des distributions de doses avec une résolution spatiale sub-millimétrique [56] [57]. Ils sont composés d'une couche active de 26 à 28 μm d'épaisseur comprise entre deux couches de polyester de 125 μm d'épaisseur chacune. La partie active polymérise sous l'effet de l'irradiation ce qui provoque un noircissement du film, dont l'intensité dépend de la dose délivrée. La lecture des films se fait par transmission lumineuse avec un scanner permettant d'extraire la densité optique des films. Le noircissement n'est pas linéaire avec la dose, ce qui nécessite d'établir au préalable une courbe d'étalonnage reliant la densité optique à la dose.

L'utilisation des films radiochromiques nécessite un protocole rigoureux pour obtenir une dosimétrie précise et reproductible [56], [58]. De multiples sources d'incertitudes résident en effet dans la procédures de découpe, d'irradiation et de numérisation ou dans la composition des films eux-même [59]. La réponse des EBT3 ne présentent pas de dépendance en énergie significative dans le domaine énergétique kV [60], cependant, une courbe d'étalonnage en dose doit être établie pour chaque qualité de faisceau utilisée en routine.

Les films ont été utilisés en dosimétrie préclinique aux énergie kV par Rodriguez *et al* [61] et Felix *et al* [62] pour mesurer le débit de dose et les profils de champs issus d'un micro-CT adapté pour la radiothérapie conformationnelle des animaux. Newton *et al* [63] ainsi que Noblet *et al* [8] ont effectué des mesures de mise en service d'un micro-irradiateur guidé par image (XRad 225Cx) à l'aide de films EBT2 et EBT3. Ce sont des outils performants pour la dosimétrie des petits champs aux énergies kV.

Dosimètre thermoluminescent Les dosimètres thermoluminescents (TLD pour *thermoluminescent dosimeter* en anglais) sont des dosimètres passifs. Le cristal le plus utilisé est le LiF dopé au Mg et Ti. Lorsque ce matériau est irradié, les électrons du cristal se retrouvent piégés à des niveaux excités métastables provenant des impuretés du dopage. Un apport d'énergie extérieure (chauffage) libère ces électrons qui peuvent se recombiner dans un centre de recombinaison radiatif, ce qui provoque l'émission de photons. Ce signal de thermoluminescence est mesuré avec un photo-multiplicateur et est proportionnel à la dose déposée.

Les TLD sont très utilisés en dosimétrie clinique notamment *in vivo* [64]. Dans le domaine de la radiologie, ils servent pour des mesures de dose à la peau ou pour contrôler la dose calculée par un TPS sur un fantôme équivalent tissus ou encore pour l'assurance qualité des faisceaux [65]. Ces dosimètres ont l'avantage de pouvoir prendre différentes formes (pastille, poudre, ruban) et être de très petite taille (jusque 1 mm³, voir figure 2.3.2). Le matériau le plus souvent utilisé (LiF :Mg :Ti, $Z_{eff} = 8,14$) est équivalent eau aux énergies de la clinique mais dépendant de l'énergie en dessous de 100 keV comme nous l'avons montré sur la figure 2.2.11. Leur principal inconvénient est la lecture différée et une mise œuvre fastidieuse. Plusieurs facteurs influencent la précision atteignable telle que la méthode de lecture, la température de chauffe, le processus de fabrication. Ils ne sont pas de bons

candidats pour une dosimétrie en temps réel.

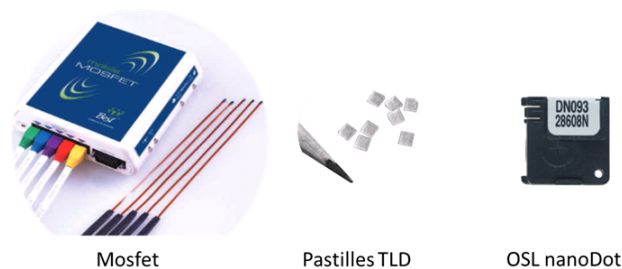


Figure 2.3.2 : Dosimètres adaptés aux mesures *in vivo* dans les petits faisceaux.

Dosimètre à luminescence stimulée optiquement Les OSL (pour *Optically Stimulated Luminescence* en anglais) sont des dosimètres à luminescence stimulée optiquement. Ils fonctionnent sur le même principe que les TLD à la différence que les pièges sont libérés par stimulation optique avec un laser. Il s'agit d'une pastille de 1 mm^3 d'oxyde d'aluminium dopé au carbone ($\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$) couplé à une fibre optique puis à un photo-multiplicateur. L'excitation laser est envoyée via cette fibre optique qui transporte ensuite la luminescence du matériau jusqu'au photo-multiplicateur.

Les OSL sont beaucoup utilisés pour la dosimétrie du personnel et la dosimétrie *in vivo*, et tendent à remplacer les TLD sur ce terrain car leur système de lecture est plus ergonomique. Ils ont notamment été utilisés par Boissonnat *et al* [66] et Chesneau *et al* [67] pour mesurer la dose délivrée par l'imagerie de repositionnement kV en radiothérapie clinique. Certains OSL peuvent également fournir une mesure en temps réel ce qui, combiné à leur petite dimension, les rend attractifs pour la mesure dans les petits champs. Cependant leur composition diffère trop de celle de l'eau pour une utilisation dans le domaine du préclinique.

Dosimètre à fibre plastique scintillante Un dosimètre à fibre plastique scintillante est composé d'un petit volume de scintillateur couplé à une fibre optique non scintillante. L'interaction des rayonnements dans le scintillateur produit de la lumière guidée par la fibre optique jusqu'à un photodétecteur qui convertit le signal lumineux en une grandeur électrique, proportionnelle à l'énergie déposée. Les scintillateurs les plus couramment utilisés sont constitués de polyvinyltoluène ou de polystyrène, dont la composition est proche de celle de l'eau. Ils peuvent être de très petite taille (de 0,5 à 1 mm de diamètre). Un avantage notable de leur géométrie est l'absence de tout composant métallique dans la sonde, entièrement constituée de plastique, les rendant transparents aux rayonnements et ne générant pas d'artefacts à l'imagerie. Ces systèmes fournissent, de plus, une lecture en temps réel.

Le développement des dosimètres à scintillation remonte aux années 1990 où leurs caractéristiques ont été étudiées par Beddar *et al* pour une utilisation en clinique avec des faisceaux de photons et d'électrons de haute énergie [68] [69]. Dans ces travaux, les auteurs ont montré leurs excellentes propriétés comme l'équivalence à l'eau, la linéarité de la lumière produite avec la dose, l'indépendance avec le débit de dose et la température ainsi qu'une excellente résolution spatiale. Leur utilisation en clinique a principalement été freinée par la présence de rayonnement Čerenkov dans le signal, généré par les électrons interagissant dans le plastique (phénomène décrit au chapitre 4). Plusieurs méthodes de

soustraction de ce phénomène ont été développées à partir de la décomposition spectrale du signal [70] [71] [72]. Le dosimètre à fibre scintillante W1 (figure 2.3.3) a été commercialisé par Exradin en 2013 et implémente une méthode d'étalonnage proposée par Guillot *et al* basée sur cette décomposition spectrale [72]. Courant de cette année (2016 - 2017), il a fait l'objet de multiples utilisations concluantes et prometteuses en dosimétrie des mini-faisceaux en radiochirurgie stéréotaxique et en radiothérapie par modulation d'intensité. Girardi *et al* [73] l'ont utilisé pour des mesures de dose dans les faisceaux de 5 à 30 mm de diamètre d'un Elekta Axesse. Elles sont comparables à celles faites avec des films EBT3 et ne nécessitent pas de facteurs correctifs, contrairement aux diodes. De la même manière, Chaudhari *et al* ont démontré les performances du W1 pour des mesures dans les faisceaux de 6 à 15 mm de diamètre d'un Novalis Tx™, comparables à des simulations Monte Carlo [74]. Les mesures relatives de Burke *et al* avec le W1 ont confirmé sa capacité à mesurer des profils de dose et des rendements en profondeur en condition stéréotoxique jusque $5 \times 5 \text{ mm}^2$ [75].



Figure 2.3.3 : Dosimètre à fibre scintillante Exradin W1 et son électromètre.

L'utilisation des dosimètres à fibre scintillante a également progressé ces dernières années dans le domaine d'énergie de la radiologie (40 - 300 kVp). Parmi les prototypes développés, celui de Hyer *et al* [76] pour la mesure de dose en radiologie de 40 à 120 kVp offre d'excellentes caractéristiques (sensibilité, reproductibilité) mais une variation de 10 % de sa sensibilité a été observée, due à la dépendance en énergie. Yoo *et al* ont développé un prototype pour les mesures de dose en surface en radiologie et soulignent la transparence des scintillateurs plastiques au rayonnement. Leur faible numéro atomique permet également de limiter la dépendance en énergie, comparé aux dosimètres à semi-conducteurs (diode, MOS-FET) [77]. Boivin *et al* ont également proposé un prototype pour la dosimétrie *in vivo* en radiologie diagnostic et interventionnelle entre 120 et 220 kVp [78].

Ainsi, le principal inconvénient de la dosimétrie par fibre scintillante à ces énergies est la dépendance en énergie, qui provient de la composition du dosimètre qui n'est plus équivalente à celle de l'eau. Néanmoins, ceci est valable pour tous les matériaux comme nous l'avons évoqué plus haut (§ 2.2.3). Cette dépendance est d'autant plus problématique que le spectre en énergie du faisceau est fortement modifié par l'atténuation et la présence de photons diffusés dans le milieu. Lessard *et al* [79] ont observé jusqu'à 40 % de différence entre la dose mesurée par un scintillateur plastique et celle mesurée par une chambre d'ionisation étalonnée, entre 80 et 150 kVp. Ils ont alors proposé une méthode de correction de cette dépendance en énergie se basant sur la théorie de la grande cavité (voir § 2.2.3), nécessitant la connaissance des spectres en énergie des faisceaux.

L'avantage des basses et moyennes énergies est l'absence de production de rayonnement Čerenkov dans le plastique [80] [81]. En revanche, le rendement lumineux des scintillateurs

est connu pour être non linéaire avec l'énergie en dessous de 100 keV [11] [12]. Ce phénomène appelé *quenching* se traduit par une dépendance en énergie intrinsèque du processus de scintillation. Plusieurs auteurs ont étudié spécifiquement ce phénomène avec des faisceaux issus de tubes à rayons X [12] [82] [83]. Tous les travaux confirment sa présence mais il n'existe pas de consensus sur son intensité et sa variation avec l'énergie du faisceau. Ce point sera discuté lors de l'étude détaillée du *quenching* de notre dosimètre à fibre scintillante dans le chapitre 4.

2.3.2 Choix d'un dosimètre adapté aux faisceaux précliniques

Les caractéristiques de l'ensemble des détecteurs sont renseignées dans le tableau 2.3.1 et permettent de choisir un candidat adapté à la dosimétrie en temps réel des mini-faisceaux de moyenne énergie de la radiothérapie préclinique. Tous les dosimètres, exceptés les chambres d'ionisations ont un volume de détection adaptés aux faisceaux millimétriques. En effet, étant donné le faible parcours des électrons (centaine de μm), la pénombre du faisceau est bien inférieure à la dimension du champ et le dosimètre peut alors être de dimension similaire à celle du faisceau. Les semi-conducteurs et les OSL sont exclus du fait de leur composition de numéro atomique trop élevé.

Table 2.3.1 : Caractéristiques de dosimètres en vue d'une utilisation en radiothérapie préclinique.
N.B. : Numéro atomique effectif de l'eau 7,42.

Détecteur	Numéro atomique (Z)	Dépendance en énergie par rapport à l'eau	Volume sensible	Lecture directe	Autre caractéristique
Chambre d'ionisation	7,64	Faible	7 mm ³	Oui	Électrodes en métal peuvent générer une sur-réponse
TLD (LiF :Mg :Ti)	8,14	Faible	1 mm ³	Non	Protocole d'étalonnage et de lecture rigoureux
Diamant	6	Modérée	1 mm ³	Oui	Couteux. Électrodes autour du cristal peuvent générer une sur-réponse
Scintillateur plastique (polystyrène)	5,70	Modérée	0,4 mm ³	Oui	Non linéarité de la scintillation avec l'énergie en dessous de 100 keV
Film Gafchromic	6,84	Modérée	grains de quelque μm^2	Non	Protocole d'étalonnage et de lecture rigoureux
Diode	14	Forte	0,02 mm ³	Oui	Dépendance à la température
MOSFET	~ 14	Forte	0,01 mm ³	Oui	Faible durée de vie et dépendance angulaire
OSL	11,4	Forte	1 mm ³	Oui	Protocole d'étalonnage et de lecture rigoureux

Les TLD et les films radiochromiques feraient de bons candidats mais leur manipulation, leur protocole d'étalonnage fastidieux et la lecture différée de la dose constituent une limitation. Les diamants pourraient aussi être de bons candidats mais ce sont des détecteurs coûteux et la présence des électrodes dans le cristal est susceptible de perturber le faisceau. Ainsi, le dosimètre à fibre scintillante, de part son faible coût, sa bonne résolution spatiale, sa lecture directe et sa composition, apparaît comme un excellent candidat pour la dosimétrie en radiothérapie préclinique. La dépendance en énergie d'un tel dosimètre doit néanmoins être caractérisée car l'équivalence eau n'est plus vérifiée et le phénomène de *quenching* doit être étudié et quantifié. Cette étude sera menée au chapitre 4 avec les faisceaux du micro-irradiateur X-Rad 225Cx.

Caractérisation de l'irradiateur préclinique

3

Sommaire

3.1	Présentation de l'irradiateur	36
3.1.1	Tube à rayons X	37
3.1.2	Irradiation	37
3.1.3	Imagerie embarquée	38
3.1.4	Logiciels de pilotage et de planification de traitement	38
3.2	Caractérisation mécanique et dosimétrique	41
3.2.1	Précision mécanique	41
3.2.2	Temps de montée de l'irradiation	43
3.2.3	Dosimétrie absolue	43
3.2.4	Dosimétrie relative	54
3.3	Caractérisation spectrale	61
3.3.1	Méthodes de détermination des spectres	61
3.3.2	GATE	62
3.3.3	Simulations des spectres en énergie du X-Rad 225Cx	65
3.3.4	Validation.	67
3.4	Résumé	73

Comme montré au chapitre précédent, les dosimètres à fibre scintillante constituent des outils potentiellement adaptés à la dosimétrie en radiothérapie préclinique. Pour le développement de notre prototype, son étalonnage et sa future utilisation notamment *in vivo*, ce dosimètre devra donc être étudié et caractérisé à l'aide des faisceaux délivrés par un irradiateur préclinique. Mais pour cela, les caractéristiques de ce dernier doivent être parfaitement connues, ce qui fera l'objet de ce chapitre. Dans une première partie, la plateforme d'irradiation petit animal installée à Cyceron et rattachée au projet Archade (pour *Advanced Resource Center for Hadrontherapy in Europe*) à Caen sera présentée en détail. Les dosimétries absolue et relative de ses faisceaux seront ensuite présentées ainsi que les simulations Monte Carlo ayant permis d'obtenir ses spectres en énergie. L'ensemble de cette caractérisation permettra alors d'étudier la réponse du dosimètre à fibre scintillante en radiothérapie préclinique (chapitre 4) puis d'évaluer ses performances en conditions d'irradiation animale aussi bien en milieu homogène qu'hétérogène (chapitre 5).

3.1 Présentation de l'irradiateur

La recherche en radiothérapie préclinique a bénéficié d'une évolution rapide ces dernières années avec notamment le développement de plateformes d'irradiation sophistiquées pour le petit animal [31] [3]. Alors que les systèmes d'irradiations précliniques conventionnels délivrent des irradiations simple faisceau, grand champ, sans acquisitions d'image et traitant plusieurs animaux en même temps, ces micro-irradiateurs permettent de reproduire les techniques d'irradiation de la radiothérapie clinique [5]. En effet, ils délivrent des faisceaux adaptés à l'échelle du petit animal aussi bien en énergie (kV) qu'en taille de champ (millimétrique) et permettent, en association avec le système d'imagerie embarqué de réaliser des irradiations individuelles ciblées avec une précision submillimétrique. Des systèmes de planification ont été développés pour ces plateformes. Ils sont basés entre autres sur des calculs Monte Carlo [84] et ont les mêmes fonctionnalités qu'en radiothérapie clinique.

Le X-Rad 225Cx est une de ces plateformes d'irradiation nouvelle génération [2]. Elle a été développée par le Princess Margaret Hospital (Toronto, Canada) en collaboration avec Precision X-Ray Inc., qui le commercialise aujourd'hui. Deux de ces micro-irradiateurs sont installés en France, l'un dans le cadre du projet Archade à Caen, installé sur la plateforme d'imagerie biomédicale Cyceron et l'autre à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau à Nantes, en collaboration avec l'Inserm UMR892.

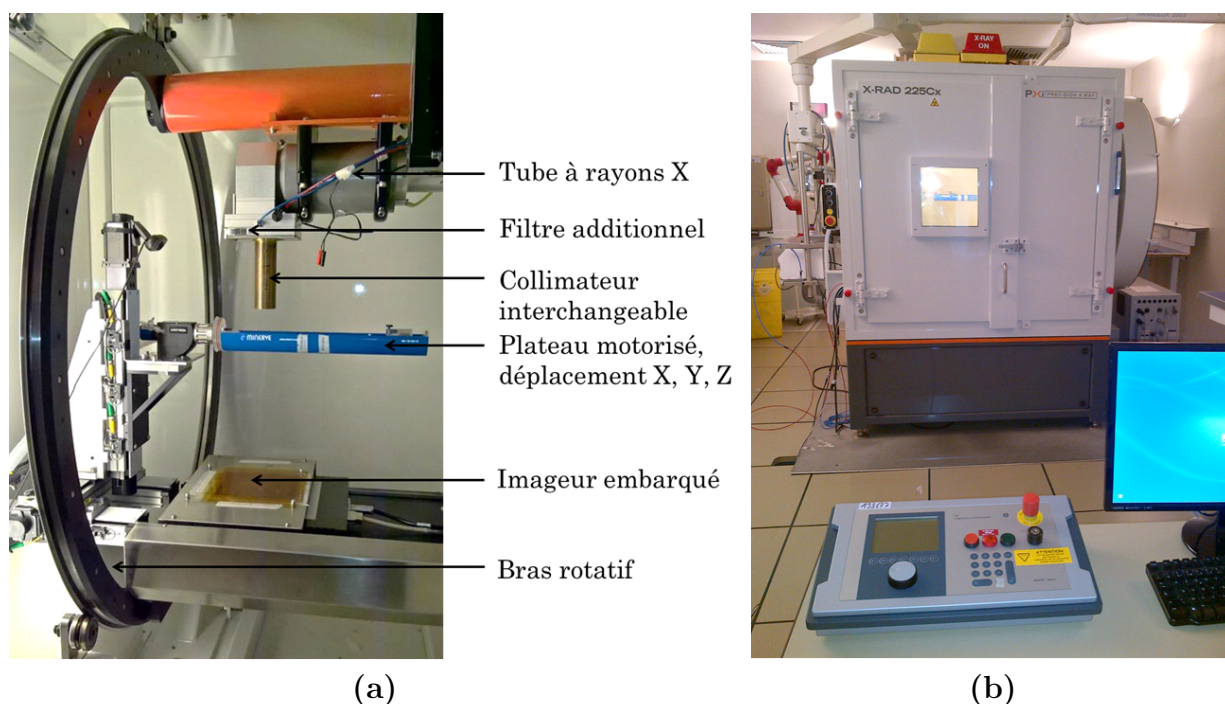


Figure 3.1.1 : (a) Intérieur de l'irradiateur. (b) Enceinte blindée de l'irradiateur et station de pilotage.

L'irradiateur, visible sur la figure 3.1.1 (a), est équipé d'un tube à rayons X en vis à vis d'un imageur embarqué. Le tout est solidaire d'un bras rotatif permettant la radiothérapie conformationnelle guidée par l'image. La précision du positionnement du lit, sur lequel reposent les petits animaux (souris, rats) est de $100\ \mu\text{m}$ dans les 3 directions x, y et z. Une extension du lit permet de le connecter à un système de chauffage pour maintenir l'animal

à température constante et à un système d'anesthésie (Minerve, France).

L'ensemble est contenu dans une enceinte blindée (figure 3.1.1 (b)) assurant la radioprotection du personnel. Les réglages du faisceau, de l'imagerie et du positionnement du lit sont effectués à l'aide du pupitre de commande ou du logiciel de gestion Pilot.

3.1.1 Tube à rayons X

Le tube à rayons X présent dans l'irradiateur est un MXR-225/22 (COMET, Suisse). Il est constitué d'une anode en tungstène inclinée d'un angle de 20° . La fenêtre de sortie du vide est de 0,8 mm de béryllium, elle constitue la filtration inhérente du tube. Ces données seront utilisées pour la modélisation du tube pour les simulations Monte Carlo.

Les tensions sont programmables de 20 à 225 kV avec une intensité de 0,1 à 13 mA. Le tube dispose de deux filaments, soit deux sources d'électrons. Une de petite taille (diamètre 1 mm) permet d'obtenir une bonne résolution spatiale à l'imagerie, pour des intensités limitant la puissance du tube à 640 W. L'autre, plus large, permet d'irradier avec des intensités plus fortes (jusqu'à 3000 W) au détriment de la résolution spatiale. La figure 3.1.2 montre la différence d'images acquises avec le petit filament (en bas) ou le grand filament (en haut).

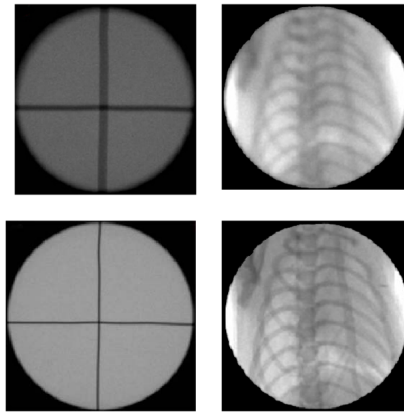


Figure 3.1.2 : Images du constructeur PXI, acquises avec le grand et petit filament (de haut en bas).

3.1.2 Irradiation

Le faisceau d'irradiation, utilisé pour traiter les animaux, est considéré comme le faisceau référence et fait donc l'objet de mesures dosimétriques précises. Notre dosimètre par fibre scintillante sera étudié tout particulièrement dans ce faisceau. Les paramètres utilisés pour l'irradiation sont typiquement 225 kV, 13 mA. Une filtration additionnelle de 0,3 mm de cuivre est ajoutée. Elle absorbe les composantes de basses énergies du spectre pour limiter le dépôt de dose en surface et augmenter l'énergie moyenne du faisceau, ce qui le rend plus pénétrant dans les tissus. Le débit de dose correspondant à ces paramètres est d'environ 4 Gy/min, à la surface d'un fantôme d'eau pour un champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Les irradiations conformationnelles sont permises par des collimateurs interchangeables qui s'insèrent dans la tête de l'irradiateur. Plusieurs tailles de collimateur existent, de forme carrée et circulaire. L'ensemble des collimateurs dont nous disposons à Cyceron est le suivant :

- carrés, taille de champ à l'isocentre (cm^2) : 1×1 ; 2×2 ; 4×4 ; 10×10

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

— circulaires, diamètre du champ à l'isocentre (mm) : 1 ; 2,5 ; 5 ; 10 ; 15 ; 25

Les irradiations se font généralement avec des champs fixes ou avec un arc dynamique (de 0° à 360°).

3.1.3 Imagerie embarquée

L'imagerie permet d'obtenir les informations anatomiques de l'animal et notamment de placer le volume cible à l'isocentre. Elle permet aussi le suivi et l'évaluation d'un traitement.

Les images sont acquises avec des tensions allant de 40 à 120 kV et des intensités de l'ordre de 1 mA. Une filtration additionnelle de 2 mm d'aluminium permet de conserver plus de photons de basse énergie dans le spectre contrairement à la filtration en cuivre. Ces photons, utiles à l'obtention de meilleurs contrastes entre les tissus sont néanmoins responsables d'un fort dépôt de dose en surface. Ainsi, les paramètres d'imagerie sont choisis de manière à faire un compromis entre la qualité d'image et la dose délivrée durant l'acquisition.

Le panneau de détection (Perkin Elmer, Fremont, California, USA) est composé d'un scintillateur CsI de $20 \times 20 \text{ cm}^2$ composé de 1024×1024 pixels de $195 \mu\text{m}$ de côté. Deux modes d'imagerie sont programmables :

- la fluoroscopie. C'est une projection en 2D acquise en temps réel
- le CBCT (*Cone Beam Computed Tomography* en anglais). Des images planaires sont acquises en rotation. Après reconstruction, elles fournissent une image 3D dont les voxels vont de 100 à $400 \mu\text{m}$ de côté, en fonction du champ de vue de l'acquisition.

3.1.4 Logiciels de pilotage et de planification de traitement

Les paramètres d'irradiation peuvent être programmés directement à l'aide de la console. Néanmoins, elle ne permet pas de mettre en œuvre les différentes étapes de traitement ni d'utiliser l'imagerie. Pour cela, les logiciels Pilot et SmART-Plan font l'interface entre l'utilisateur et l'irradiateur.

Pilot Le logiciel Pilot est la principale interface entre l'utilisateur et le X-Rad 225Cx. Il permet d'acquérir les images CBCT et fluoroscopiques, d'effectuer le déplacement du volume cible à l'isocentre et enfin de délivrer le traitement programmé. Une procédure d'irradiation suit généralement les étapes suivantes :

- acquisition d'une image CBCT de faible qualité d'image avec un grand champ de vue pour repérer l'anatomie à cibler
- CBCT de haute résolution de la région d'intérêt pour localiser précisément le volume cible
- déplacement du lit motorisé pour que le volume cible coïncide avec l'isocentre d'irradiation. La figure 3.1.3 montre le centrage du détecteur à fibre scintillante sur le crâne d'un rat suite à une acquisition CBCT.
- exportation des images scanner vers le logiciel de planification de traitement SmART-Plan
- planification de l'irradiation avec SmART-Plan (voir plus bas)
- réalisation du traitement. Notons qu'il n'existe pas de communication entre Pilot et le X-Rad 225Cx pour vérifier les paramètres d'irradiation, comme en radiothérapie clinique (système de *Record & Verify*). L'utilisateur a donc la responsabilité de vérifier la mise en place du bon collimateur, prévu pour le traitement.

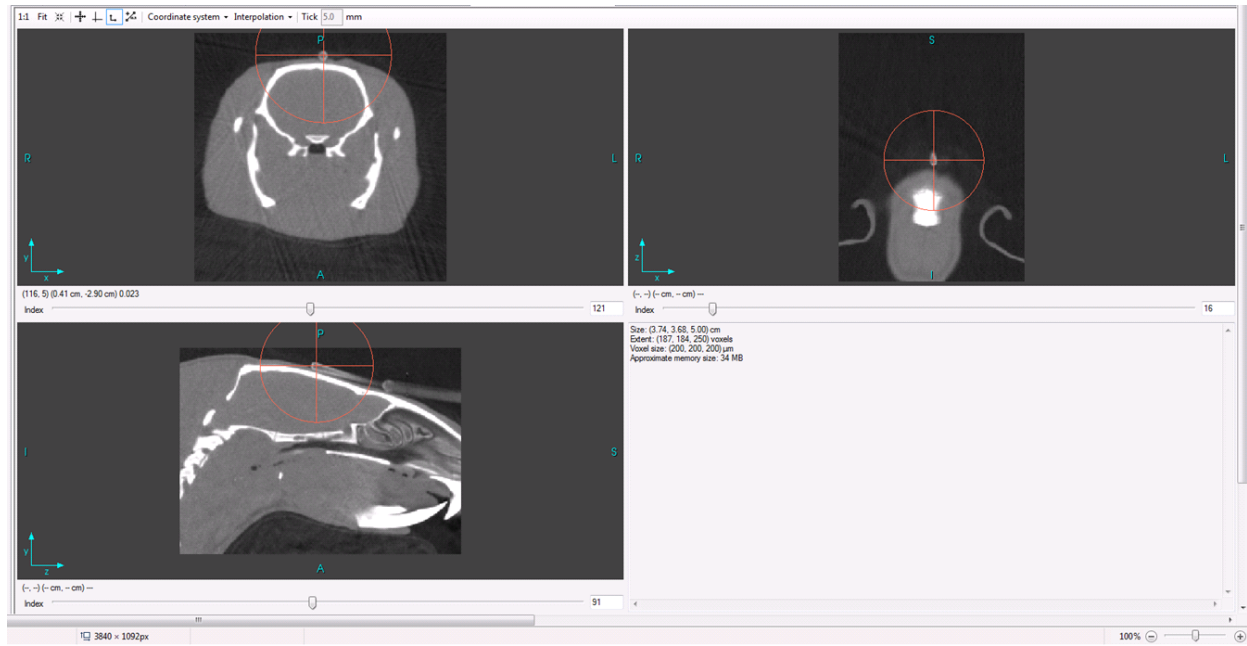


Figure 3.1.3 : Centrage de l'extrémité du détecteur à fibre scintillante sur le crâne d'un rat à l'aide du logiciel Pilot, suite à un CBCT.

SmART-Plan SmART-Plan (*Small Animal RadioTherapy-PLANing system*) est un logiciel de planification de traitement (TPS) développé spécifiquement pour l'irradiateur X-Rad 225 Cx par l'équipe de la clinique MAASTRO [85]. Il dispose d'outils similaires à ceux des TPS utilisés en radiothérapie clinique et permet de créer un plan d'irradiation basé sur un calcul de dose Monte Carlo, à partir des images CBCT acquises par Pilot. Les étapes de planification sont décrites ci-dessous et sur la figure 3.1.4 :

-*Start case* : les images CBCT de l'animal sont importées dans SmART-Plan

-*CT2MD* : A partir d'un seuillage, les UH (unités Hounsfield) de l'image sont converties en plusieurs matériaux choisis par l'utilisateur (exemple : tissus mous, air, poumons, os). La densité de chaque matériau est extraite d'une courbe d'étalonnage bi-linéaire reliant les densités aux UH, en fonction de l'énergie d'acquisition des images (40, 60, ou 80 kV). Il en résulte une image de matériaux voxelisée qui sert de donnée d'entrée à la simulation Monte Carlo.

-*Contouring* : une étape de contourage permet de délimiter le volume cible ou des organes à risque pour obtenir des histogrammes dose-volume en fin de calcul de dose. Cela permet d'optimiser le traitement en fonction des objectifs biologiques attendus. Le contourage permet également de remplacer un volume par un matériau et une densité souhaités. Cela a un intérêt par exemple pour évaluer la dose déposée dans un dosimètre étalonné dans l'eau, en assimilant celui-ci à de l'eau sur les images CT.

-*Beams* : la balistique d'irradiation est ensuite définie. Des faisceaux statiques ou un arc dynamique peuvent être programmés. Chaque faisceau est rattaché à un point de prescription qui sera placé à l'isocentre de l'irradiation. Pour chaque faisceau, la dimension,

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

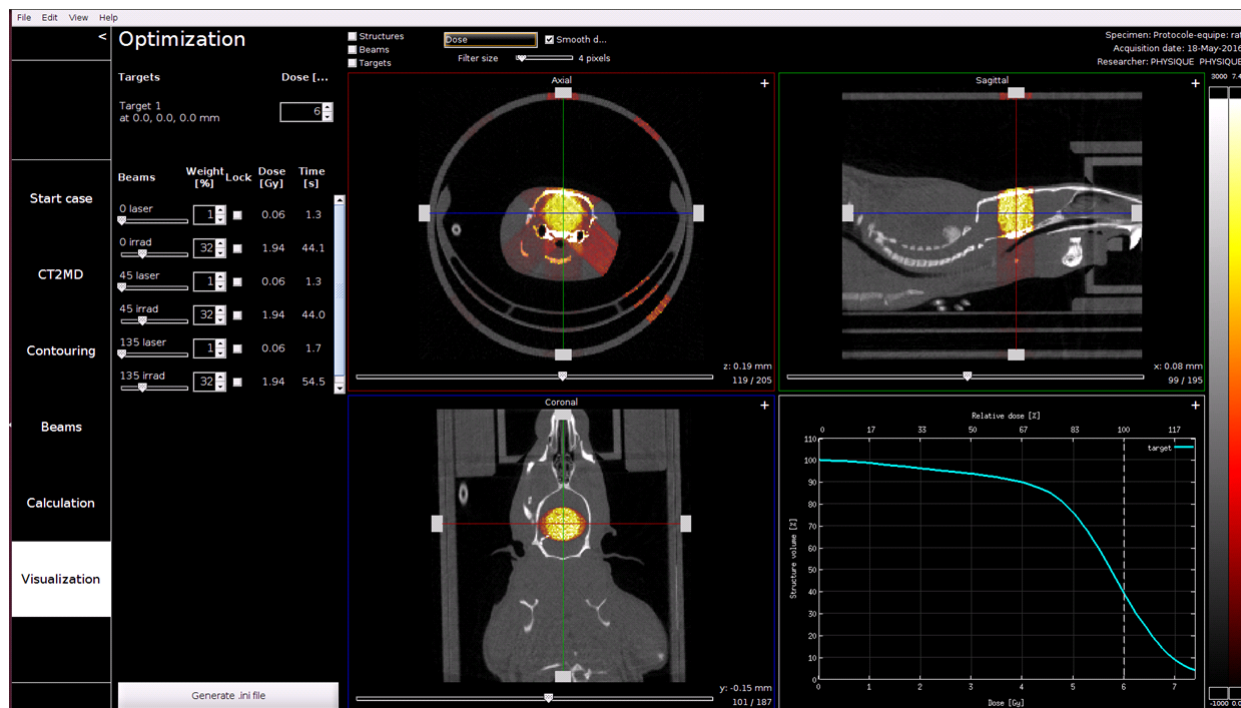


Figure 3.1.4 : Planification d'irradiation d'un rat avec SmART-Plan. Les différentes étapes sont présentées à gauche et comportent l'importation du CT (Start Case), l'attribution des matériaux (CT2MD), le contourage (Contouring), la définition des faisceaux (Beams), le calcul de la dose (Calculation) et la visualisation du résultat (Visualization).

l'angle d'incidence et la dose délivrée au point de prescription sont choisis et constituent les paramètres d'entrée de la simulation Monte Carlo.

-*Calculation* : calcul de la dose avec le code Monte Carlo DOSXYZnrc [86]. L'incertitude statistique finale peut être fixée entre 10 et 1 %. Le nombre de particules simulées par faisceau est alors déterminé automatiquement par le TPS afin d'atteindre cette précision.

-*Visualization* : visualisation des distributions de dose dans l'animal et des histogrammes dose-volume. Le poids et donc la dose délivrée par chaque faisceau peut être modifié pour optimiser le plan de traitement. L'utilisateur peut alors exporter les cartes dose et de structures, sous le format DICOM, pour une analyse plus fine avec un logiciel de traitement d'images.

-*Generate .ini file* : génération d'un fichier d'irradiation contenant, pour chaque faisceau, les coordonnées de l'isocentre, le collimateur, l'angle du faisceau et la durée d'irradiation. Ce fichier est exporté vers Pilot qui réalise l'irradiation.

SmART-Plan a été validé par van Hoof *et al* [85] en comparant les calculs à des mesures en milieux homogène et hétérogène (fantôme d'eau solide avec ou sans hétérogénéité, équivalent os et PlastiMouse : souris plastifiée), réalisées avec des films EBT2 pour les collimateurs de 1, 5 et 15 mm de diamètre. Les différences obtenues étaient de 5 % entre mesures et calculs pour les faisceaux de 15 et 5 mm. Des écarts plus importants (13 %) ont

par contre été obtenus pour le faisceau de 1 mm de diamètre. Ces écarts s'expliquent par la difficulté de l'alignement du centre du collimateur avec la tache focale du faisceau. Les différences dans la PlastiMouse avec le collimateur de 5 mm de diamètre sont de l'ordre de 10 %.

Pour sa mise en service sur l'irradiateur installé à Cyceron, le TPS a été étalonné par PXI pour les paramètres propres à notre irradiateur. Ces paramètres sont d'une part le débit de dose absolue, servant au calcul des temps de traitement des animaux. Il a été mesuré suivant le protocole TG-61 de l'AAPM, que nous décrirons plus loin dans ce chapitre. D'autre part, les mesures de facteurs d'ouverture collimateur servent à la modélisation d'espaces de phase propres à chacun de nos collimateurs. La mesure de ces derniers sera présentée plus loin également.

Le TPS SmART-Plan a été installé à Cyceron sur un ordinateur 12 cœurs 3,5 Ghz. Il permet des temps de calcul de quelques secondes pour une incertitude de 10 % et de l'ordre de la dizaine de minutes pour une incertitude de 1 %. Cela permet d'effectuer une planification flexible, rapidement modifiable dans un premier temps puis un calcul final plus précis. Les temps de calculs augmentent considérablement pour des collimateurs larges, des balistiques complexes ou un volume irradié important.

L'utilisation de SmART-Plan sera détaillée dans le chapitre 5 lors de la validation dosimétrique du détecteur à fibre scintillante en conditions précliniques.

3.2 Caractérisation mécanique et dosimétrique

La caractérisation mécanique et dosimétrique du micro-irradiateur X-Rad 225Cx permet de mener à bien la radiothérapie préclinique. La précision spatiale de la dose délivrée repose sur la mécanique stable de l'irradiateur et la correction de mouvements parasites générés par la machine. Connaître le débit de dose et ses variations en fonction de la taille du champ et de la profondeur est également crucial pour calculer le temps de traitement des animaux en fonction des conditions d'irradiations. Comme évoqué précédemment, ces données servent aussi de référence pour la modélisation de l'irradiateur dans le TPS. Dans le cadre de cette thèse, ces mesures dosimétriques permettront avant tout d'étudier et de mettre en œuvre la dosimétrie par fibre scintillante pour la radiothérapie préclinique.

Nous présenterons tout d'abord la précision mécanique de l'irradiateur et les méthodes de correction des mouvements parasites. Nous présenterons également le délai existant entre la durée programmée pour un traitement et la durée réelle de l'irradiation qui impacte la dose mesurée. La dosimétrie absolue des faisceaux sera ensuite présentée. Elle permettra d'étalonner le dosimètre à fibre scintillante et d'étudier sa dépendance en énergie à basse et moyenne énergie. Enfin, nous présenterons les mesures de facteurs d'ouverture collimateur de faisceaux millimétriques ainsi que les rendements en profondeurs à différentes énergies. Ces mesures seront nécessaires pour l'étude des performances du dosimètre à fibre scintillante en conditions précliniques.

3.2.1 Précision mécanique

Le tube à rayons X et le panneau d'imagerie sont solidaires du bras rotatif, ce qui assure la stabilité et la rigidité mécanique du système. Cependant lors des rotations, des mouvements

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

parasites persistent et compromettent aussi bien la précision sub-millimétrique de l'imagerie que celle de l'irradiation [32]. La compensation de ces mouvements est réalisée grâce à l'acquisition préalable de projections appelées flexmap et de l'étalonnage Winston-Lutz [87], effectués à l'aide d'une bille placée à l'isocentre.

Les projections flexmap corrigent les déplacements du panneau de détection en fonction de l'angle du bras, lors des acquisitions d'images CBCT. En effet la rotation du bras provoque un décalage du centre du panneau par rapport au centre d'irradiation. Sans correction, les images reconstruites seraient floues. Les cartes de projection en fonction de l'angle du bras permettent donc de corriger les déplacements latéraux et longitudinaux mesurés entre le centre du panneau d'imagerie et une bille métallique placée à l'isocentre mécanique (voir figure 3.2.1). L'étude multicentriques de Lindsay *et al* sur la mise en service d'un irradiateur X-Rad 225Cx a montré que ces déplacements sont de l'ordre de 0,5 mm [32].

De la même manière, lors des irradiations avec un collimateur, l'isocentre de traitement et le centre du champ peuvent être légèrement décalés en fonction de l'angle du bras. En fonction du collimateur utilisé ces décalages peuvent être critiques par rapport à la dimension du volume cible. L'étalonnage Winston-Lutz permet de compenser ces mouvements pour chaque collimateur en calculant les décalages entre le centre du champ et le centre d'une bille, imagée par CBCT. Les décalages calculés sont appliqués au lit motorisé, pour chaque angle d'incidence. La figure 3.2.1 montre les décalages observés entre la bille et un collimateur circulaire de 5 mm de diamètre. L'étude de Lindsay *et al* rapporte des décalages de l'ordre de 1,5 mm [32].

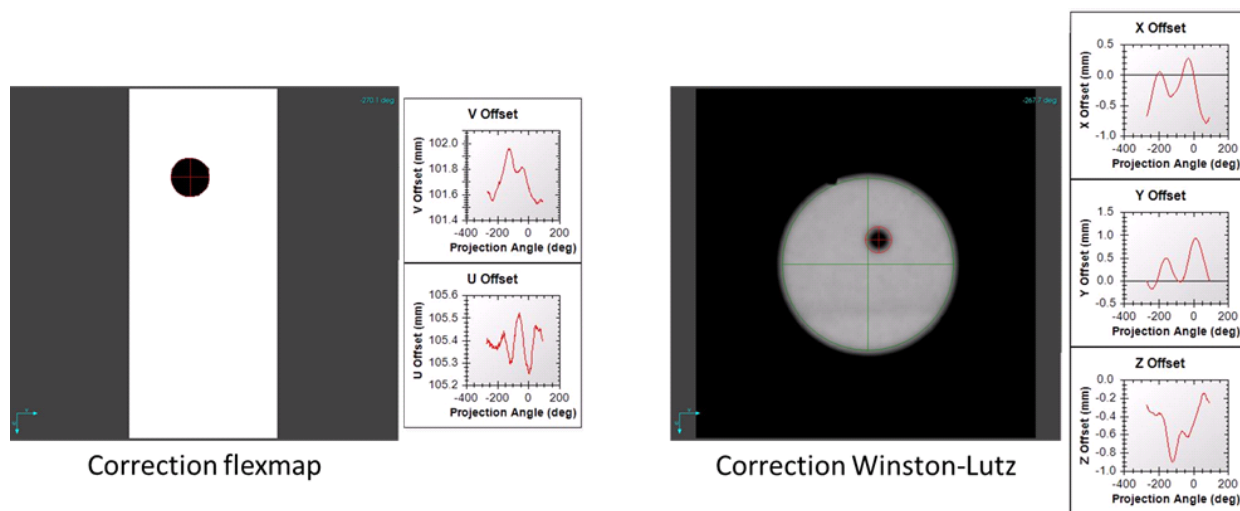


Figure 3.2.1 : Image d'un bille de 1 mm de diamètre pour le calcul des projections flexmap (à gauche) et les corrections du Winston-Lutz dans un champ de 5 mm de diamètre (à droite). Cartes de corrections calculées à partir du décalages des centres d'imagerie et d'irradiation par le logiciel de contrôle qualité du X-Rad 225Cx.

Après prise en compte de l'étalonnage Winston Lutz, les décalages résiduels ont été évalués à $\pm 0,33$ mm [32] par les trois institutions de l'étude multicentrique. Ces valeurs représentent alors la meilleure précision atteignable sur la conformation du volume cible. Une autre source d'erreur existe, malgré la correction Winston-Lutz. Elle concerne la reproductibilité du positionnement du collimateur sur la tête d'irradiation, responsable de l'alignement entre le centre du collimateur et le centre d'irradiation.

3.2.2 Temps de montée de l'irradiation

Il existe un temps de montée durant lequel le tube à rayons X se stabilise au courant et à la tension programmés. Ce temps mort entre le début du traitement et l'atteinte des paramètres de faisceau planifiés a été mesuré. Pour ce faire, plusieurs fichiers d'irradiation (.ini) ont été créés avec des temps de traitement allant de 5 à 180 secondes, pour deux débits de dose différents : le débit standard (225 kV, 13 mA) et un débit réduit (225 kV, 1,3 mA). Pour chaque traitement, le kerma dans l'air (équation (3.2.7) définie plus loin) correspondant a été mesuré avec une chambre d'ionisation (PTW 30013, voir plus bas) dans l'air, à l'isocentre de l'irradiateur.

La figure 3.2.2 montre le kerma mesuré en fonction de la durée d'irradiation pour les deux débits. L'intersection des courbes avec l'abscisse correspond à un kerma mesuré nul et fournit la durée du temps de montée (t_0) comme l'illustre la figure à droite. Ce temps a été calculé pour chaque débit à partir d'un ajustement linéaire et est renseigné dans le tableau 3.2.1. Il est de l'ordre de 2 secondes à 13 mA, et est légèrement inférieur pour le courant plus faible. Ce paramètre sera d'une grande importance lors des contrôles dosimétriques entre la dose planifiée et la dose mesurée au chapitre 5. Dans le reste de ce chapitre, les mesures de doses on été effectuées une fois le faisceau stable pour s'affranchir de ce sous-dosage en début d'irradiation.

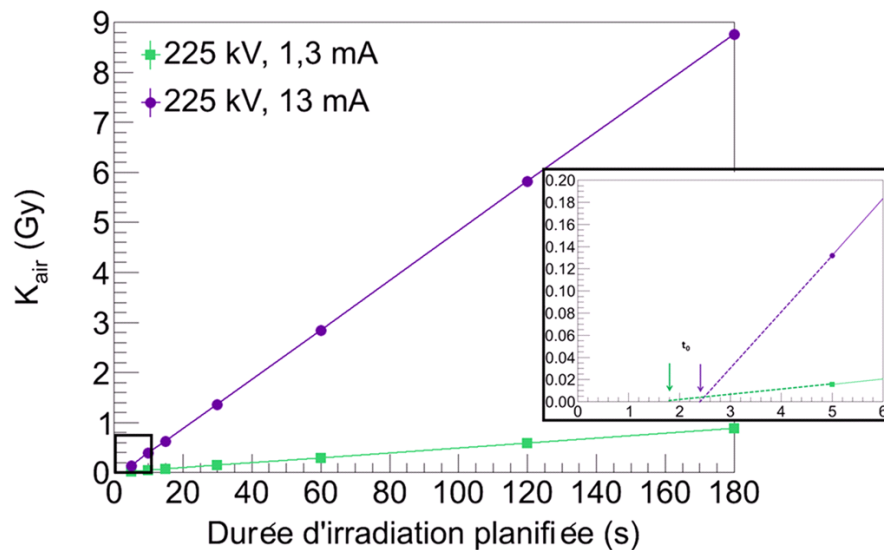


Figure 3.2.2 : Kerma dans l'air mesuré par une chambre d'ionisation en fonction de la durée d'irradiation planifiée, pour deux débits de kerma. Temps de montée (t_0) calculé pour un kerma mesuré nul.

3.2.3 Dosimétrie absolue

3.2.3.1 Matériel et protocoles

La mesure du débit de dose se fait suivant un protocole adapté à l'énergie du faisceau et dans des conditions de référence. Les protocoles existant, définis entre autre par l'AAPM

Table 3.2.1 : Temps de montée de l'irradiateur pour deux débits de dose à 225 kV.

Paramètres d'irradiation	Temps de montée (s)
225 kV - 1,3 mA	1,94
225 kV - 13 mA	2,30

(The American Association of Physicists in Medicine) ou l'IAEA (International Atomic Energy Agency) garantissent une mesure reproductible et permettent une uniformisation des pratiques inter-centre/laboratoire. Les protocoles TG-61 et TRS-398, décrits ci-après, ont été utilisés pour les faisceaux de l'irradiateur. Ils définissent respectivement la mesure de dose à la surface d'un fantôme d'eau et la mesure en profondeur dans un fantôme d'eau.

Quel que soit le protocole utilisé, le dosimètre recommandé pour ces mesures est une chambre d'ionisation, dont l'étalonnage en dose doit également être adapté à l'énergie du faisceau. Cet étalonnage dit primaire est effectué par un laboratoire de métrologie, tel que le LNHb (Laboratoire National Henri Becquerel) en France. Il consiste à définir un facteur d'étalonnage (Gy/C) entre la dose mesurée par un calorimètre dans des conditions de référence en l'absence de dosimètre et la mesure du dosimètre dans les mêmes conditions. Le laboratoire de métrologie dispose rarement du faisceau correspondant exactement au faisceau de l'utilisateur. L'étalonnage est donc effectué pour plusieurs qualités de faisceau pour lesquelles un facteur correctif (k_Q) du coefficient d'étalonnage est renseigné dans le certificat.

L'utilisation d'un protocole pour la mesure du débit de dose ainsi que l'étalonnage d'une chambre d'ionisation nécessite donc d'abord de connaître la qualité du faisceau. Avant de présenter la mesure de dose dans les faisceaux du X-Rad 225Cx, nous allons donc définir la qualité de faisceau utilisée, ainsi que les protocoles de mesure de dose utilisés lors de ce travail de thèse.

Qualité de faisceau Dans le domaine des rayons X de basse et moyenne énergie (40 - 300 kV) la qualité de faisceau est définie par la combinaison entre la tension d'accélération du tube et la couche de demi-atténuation (CDA). La CDA est l'épaisseur de matériau permettant de diviser par deux le débit de kerma dans l'air du faisceau primaire. Elle est obtenue dans des conditions limitant le rayonnement diffusé au maximum [88]. L'atténuation des rayons X dans la matière (§ 2.2.3 du chapitre 2) et donc du kerma suit une loi exponentielle décroissante telle que :

$$K(x) = K_0 \times e^{-\mu \times x} \quad (3.2.1)$$

avec $K(x)$ le kerma dans l'air après traversée d'une épaisseur x de matériau, K_0 le kerma dans l'air sans milieu atténuant et μ le coefficient d'atténuation du faisceau dans le milieu atténuant. Il en résulte une expression de la CDA telle que :

$$CDA = \frac{\ln 2}{\mu} \quad (3.2.2)$$

Les matériaux atténuants couramment utilisés en radiologie sont l'aluminium et le cuivre

de haute pureté. La méthode de mesure de la CDA sera décrite un peu plus bas. Notons que la CDA a ses limites dans la description d'un faisceau. Une CDA peut correspondre à plusieurs faisceaux dont les spectres en énergie diffèrent [65]. Une manière plus précise mais difficile à mettre en place en routine pour caractériser les faisceaux serait de déterminer leur spectre en énergie, comme présenté plus loin dans ce chapitre.

Chambres d'ionisation Le type de chambre d'ionisation utilisée pour la mesure de dose absolue doit être choisi en fonction de la CDA du faisceau et des recommandations des protocoles.

En ce qui concerne les mesures dans l'air pour des énergies inférieures à 70 kV, le TG-61 recommande l'utilisation d'une chambre d'ionisation plate à parois parallèle et au dessus de 70 kV une chambre d'ionisation cylindrique. Selon le TR-398, les faisceaux de moyennes énergies sont définis par une CDA supérieure à 2 mm Al et une tension d'accélération supérieure à 80 kV. Dans ces conditions, le dosimètre recommandé pour des mesures dans l'eau est une chambre d'ionisation cylindrique, dont le volume doit être compris entre 0,1 et 1 cm³.

Ainsi, deux chambres d'ionisation ont été utilisées : une Farmer PTW 30013 et une PTW 2442 (voir figure 3.2.3) dont les caractéristiques sont présentées dans le tableau 3.2.2. La chambre PTW 23342 nous a été prêtée par l'institut Curie.

Ces chambres ont ainsi été utilisées en fonction de la qualité de faisceau et du milieu de mesure. La chambre PTW 23342 a été utilisée exclusivement pour des mesures dans l'air pour les faisceaux de 40 et 60 kV. Pour toutes les autres qualité de faisceaux (de 80 kV à 225 kV), dans l'air ou dans l'eau c'est la chambre cylindrique qui a été utilisée.



Figure 3.2.3 : (a) Chambre d'ionisation plate parallèle PTW 23342. (b) Chambre d'ionisation cylindrique PTW 30013.

Facteurs correctifs de la mesure Quel que soit le protocole, la mesure de la chambre qui permet le calcul de la dose n'est pas la mesure brute M_{brute} mais une mesure corrigée M (équation (3.2.3)) d'un certain nombre de facteurs qui vont être explicités ici :

$$M = M_{brute} k_Q k_{TP} k_{ion} k_{pol} \quad (3.2.3)$$

Le premier facteur à prendre en compte est celui corrigeant de la différence de qualité de faisceau k_Q . Il est évalué par interpolation linéaire entre les qualités de faisceaux (CDA) du certificat les plus proches de celle du faisceau de l'utilisateur.

Le facteur d'étalonnage $N_{K_{air} ou D_{eau}}$ est renseigné pour des valeurs de pression et température de référence : $T_0 = 293,15^\circ \text{ K}$, $P_0 = 1013,25 \text{ hPa}$. La pression et la température ont un impact sur le volume d'air et donc sur le nombre de charges qui peuvent être générées

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

Table 3.2.2 : Caractéristiques et informations sur l'étalonnage des deux chambres d'ionisation de référence utilisées sur l'irradiateur Xrad 225Cx.

	PTW 23342	PTW 30013
Type	Plate parallèle	Cylindrique
Volume cavité d'air	0,02 cm ³	0,6 cm ³
Dimensions cavité d'air	rayon : 1,5 mm profondeur : 1 mm	rayon : 3,05 mm, longueur : 23 mm
Gamme utilisation	15 à 70 kV	30 kV à 50 MV
Étanche à l'eau	Non	Oui
Étalonnage	K _{air}	K _{air} et D _{eau}
Incertitude sur N _{K_{air}} ou N _{D_{eau}} du certificat	2,5 %	1 % et 1,85 %

dans la cavité de la chambre. Il convient donc de corriger la mesure à l'aide du facteur correctif $k_{T,P}$:

$$k_{TP} = \frac{P_0}{P} \times \frac{(T + 273,15)}{T_0} \quad (3.2.4)$$

où P (hPa) et T(° C) sont la pression et température mesurés au moment de la mesure. Lors de ces travaux de thèse, k_{TP} a été déterminé et appliqué systématiquement aux mesures effectuées avec une chambre d'ionisation.

La recombinaison ionique dans la cavité de la chambre est aussi à prendre en compte. Ainsi, k_{ion} a été déterminé à l'aide la relation suivante :

$$k_{ion} = \frac{1 - \left(\frac{V_H}{V_L}\right)^2}{\frac{M_H}{M_L} - \left(\frac{V_H}{V_L}\right)^2} \quad (3.2.5)$$

où M_H et M_L sont respectivement les mesures de la chambre à la tension standard V_H et à une tension réduite V_L . Le rapport de $\frac{V_H}{V_L}$ doit être $\leq 0,5$.

L'effet de la polarité de la tension appliquée à la chambre d'ionisation doit aussi être corrigé avec k_{pol} :

$$k_{pol} = \frac{|M_+| + |M_-|}{2 \times |M_+|} \quad (3.2.6)$$

M_+ étant la mesure d'ionisation avec la tension standard positive et M_- celle avec la tension négative.

Les facteurs k_{ion} et k_{pol} dépendent de l'énergie et ont donc été mesurés pour chaque qualité de faisceau, dans l'air et dans l'eau.

Protocole TG-61 de l'AAPM Le protocole du TG-61 (Task Group 61) de l'AAPM [88] permet de mesurer la dose de faisceaux de 40 à 300 kV, sur la base d'un étalonnage primaire de la chambre d'ionisation en kerma dans l'air $N_{K_{air}}$. Le kerma dans l'air est alors défini par :

$$K_{air} = M N_{K_{air}} P_{stem,air} \quad (3.2.7)$$

où

- M est la mesure corrigée de la chambre d'ionisation dans l'air
- $N_{K_{air}}$ est le facteur d'étalonnage de la chambre d'ionisation qui doit être déterminé par interpolation linéaire entre les deux qualités de faisceau du certificat d'étalonnage les plus proches de celle de l'utilisateur
- $P_{stem,air}$ prend en compte la différence de diffusé sur le câble de la chambre entre les conditions d'étalonnage du laboratoire primaire et la mesure dans l'air de l'utilisateur. Ce facteur dépend de la taille du champ et de la chambre d'ionisation. $P_{stem,air} = 1$ si la taille de champ utilisée pour effectuer la mesure est identique à celle de l'étalonnage par le laboratoire primaire.

Le protocole décrit, entre autre, l'étalonnage en dose dans l'eau à la surface d'un fantôme d'eau à l'aide du formalisme suivant :

$$D_{eau,z=0} = K_{air} B_{eau} \left[\left(\frac{\overline{\mu_{en}}}{\rho} \right)_{air}^{eau} \right]_{air} \quad (3.2.8)$$

- $D_{eau,z=0}$ est la dose dans l'eau à la surface d'un fantôme d'eau semi-infini
- B_{eau} est le facteur de rétrodiffusion (sans unité) prenant en compte la dose déposée par les photons rétrodiffusés dans le fantôme. Il dépend de la qualité de faisceau, de la taille du champ ainsi que de la distance à la source.
- $\left[\left(\frac{\overline{\mu_{en}}}{\rho} \right)_{air}^{eau} \right]_{air}$ est le rapport des coefficients d'atténuation massique entre l'eau et l'air, moyenné sur le spectre de photons incident dans l'air. Il permet de convertir le kerma dans l'air à la dose dans l'eau dans le volume de mesure de la chambre d'ionisation. Il dépend de la qualité de faisceau.

Les coefficients $\left(\frac{\overline{\mu_{en}}}{\rho} \right)_{air}^{eau}$ et B_{eau} sont tabulés dans le protocole TG-61 et doivent être calculés par interpolations linéaires pour les conditions d'irradiation de l'utilisateur (CDA du faisceau, taille de champ, distance source-détecteur).

Protocole TRS-398 de l'IAEA Pour les mesures de dose en profondeur dans l'eau nous avons utilisé le rapport TRS-398 (Technical Report Series 398) de l'IAEA [89]. Il définit la mesure de dose à partir d'un étalonnage primaire en dose dans l'eau $N_{D,eau}$. Ce protocole est utilisé préférentiellement à celui proposé par le TG-61 car il comporte moins de facteurs de passage pour calculer la dose dans l'eau et diminue ainsi les incertitudes.

Nous nous intéressons à la partie du protocole qui concerne les faisceaux de moyenne énergie. Ils sont définis par une CDA supérieure à 2 mm Al et une tension d'accélération supérieure à 80 kV. Les recommandations du TRS-398 pour les conditions d'irradiation sont

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

une profondeur de référence de 2 cm dans l'eau et une taille de champ de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ à l'isocentre. Le formalisme de dosimétrie est décrit par la formule :

$$D_{eau,z=2} = M N_{D_{eau}} \quad (3.2.9)$$

Elle donne la dose absorbée dans l'eau $D_{eau,z=2}$ à la profondeur de référence à partir d'une mesure de la chambre d'ionisation M multipliée par le facteur d'étalonnage de la chambre d'ionisation $N_{D_{eau}}$.

Incertitudes sur le débit de référence Les incertitudes sur la détermination de la dose absorbée proviennent de deux étapes majeures. La première est l'étalonnage primaire par le laboratoire de métrologie et la deuxième la mesure de dose par l'utilisateur avec la chambre d'ionisation étalonnée. Cette étape inclut les incertitudes statistiques sur la mesure avec la chambre d'ionisation et les incertitudes qui concernent la correction de la qualité de faisceau, l'établissement des conditions de référence, l'incertitude sur les grandeurs calculées telles que B_{eau} et $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{air}^{eau}$ ainsi que l'incertitude sur les facteurs correctifs mesurés k_{TP} , k_{pol} , k_{ion} .

Les incertitudes prises en compte pour la détermination du débit de référence avec les deux protocoles sont celles proposées par les protocoles et indiquées dans les tableaux 3.2.3. L'incertitude statistique sur la mesure brute avec la chambre a systématiquement été déterminée en répétant au moins trois fois chaque mesure. L'évaluation de l'incertitude composée sur une grandeur $y = f(x_1, x_2, \dots)$ a été faite en utilisant la propagation des erreurs comme définie par l'équation (3.2.10), en supposant les grandeurs x_i indépendantes :

$$\Delta y = \sqrt{\sum_i \left[\frac{\partial f}{\partial x_i} \Delta x_i \right]^2} \quad (3.2.10)$$

Δy et Δx_i étant les incertitudes sur y et x_i respectivement et $\frac{\partial f}{\partial x_i}$ la dérivée partielle de y par rapport à x_i .

Dans la suite de ce travail, les incertitudes seront toujours renseignées à 1σ .

Table 3.2.3 : Incertitudes relatives sur le débit de dose déterminé à l'aide du TG-61 de l'AAPM (à gauche) et du TRS 398 de l'IAEA (à droite).

Quantité ou procédure	Incertitude (%)	Quantité ou procédure	Incertitude (%)
Facteur étalonnage N du laboratoire de métrologie	voir certificat	Facteur étalonnage N du laboratoire de métrologie	voir certificat
Différence de qualité de faisceau (étalonnage vs. mesure)	2,0	Différence de qualité de faisceau (étalonnage vs. mesure)	1,0
B_{eau}	1,5	Stabilité du faisceau de l'utilisateur	0,3
$P_{stem,air}$	1,0	Établissement des conditions de référence	1,0
$\left[\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{air}^{eau} \right]_{air}$	1,5	Mesure M	répétabilité
Mesure M	répétabilité	Facteurs correctifs k_{TP} , k_{ion} , k_{pol}	calculées à partir de (3.2.10)
Facteurs correctifs k_{TP} , k_{ion} , k_{pol}	calculées à partir de (3.2.10)		

Avantages et inconvénients des deux protocoles Les deux protocoles dosimétriques présentent différents avantages et inconvénients. Le protocole TG-61 de l'AAPM est facile à mettre en œuvre car la mesure est faite dans l'air à l'isocentre. Le centrage du dosimètre est aisé avec une acquisition CBCT. Néanmoins, étant basé sur un étalonnage en kerma dans l'air, plusieurs facteurs correctifs sont à appliquer à la mesure pour exprimer la dose dans l'eau, ce qui génère davantage d'incertitude.

Le protocole TRS-398 de l'IAEA à l'avantage d'être basé sur un étalonnage dans l'eau, milieu de référence en radiothérapie, ce qui réduit le nombre de facteurs correctifs et l'incertitude finale sur la dose. En revanche, sa mise en œuvre est moins aisée car il nécessite d'effectuer une mesure dans l'eau. Le centrage de la mini-cuve à eau dans le micro-irradiateur est fastidieux, de même que le centrage du dosimètre dans le champ.

3.2.3.2 Mesures et résultats

Couche de demi-atténuation Les CDA des faisceaux du X-Rad 225Cx ont été déterminées en suivant les recommandations du protocole TG-61. Pour minimiser la contribution du diffusé à la dose, le faisceau doit être étroit et donc de dimension inférieure ou égale à 4 cm de diamètre. Le détecteur doit être placé à au moins 50 cm de l'atténuateur qui lui même doit être à 50 cm de la source.

En pratique ces conditions ne sont pas réalisables dans l'enceinte de l'irradiateur car la distance entre la source et l'imageur est de 60 cm. Ainsi, les mesures ont été faites avec la chambre d'ionisation PTW 30013 et un collimateur carré de $4 \times 4 \text{ cm}^2$, taille de champ minimale utilisable avec cette chambre. Pour privilégier la distance entre le détecteur et l'atténuateur et assurer une distance suffisamment grande entre l'imageur (source de rétrodiffusé) et la chambre d'ionisation, les mesures ont été réalisées à l'isocentre. L'irradiateur était positionné tête en bas (180°) afin de pouvoir placer les plaques d'aluminium directement sur le collimateur (voir figure 3.2.4). La distance source atténuateur était de 23,7 cm et la distance atténuateur détecteur de 7 cm.

Dans ces conditions, des mesures de kerma dans l'air atténué avec une épaisseur d'aluminium croissante ont été réalisées pour 10 qualités de faisceaux différentes allant de 40 à 225 kV avec soit le filtre en aluminium soit le filtre en cuivre.

Les faisceaux étant polychromatiques, la courbe d'atténuation du kerma en fonction de l'épaisseur d'aluminium n'est pas rigoureusement exponentielle [90]. La CDA a donc été déterminée en ajustant une exponentielle décroissante (équation (3.2.1)) autour de 50 % d'atténuation du kerma initial. Le coefficient d'atténuation massique μ a été extrait de la fonction d'ajustement pour en déduire la CDA avec l'équation 3.2.2 présentée en début de chapitre. L'incertitude sur la CDA a été obtenue à partir de l'incertitude sur le paramètre d'ajustement μ .

Comme évoqué précédemment, les CDA sont utilisées pour calculer le facteur correctif du coefficient d'étalonnage de la chambre et pour calculer les coefficients B_{eau} et $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{air}^{eau}$ dans le cas du protocole TG-61. Aussi bien dans les certificats d'étalonnage que dans les protocoles, les CDA sont exprimées en mm de cuivre. La conversion de nos CDA mesurées en mm d'aluminium en mm de cuivre a donc été effectuée. La courbe (figure 3.2.5) issue du tableau de correspondance du protocole TG-61 de l'AAPM (tableau VII page 886 [88]) a été ajustée avec un polynôme de degré 6 pour nous permettre de calculer les CDA en mm de cuivre à partir des CDA mesurées.

Les résultats sont présentés dans le tableau 3.2.4. L'incertitude sur les CDA converties

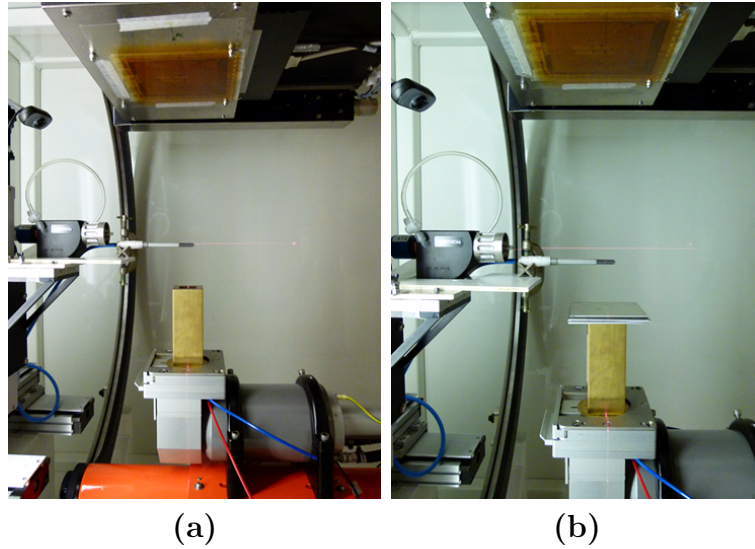


Figure 3.2.4 : Montage expérimental pour la mesure de la CDA en aluminium. (a) Mesure du kerma dans l'air sans atténuateur. (b) Mesure du kerma dans l'air avec plaques d'aluminium.

ne dépasse pas 6×10^{-3} mm Cu. Cette incertitude est issue à la fois des incertitudes sur l'ajustement et de l'incertitude initiale sur la CDA en mm Al, cette dernière étant majorante pour l'incertitude combinée.

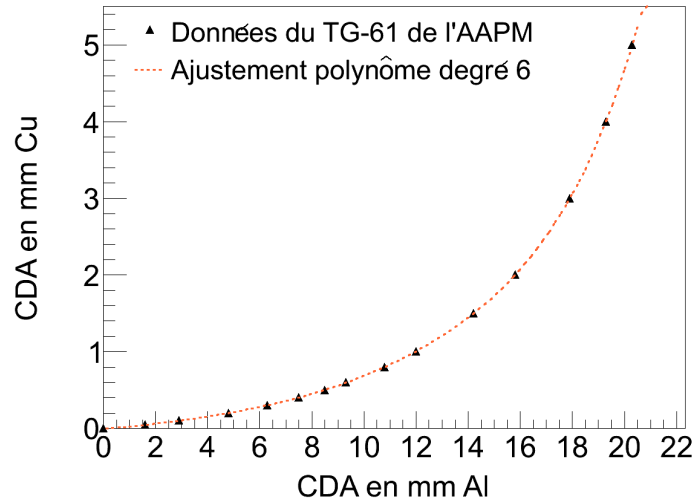


Figure 3.2.5 : Courbe de conversion de la CDA en mm Al à la CDA en mm Cu issue des données du TG-61 de l'AAPM. Ajustement à l'aide d'un polynôme de degré 6.

En plus de leur utilisation pour la mesure du débit de dose des faisceaux, les CDA mesurées serviront de référence pour la validation des spectres en énergie simulés par Monte Carlo, présentés plus loin dans ce chapitre.

Débit de kerma dans l'air Le débit de kerma dans l'air a été mesuré pour plusieurs qualités de faisceau dans le but d'étudier la dépendance en énergie de DosiRat (chapitre 4).

Table 3.2.4 : Couches de demi-atténuation mesurées en mm Al puis convertie en mm Cu à partir de la table de correspondance du protocole TG-61 de l'AAPM.

Qualité de faisceau	CDA mesurée (mm Al)	CDA équivalente (mm Cu)
225 kV, 0,3mm Cu	11,48 ± 0,24	0,91
160 kV, 0,3mm Cu	9,61 ± 0,19	0,63
120 kV, 0,3mm Cu	8,07 ± 0,16	0,45
60 kV, 0,3mm Cu	4,50 ± 0,20	0,18
40 kV, 0,3mm Cu	2,13 ± 0,14	0,07
225 kV, 2mm Al	7,01 ± 0,28	0,36
160 kV, 2mm Al	5,09 ± 0,24	0,22
120 kV, 2mm Al	3,70 ± 0,28	0,14
80 kV, 2mm Al	2,52 ± 0,20	0,08
40 kV, 2mm Al	1,15 ± 0,11	0,03

Les mesures ont été faites à l'isocentre avec les deux chambres d'ionisation. Leur positionnement (la surface pour la PTW 23342 et le centre du volume sensible de la PTW 30013) a été effectué grâce à une acquisition CBCT.

Le débit de kerma dans l'air (équation (3.2.7)) a été mesuré pour vingt qualités de faisceaux : de 40 à 225 kV avec soit le filtre en aluminium soit le filtre en cuivre. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.2.5. Les CDA des faisceaux non mesurées ont été déterminées par interpolation linéaire entre les tensions les plus proches, pour une filtration additionnelle donnée.

Les débits en italique (40, 60 kV) ont été mesurés avec la chambre d'ionisation PTW 23342 dont l'incertitude combinée est de 3,4 %. Pour les autres débits, mesurés avec la Farmer l'incertitude est de 2,5 %. Ces débits seront utilisés dans le chapitre 4 pour l'étude de la dépendance en énergie du dosimètre à fibre scintillante.

Débit de dose dans l'eau à la surface d'un fantôme d'eau Cette mesure, effectuée uniquement pour la qualité de faisceau d'irradiation (225 kV 0,3 mm de cuivre) constitue la donnée de référence nécessaire aux simulations Monte Carlo avec le TPS et sert de référence pour la comparaison inter-centre des micro-irradiateurs. Pour l'obtenir, le protocole TG-61 a été appliqué avec l'équation (3.2.8), à partir des mesures de kerma dans l'air pour le faisceau d'irradiation (225 kV, 13 mA, 0,3 mm de Cu) et deux collimateurs de référence ($10 \times 10 \text{ cm}^2$ et $4 \times 4 \text{ cm}^2$).

Les débits de référence en dose dans l'eau à la surface d'un fantôme d'eau obtenus sont présentés dans le tableau 3.2.6 dans lequel sont aussi renseignés le coefficient de rétrodiffusion et le rapport des coefficients d'atténuation massique. L'incertitude combinée pour $D_{eau,z=0}$ est de 3,3 %. Elle inclut notamment l'incertitude sur la détermination de B_{eau} et $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{air}^{eau}$ à partir de la CDA, qui est de 1,5 % pour chaque grandeur (tableau 3.2.3).

Ces débits ont été comparés en annexe à ceux obtenus par Lindsay *et al* [32] et C. Noblet [91] sur leurs X-Rad 225 Cx respectifs. La concordance des débits à $\pm 6 \%$, permet les

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

Table 3.2.5 : Débits de kerma dans l'air pour 20 qualités de faisceaux différentes, composées par différentes associations de tension d'accélération du tube et filtration additionnelle.

Tension (kV)	Courant (mA)	Débit de kerma dans l'air (Gy/min)	
		Filtre Cu	Filtre Al
40	45	0,06	0,85
60	45	0,33	2,03
80	37	0,68	2,67
100	30	1,04	3,12
120	25	1,39	3,45
140	20	1,60	3,49
160	18	1,95	3,84
180	16	2,25	4,07
200	14	2,46	4,17
225	13	2,92	4,61

comparaisons des études radiobiologiques et justifie ainsi la nécessité d'utiliser des protocoles d'étalonnage commun.

Table 3.2.6 : Débits de dose dans l'eau à la surface d'un fantôme d'eau calculés avec le protocole du TG-61 à 225 kV, 13 mA, 0,3 mm de cuivre, pour les 2 champs de référence. Les facteurs de rétrodiffusion et le rapport des coefficients d'atténuation massique entre l'eau et l'air sont également renseignés.

Taille de champ (cm × cm)	B_{eau}	$\left(\frac{\overline{\mu_{en}}}{\rho}\right)_{air}^{eau}$	$D_{eau,z=0}$ (Gy/min)
10 × 10	1,359	1,073	4,25
4 × 4	1,198	1,073	3,71

Débit de dose en profondeur dans l'eau L'étalonnage en dose dans l'eau à la profondeur de référence (2 cm) a été effectué en suivant le TRS-398 pour plusieurs qualités de faisceau afin de pouvoir étalonner le dosimètre à fibre scintillante à différentes énergies. Les mesures ont été faites dans une mini-cuve à eau de $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$, empruntée au centre François Baclesse de Caen. La cuve était placée sur l'imageur et alignée en face du tube à rayons X. L'irradiateur ne disposant pas de la projection lumineuse du faisceau, la cuve et la chambre d'ionisation ont été centrés préalablement à l'aide des lasers. Une projection de la chambre avec le collimateur $4 \times 4 \text{ cm}^2$ a ensuite été effectuée sur un film RTQA, afin de valider le centrage de la chambre dans le champ d'irradiation ainsi que l'alignement de la cuve. Cette méthode convient pour les mesures effectuées en grand champ. En revanche dans des champs plus petits, l'alignement devient extrêmement difficile sans projection lumineuse du

champ.

La cuve a ensuite été remplie afin de faire coïncider la surface de l'eau avec l'isocentre puis le centre de la cavité de la chambre d'ionisation a été placée à la surface, correspondant à la profondeur $z = 0$ cm. Elle est ensuite descendue à 2 cm de profondeur (avec une précision de 0,1 mm).

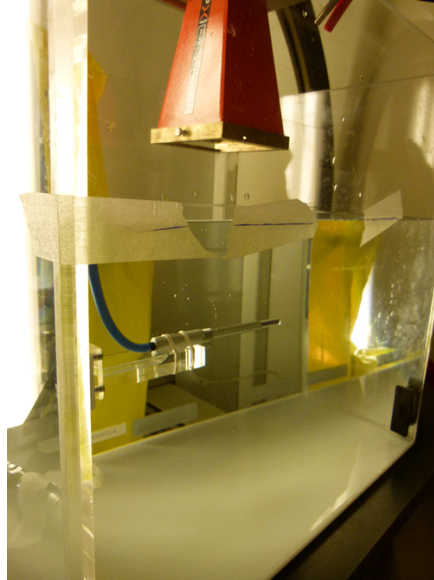


Figure 3.2.6 : Mesure dans l'eau avec la chambre PTW 30013 et le collimateur $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

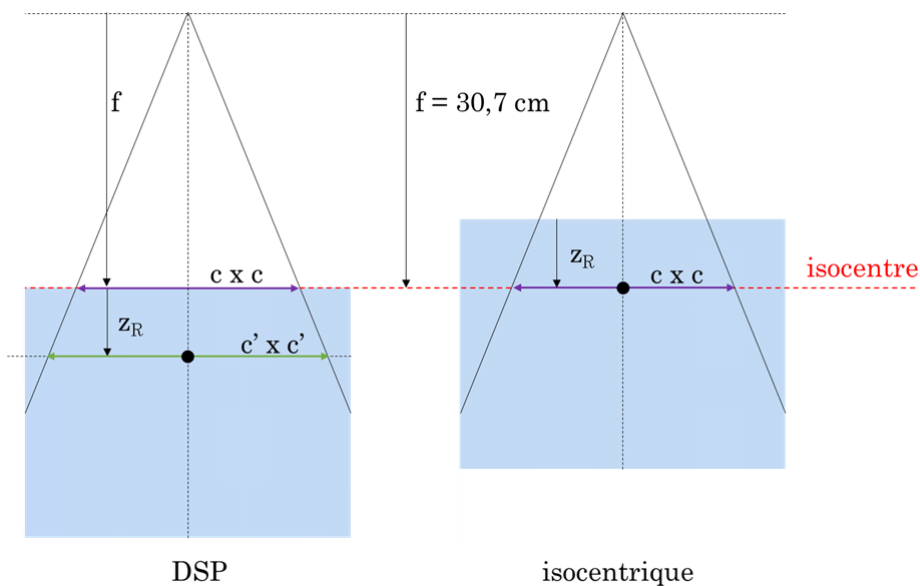


Figure 3.2.7 : Différence entre les conditions dite "DSP" et les conditions isocentriques. La cuve à eau est représentée par les rectangles bleus et le centre de la chambre d'ionisation par les points noirs.

Les mesures ainsi réalisées étaient en conditions DSP (surface de l'eau à l'isocentre) et non en conditions isocentriques, préconisées par le TRS-398 où le centre de la chambre d'io-

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

nisation est à l'isocentre. Pour se rapporter aux conditions isocentriques, la transformation illustrée sur la figure 3.2.7 a été appliquée à nos mesures [92] :

$$D_{iso} = D_{DSP} \times \left(\frac{f + z_R}{f} \right)^2 \frac{FOC(c)}{FOC(c')} \quad (3.2.11)$$

avec f la distance entre la source et l'isocentre ($= 30,7$ cm), z_R la profondeur de référence ($= 2$ cm), c le côté du champ carré défini à l'isocentre et c' ce champ à la profondeur z_R . La définition du FOC est donnée plus loin dans ce chapitre.

L'équation (3.2.11) revient à corriger l'inverse carré de la distance, la différence d'ouverture collimateur (FOC) étant négligeable. En effet $c' = 4,3$ cm dans le cas du collimateur 4×4 cm² et $c' = 10,6$ cm dans le cas du collimateur 10×10 cm².

Dans ces conditions, une mesure de dose a été effectuée pour 6 qualités de faisceaux différentes : 80 kV - 35 mA, 120 kV - 25 mA et 225 kV - 13 mA avec filtre Cu et filtre Al. Les débits de référence en conditions isocentriques sont présentés dans le tableau 3.2.7 pour les 6 qualités de faisceaux. L'incertitude sur la dose mesurée est de 2,4 %. Ces débits ont également été comparés à ceux mesurés par Lindsay *et al* [32] et Noblet *et al* [8], en conditions isocentriques pour la qualité de faisceau d'irradiation uniquement (valeurs en gras dans le tableau 3.2.7). Les résultats sont présentés en annexe.

Notons que pour les qualités de faisceau d'imagerie, les débits de dose rapportés à une intensité type de 1 mA sont de 0,4 Gy/min à 120 kV et 0,07 Gy/min à 80 kV.

Table 3.2.7 : Débits de dose dans l'eau à la profondeur $z_R = 2$ cm, en conditions isocentriques.

Taille de champ	Débit de dose dans l'eau ($z = 2$ cm) (Gy/min)		
	Filtre Cu		Filtre Al
10×10	225 kV, 13 mA	4,03	5,68
	120 kV, 25 mA	1,93	3,75
	80 kV, 35 mA	0,86	2,39
4×4	225 kV, 13 mA	3,21	4,58
	120 kV, 25 mA	1,51	3,04
	80 kV, 35 mA	0,67	1,99

3.2.4 Dosimétrie relative

Une fois la dosimétrie absolue des faisceaux effectuée, des données de dosimétrie relative doivent être mesurées. Elles permettent de quantifier l'évolution de la dose pour des conditions différentes de celles de l'étalonnage avec notamment l'atténuation de la dose en fonction de la profondeur dans l'eau ou en fonction la taille de champ. Ces mesures sont nécessaires pour la mise en service de l'irradiateur X-Rad 225Cx et du TPS SmART-Plan.

En ce qui concerne cette étude, les mesures de dose relative permettront avant tout d'évaluer la capacité du dosimètre à fibre scintillante à mesurer la dose dans les mini-faisceaux et en profondeur dans un milieu atténuant, à différentes énergies. Les rendements

en profondeur permettront également de valider les spectres en énergie des faisceaux, simulés par Monte Carlo dans la suite de ce chapitre, et qui sont indispensables à l'étude de la dépendance en énergie du dosimètre à fibre scintillante.

3.2.4.1 Facteurs d'ouverture collimateur

La modification de la dose en fonction de la taille de champ est un paramètre essentiel pour la dosimétrie préclinique utilisant des faisceaux millimétriques. Elle est caractérisée par la mesure de facteurs d'ouverture de collimateur (FOC) définis comme le rapport entre la dose correspondant à un champ donné et la dose correspondant à un champ de référence, tous les autres paramètres demeurant constants :

$$FOC(c) = \frac{D(c)}{D(c_{ref})} \quad (3.2.12)$$

où $D(c)$ est la dose pour une taille de champ c , et $D(c_{ref})$ la dose de référence dans le champ de référence c_{ref} .

Dans l'air, la variation de dose mesurée pour les différents champs, et donc la variation sur les FOC, est due à la variation de rayonnement diffusé provenant de la collimation du faisceau. Dans l'eau, ils mettent en évidence les différentes proportions de dose provenant du rayonnement diffusé dans le milieu de mesure en fonction de la taille du champ.

Matériel et méthodes La mesure des FOC implique des mesures dans les mini-faisceaux. Le faible parcours des électrons dans l'eau aux énergies kV (centaine de μm) ne pose pas les problèmes de non équilibre électronique rencontrés aux énergie MV. En revanche, les faisceaux étant de diamètre millimétrique, le volume du détecteur importe beaucoup. Les chambres d'ionisation ne sont pas recommandées du fait de leur trop grand volume qui sous-estime la dose mesurée [63]. Les diodes sont quant à elles trop dépendantes de l'énergie à cause de leur numéro atomique élevé (§ 2.3 du chapitre 2). Les films radiochromiques EBT3 sont donc les plus adaptés pour ces mesures car ils présentent une excellente résolution spatiale et ne dépendent pas de l'énergie (§ 2.3). Ils ont précédemment été utilisés par Chiavassa *et al* [47] dans un travail d'évaluation de dosimètres pour la mesure de FOC sur un irradiateur X-Rad 225Cx. Les auteurs ont conclu qu'ils sont les plus adaptés pour des mesures dans des champs inférieurs à 8 mm de diamètre, devant une diode SFD et une PinPoint 31014.

Protocole de dosimétrie par films EBT3

Comme présenté dans le chapitre 2, la dosimétrie par film nécessite un protocole rigoureux. Celui utilisé tout au long de ce travail de thèse sera décrit ici.

-Découpe et orientation : Le film initial d'un lot est de dimension $25,4 \times 20,3$ cm. Sauf mention contraire, tous nos films ont été coupés à la dimension de 4×4 cm², en respectant l'orientation paysage du film initial de manière à positionner le film toujours dans le même sens pour l'irradiation puis la numérisation. En effet, la construction cristalline de la partie active n'est pas isotrope et l'orientation du film (portrait/paysage) génère, pour le même noircissement, différentes densités optiques à la lecture.

-Numérisation : La numérisation des films a été faite avec un délai de $48 \text{ h} \pm 4 \text{ h}$ après irradiation pour assurer la stabilisation du processus de polymérisation. Il ont été numérisés

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

à l'aide d'un scanner Epson V700 en mode transmission, en 48 bits couleur (Rouge Vert Bleu) avec une résolution de 300 dpi soit une taille de pixel de 0,085 mm. Les films ont toujours été placés au centre du scanner de manière à minimiser les effets de non uniformité de la lumière du scanner. Aucune correction à l'image n'a été appliquée à la numérisation.

-*Courbes d'étalonnage* : Deux courbes d'étalonnage du lot de films ont été établies : l'une en kerma dans l'air et l'autre en dose dans l'eau, à la surface d'un fantôme de RW3. Pour chacune des courbes, 10 films ont été irradiés perpendiculaires au faisceau pour des doses croissantes allant de 0 à 10 Gy, en augmentant la durée d'irradiation à débit constant. Après numérisation, les films ont été traités avec le logiciel libre ImageJ [93] avec lequel la moyenne du niveau de gris par canal de couleur (R, V et B) a été extraite dans une région d'intérêt (ROI) de 100×100 pixels. La figure 3.2.8 (a) montre l'image d'un film irradié avec le collimateur 5 mm, numérisé en couleur ainsi que la séparation des 3 canaux. Pour chaque canal, la densité optique (DO_x) a été évaluée :

$$DO_x(NG_x) = -\log\left(\frac{NG_x}{NG_{x0}}\right) \text{ avec } x = R, V, B \quad (3.2.13)$$

où NG_x est le niveau de gris moyen dans la ROI (codé sur 16 bits) et NG_{x0} le niveau de gris correspondant à une transmission lumineuse totale (dans notre cas $NG_{x0} = 2^{16}$). Une courbe d'étalonnage en DO a ensuite été obtenue pour chaque canal de couleur RVB, telle que le montre la figure 3.2.8. La réponse de chaque canal à la dose a alors été ajustée à l'aide d'une équation de la forme :

$$DO_x(D) = -\log\left(\frac{a_x + b_x D}{c_x + D}\right) \quad (3.2.14)$$

où $DO_x(D)$ est la densité optique dans un des canaux de couleur correspondant à la dose D et a_x , b_x et c_x les constantes de l'ajustement. Ces courbes d'étalonnage ont permis ensuite de déterminer le kerma dans l'air ou la dose dans l'eau à partir des 3 canaux des films irradiés.

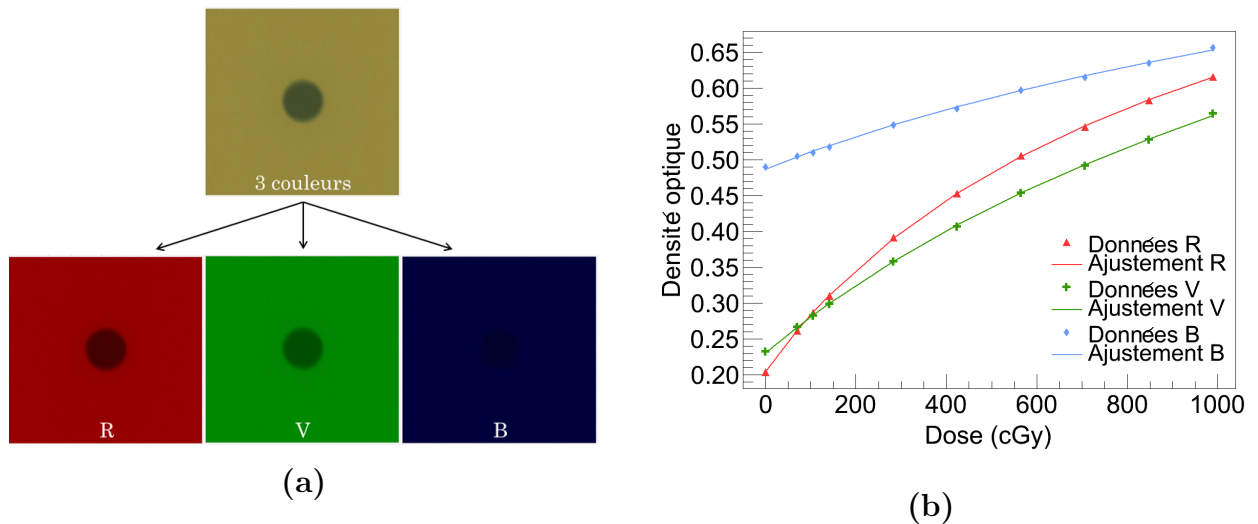


Figure 3.2.8 : (a) Film EBT3 numérisé en couleur puis séparé en trois canaux RVB. (b) Courbes d'étalonnage de la densité optique en fonction de la dose pour les canaux RVB.

-*Mesure de dose dans un film irradié* : Pour un film irradié quelconque, la dose et son écart

type dans la zone irradiée sont déterminés après numérisation à l'aide d'un des étalonnages et de la méthode des 3 canaux [94] [95] [96]. Elle consiste à extraire, directement sur l'image RVB du film, la DO pixel par pixel dans chaque canal de couleur et de calculer la dose minimisant l'écart quadratique entre les 3 DO évalués et les DO des courbes d'étalonnage associées à cette dose. C'est un processus itératif implémentée dans le logiciel libre ImageJ à l'aide d'un script Java.

-*Incertitudes* : L'incertitude de la dosimétrie par film avec les EBT3 a été évaluée avec les données de van Battum *et al* [97]. Ces travaux identifient les sources et l'importance des incertitudes en dosimétrie par film telles que la précision du scanner, les variations des films issus du même lot, la dépendance en énergie, la dépendance angulaire et l'inhomogénéité des films. Ces valeurs sont reportées dans le tableau 3.2.8 auxquelles l'incertitude sur le débit de dose de référence et l'écart type de la dose dans la ROI du film ont été ajoutés. Ainsi, l'incertitude totale à 1σ sur la dose mesurée est de 2,8 % pour un étalonnage des films en K_{air} et 3,5 % pour un étalonnage en dose à la surface d'un fantôme d'eau. Pour les deux plus petits champs (2,5 et 1 mm $\varnothing$), cette incertitude atteint 5 % du fait de l'écart type élevé sur la dose mesurée causé par la faible dimension de la zone homogène dans le champ d'irradiation.

Table 3.2.8 : Sources d'incertitudes pour la dosimétrie par films avec les EBT3. Données de van Battum *et al*[97] excepté pour l'étalonnage en dose et l'écart type dans la ROI.

Source	Incertitude (%)
Scanner	0,3
Variations intra-lot	0,5
Dépendance en énergie	0,5
Dépendance angulaire	0,5
Inhomogénéité du film	1,1
Étalonnage en dose	2,3 (K_{air}) ou 3,1 ($D_{eau,z=0}$)
Écart type de la dose dans la ROI	0,8

Mesures

Les FOC ont été mesurés exclusivement pour la qualité de faisceau d'irradiation : 225 kV, 13 mA, 0,3 mm Cu, avec une durée d'irradiation de 2 minutes. Les mini-faisceaux seront en effet utilisés uniquement à cette qualité de faisceau pour le traitement des animaux .

Ils ont été mesurés dans un premier temps dans l'air pour l'ensemble des collimateurs : carrés (10×10 , 4×4 , 2×2 et 1×1 cm²) et circulaires (25 mm, 15 mm, 10 mm, 5 mm, 2,5 mm et 1 mm de diamètre). Les films étaient placés à l'isocentre, reposant sur une fine couche de sparadrap sur le lit Minerve. La dose dans les films a été obtenue en utilisant la courbe d'étalonnage en kerma dans l'air.

Pour l'ensemble des collimateurs, les FOC ont également été mesurés à l'isocentre, à la surface d'un fantôme de RW3 de $30 \times 30 \times 11,5$ cm². La dose dans les films a été obtenue en utilisant la courbe d'étalonnage en dose dans l'eau. Des plaques de RW3 ont été utilisées comme matériau équivalent eau car les mesures dans l'eau sont difficile à mettre en œuvre avec les films (horizontalité à la surface de l'eau). Noblet *et al* [91] ont par ailleurs démontré

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

l'équivalence eau du RW3 pour des mesures relatives avec la qualité de faisceau du X-Rad 225Cx (225 kV, 0,3 mm Cu). Les auteurs ont montré que les écarts entre les rendements en profondeur dans le RW3 par rapport à ceux mesurés dans l'eau sont en moyenne de 2,5 % et 1,7 % pour les champs de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et 2 cm de diamètre respectivement. En revanche, ils ne recommandent pas le RW3 pour des mesures de dose absolue, générant une différence de l'ordre de 5 % par rapport à l'eau [91].

Les FOC ont aussi été évalués dans des conditions où la proportion de photons diffusés est proche des irradiations petit animal, en les mesurant à la surface d'un mini-fantôme (MF) de PMMA de $3 \times 9 \times 3 \text{ cm}^3$. La dose dans les films a été obtenue en utilisant la courbe d'étalonnage en dose dans l'eau.

Pour ces trois jeux de mesures, le champ de référence était le $4 \times 4 \text{ cm}^2$.

Résultats et discussion Les résultats sont présentés dans le tableau 3.2.9.

Table 3.2.9 : Facteurs d'ouverture collimateur mesurés dans l'air, à la surface d'un fantôme de RW3 et d'un mini-fantôme (MF) de PMMA pour des champs carrés et circulaires. Normalisation au champ $4 \times 4 \text{ cm}^2$.

Champ carré (cm^2)	10×10	4×4	2×2	1×1		
FOC (air)	1,02	1,00	0,99	0,99		
FOC (surface RW3)	1,14	1,00	0,93	0,89		
FOC (surface MF)	1,04	1,00	0,96	0,90		
Champ circulaire ($\varnothing \text{ mm}$)	25	15	10	5	2,5	1
FOC (air)	0,98	0,98	0,98	0,96	0,93	0,87
FOC (surface RW3)	0,93	0,89	0,85	0,83	0,80	0,73
FOC (surface MF)	0,95	0,91	0,88	0,85	0,82	0,76

Les FOC dans l'air varient d'au plus de 2 % pour les champs supérieurs ou égaux à 10 mm de diamètre. Cette légère variation provient de l'apport de dose du diffusé de la collimation, qui augmente avec la taille de champ. Cependant, ces variations sont du même ordre que les incertitudes de la dosimétrie par film. En revanche, pour les champs de 5, 2,5 et 1 mm de diamètre, le FOC diminue de 4, 7 et 13 % respectivement. Ces différences, non négligeables, s'expliquent avec la géométrie du tube à rayons X. En effet, en mode grand foyer, la tache focale n'est pas parfaitement uniforme et peut être décalée par rapport au centre des collimateurs. Lindsay *et al* [32] montrent dans leur étude multicentrique que l'importance de ce décalage et son impact sur la mesure de dose en petit champ dépend du tube de chaque système. La figure A.4.1, présentée en annexe, montre les taches focales des X-Rad 225Cx installés à Cyceron (Caen) et à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (Nantes). Le décalage de la tache focale de notre irradiateur par rapport au centre d'irradiation mécanique explique les différences de FOC constatées. L'alignement de la tache focale avec le collimateur a d'autant plus d'impact lorsque la dimension du collimateur approche ou est plus petite que la dimension de la tache focale.

En ce qui concerne les FOC mesurés à la surface du fantôme de RW3, ils diminuent fortement avec la taille de champ, du fait de la diminution de rétrodiffusé causé par un

volume irradié plus petit. En effet, pour le champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$, l'apport de diffusé est grandement supérieur par rapport au champ de référence ($4 \times 4 \text{ cm}^2$). Pour les plus petits champs (inférieurs à $10 \text{ mm } \varnothing$), en plus de la diminution de diffusé, le FOC chute plus abruptement du fait de la non concordance de la tache focale avec le centre du collimateur.

L'apport de dose par le diffusé à la surface du MF est moins important que dans le cas du grand fantôme de RW3 (10 % plus faible pour le champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$). Ceci se traduit par un facteur de rétrodiffusion B (équation (3.2.8)) plus faible à la surface du mini-fantôme qu'à la surface d'un fantôme 10 fois plus volumineux. Ces conclusions montrent l'inadéquation du protocole TG-61 pour la mesure de dose en conditions précliniques comme montré par Noblet *et al* [98]. En effet, en utilisant un facteur de rétrodiffusion grand fantôme, le débit de dose calculé avec le TG-61 à la surface d'un petit animal est surestimé et ceci souligne la nécessité d'établir de nouveaux protocoles dosimétriques, plus adaptés aux dimensions animales. La prise en compte des conditions d'irradiation et leur impact sur la mesure de dose seront alors déterminants dans l'étude de la réponse du dosimètre à fibre scintillante dans différentes situations de diffusé.

Par ailleurs, des mesures de FOC en profondeur dans le fantôme de RW3 ont été effectuées et comparées à celles obtenues par Lindsay *et al* [32] et Noblet *et al* [8], et sont présentées en annexe. Les accords sont bons, exceptés pour les champs de 2,5 et 1 mm où la dimension et l'alignement de la tache focale du tube à rayons X avec le collimateur influencent la mesure [99].

3.2.4.2 Rendements en profondeur

Les rendements en profondeur permettent de mesurer la variation de la dose avec la profondeur, notamment pour différentes tailles de champs et différentes qualités de faisceau. Ils ont été mesurés dans l'eau, la surface du fantôme étant maintenue à l'isocentre et le détecteur déplacé en profondeur. Le rendement en profondeur RP s'exprime alors :

$$RP(\%) = 100 \times \frac{D(z)}{D(z_{ref})} \quad (3.2.15)$$

où la mesure de dose à la profondeur z , $D(z)$, est normalisée à la dose à la profondeur de référence z_{ref} . Dans le cadre de la mise en œuvre de la dosimétrie par fibre scintillante, ces rendements constituent une référence dosimétrique pour la validation des spectres en énergie du X-Rad 225Cx, dont la simulation Monte Carlo est présentée plus loin dans ce chapitre. Ils serviront également de référence pour les mesures de dose dans l'eau avec le dosimètre par fibre scintillante, présentées au chapitre 5.

Matériel et méthodes La chambre d'ionisation Farmer PTW 30013 a été utilisée pour les mesures de rendements en profondeur. Elle a l'avantage d'être étanche mais présente cependant une limite pour la mesure de rendements. Le rayon de sa cavité est de 0,3 cm (voir tableau 3.2.2), ce qui lui procure une faible résolution spatiale en profondeur. Ainsi, les mesures en surface et pour des profondeurs inférieures à 0,3 cm sont peu fiables [65]. En conséquence, les rendements en profondeur ont été mesurés à partir de 0,4 cm de profondeur.

Les rendements ont été mesurés dans la mini-cuve à eau. La méthode d'alignement de la cuve et de la chambre d'ionisation dans le champ était la même que celle présentée au

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

paragraphe 3.2.3.2 pour la mesure du débit de référence. Douze rendements en profondeur ont été mesurés, pour 6 qualités de faisceau (80, 120 et 225 kV avec soit le filtre en Cu soit le filtre en Al), chacune avec les deux collimateurs de référence ($4 \times 4 \text{ cm}^2$ et $10 \times 10 \text{ cm}^2$). Pour chaque rendement, la profondeur de référence pour la normalisation était $z_{ref} = 2 \text{ cm}$, en accord avec le protocole d'étalonnage TRS-398. L'incertitude sur la dose mesurée dans ces conditions est de 3,2 %.

Résultats et discussion L'ensemble des rendements en profondeurs mesurés est représenté sur la figure 3.2.9.

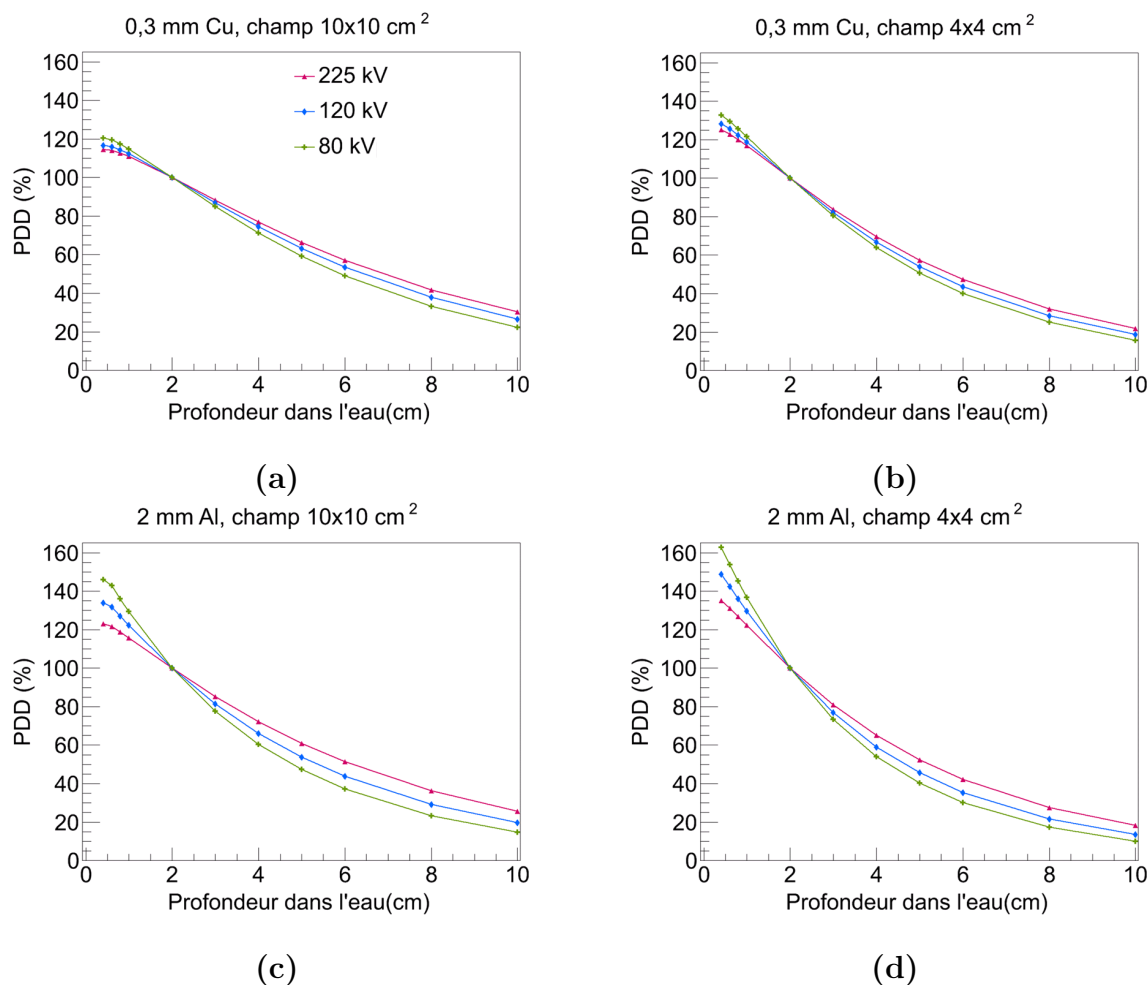


Figure 3.2.9 : Rendements en profondeur pour 6 qualités de faisceaux différentes et les deux collimateurs de référence : (a) et (b), filtration en Cu, (c) et (d) filtration Al.

Les rendements en profondeur sont affectés par la qualité de faisceau. Les faisceaux d'imagerie (filtration de 2 mm d'aluminium), d'énergie moyenne plus faible, déposent plus de dose en surface et subissent un durcissement de faisceau plus prononcé que ceux d'irradiation (filtration de 0,3 mm de Cu). Les basses énergies sont relativement plus atténuées que les hautes.

Lorsque le collimateur $4 \times 4 \text{ cm}^2$ est utilisé plutôt que le $10 \times 10 \text{ cm}^2$, la dose sur l'axe du faisceau est plus faible du fait de la diminution du volume irradié. La dose diminue alors plus rapidement en profondeur. Ceci se traduit aussi par une dose à la surface plus importante, relativement à la dose à la profondeur de référence ($z_{ref} = 2 \text{ cm}$). Ceci est un

effet de la normalisation. Néanmoins, la dose absolue à la surface du fantôme d'eau est plus importante avec le champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$, comme démontré par la mesure de FOC.

Ces rendements en profondeur justifient le choix de la qualité de faisceau de 225 kV 0,3 mm Cu pour les irradiations animales qui permet de déposer davantage de dose en profondeur, en minimisant la dose en surface. Les faisceaux d'imagerie sont en revanche plus irradiants. Ces résultats soulignent à nouveau l'impact de la composition du spectre en énergie des faisceaux sur la dose déposée, qui sera d'une grande importance pour le dosimètre à fibre scintillante comme nous le verrons au chapitre 5.

3.3 Caractérisation spectrale

Les faisceaux du X-Rad 225Cx ont été caractérisés en dose avec la mesure du débit de dose absolue pour plusieurs qualités de faisceaux, dans différentes conditions irradiations.

La détermination des spectres en énergie des faisceaux constitue une étape supplémentaire pour la caractérisation du système. Ces spectres en énergie et leur modification en fonction de la qualité de faisceau, de la profondeur dans un milieu diffusant et de la taille du champ permettent d'expliquer les variations de dose observées en irradiations précliniques.

Ils permettent surtout de quantifier les deux aspects de la dépendance en énergie en dosimétrie par fibre scintillante. Le premier aspect concerne les variations de dose observées dans des matériaux de composition et densité différentes (l'eau, l'air, le polystyrène) et qui constituent la dépendance en énergie des matériaux. Il peut être noté que les spectres en énergie permettent de calculer précisément les coefficients d'absorption massique des matériaux et d'établir la correspondance entre la dose dans différents milieux à l'aide de la théorie des cavités (§ 2.2.3 du chapitre 2). Le deuxième aspect concerne la dépendance en énergie de la production de lumière par un scintillateur, appelée *quenching* et détaillée dans le chapitre 3. La connaissance des spectres en énergie va nous permettre de corréler précisément la quantité d'énergie déposée dans le polystyrène, principal consistant du scintillateur, à la quantité de lumière produite.

Une fois ces deux aspects de la dépendance en énergie quantifiés et maîtrisés, une dosimétrie juste pourra être effectuée quelles que soient les conditions d'irradiations.

3.3.1 Méthodes de détermination des spectres

Nous allons passer en revue les différentes méthodes permettant d'obtenir les spectres en énergie issus du tube à rayons X du X-Rad 225Cx.

Mesure La première solution envisagée a été de mesurer expérimentalement les spectres. Cependant, plusieurs travaux montrent la difficulté d'effectuer des mesures de spectres de tubes à rayons X utilisés en imagerie ou en thérapie du fait de la fluence de photons très élevée [100]. Les fortes intensités (mA) délivrées par l'irradiateur sont en effet largement au dessus du seuil de saturation des spectromètres composés de cristaux de CdTe [101]. La mesure nécessiterait donc la mise en place d'une importante collimation dont l'alignement avec le spectromètre serait difficile dans l'enceinte de l'irradiateur. De plus, les spectres mesurés seraient déformés par le processus de détection et nécessiteraient plusieurs corrections, comme le montrent les travaux de Johann Plagnard [102].

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

Calcul Une autre méthode consiste à obtenir les spectres à l'aide de logiciels basés sur des calculs analytiques. De nombreux programmes existent tel que Spekcalc [103], pour lequel la comparaison entre les spectres calculés et mesurés a donné de bons résultats [102] [79]. Cependant, une énergie de coupure existe en dessous de 10 % de l'énergie maximale des spectres, or la connaissance des composantes de basse énergie est cruciale pour l'étude du *quenching* en dosimétrie par fibre scintillante.

Afin d'obtenir une description précise et personnalisée de notre système, nous nous sommes donc orientés vers la simulation Monte Carlo pour simuler les spectres en énergie du X-Rad 225Cx.

La méthode Monte Carlo est largement utilisée pour simuler le transport des photons et électrons dans la matière [104]. Elle permet de simuler aléatoirement le transport des particules, les interactions électromagnétiques ainsi que la production de particules secondaires et est basé sur des sections efficaces d'interaction et des modèles de transport. Les codes majoritairement utilisés dans le domaine médical pour des énergies allant du keV au MeV sont EGSnrc, GEANT4, PENELOPE et MCNPX. Ces codes ont notamment été utilisés dans le domaine des rayons X aux énergies du keV pour le calcul de données dosimétriques tels que des facteurs de rétrodiffusion, des rendements en profondeur et des profils de dose [105] [106] [107]. Dans cette même gamme d'énergie, ils ont également été utilisés pour décrire des dispositifs médicaux cliniques. Ainsi, Bazalova *et al* [100] ont modélisé un système d'imagerie scanner tandis que Verhaegen *et al* [108], Knöös *et al* [53] et Penchev *et al* [109] ont modélisé des systèmes d'irradiation utilisant des faisceaux de 20 à 300 kV. Les simulations ont été validées par comparaison avec des grandeurs mesurables telles que la CDA, des rendements en profondeur, des profils de dose ou encore par des calculs de dose dans des fantômes hétérogènes voxélisés.

Dans le domaine de la radiothérapie préclinique, le Monte Carlo est idéal pour effectuer des calculs de dose ou de spectres précis dans un animal voxélisé, irradié par des rayons X [84]. Les deux plateformes de recherche en radiothérapie petit animal aujourd'hui commercialisées ont notamment été modélisées ce qui a débouché sur la commercialisation de TPS dédiés : Tryggstad *et al* pour le SARRP [33] et Granton *et al* pour le X-Rad 225Cx (SmART-Plan) [86]. Noblet *et al* ont également modélisé toute la géométrie du système X-Rad 225Cx et validé son utilisation en simulation Monte Carlo pour des calculs de dose délivrée au animaux avec des plans de traitement à champs fixes ou dynamique [91] [8].

Le code GATE (version 7.1) a été utilisé pour simuler les spectres en énergie du X-Rad 225Cx, installé à Cyceron. Dans la suite de cette section, nous présenterons le code GATE puis la géométrie des simulations. Les spectres en énergie obtenus seront alors présentés ainsi que leur validation par des comparaisons avec les mesures dosimétriques de référence.

3.3.2 GATE

3.3.2.1 Présentation

Le code de simulation GATE (Geant4 Application for Emission Tomography) est un code de simulation Monte Carlo dédié aux applications de physique médicale. Il a été développé par la collaboration OpenGate sous forme d'un open source où chaque utilisateur peut accéder au code et proposer des modifications [110]. Comme son nom l'indique, GATE est

basé sur le code GEANT4 (GEometry ANd Tracking 4), développé par le CERN [111], dont il utilise les bibliothèques. Bien que Geant4 soit codé en C++, GATE utilise un langage plus ergonomique permettant de faire appel aux différentes classes de Geant4. GATE a été développé initialement pour décrire des systèmes d'imagerie en médecine nucléaire tel que la TEMP (Tomographie par Emission Mono-Photonique) ou la TEP (Tomographie par Émission de Positron) [112] mais ses applications ont été étendues à la radiothérapie et à la dosimétrie [13] [14]. Un des atouts de GATE est la possibilité d'effectuer des calculs de dose dans l'anatomie d'un patient ou d'un animal grâce à l'importation d'images DICOM dans la simulation.

Avant de décrire la géométrie de notre simulation, l'architecture d'une simulation sera décrite ainsi que la physique, les différentes données de sortie et sources utilisées dans ce travail de thèse.

3.3.2.2 Architecture d'une simulation

Géométrie La définition des volumes dans GATE se fait par imbrication. Chaque volume est descendant d'un volume parent, initialement défini dans le volume appelé *world*. Plusieurs formes mathématiques peuvent être créées (boite, cylindre, disque) pour lesquelles il faut définir :

- son volume parent
- ses dimensions
- sa position par rapport au volume parent
- son matériau

Les matériaux sont définis par leur densité et les fractions massiques des éléments le composant, dans un fichier texte séparé. Une série de tissus biologiques définis par la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique) et l'ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) sont pré-définis dans la base de données de GATE mais de nouveaux matériaux peuvent être ajoutés librement. Ainsi, le RW3 et le polystyrène ont été ajoutés à la base de données pour cette étude.

Comme évoqué précédemment, des images DICOM (scanner d'un animal) peuvent être introduites dans la géométrie de la simulation, après avoir été converties dans un format lu par GATE (Analyze, MetaImage, Interfile). Elles correspondent alors à un volume voxelisé, pour lequel l'utilisateur doit définir une correspondance entre les niveaux de gris de l'image et des matériaux définis (air, tissus mous, cerveau, os par exemple).

Physique Après avoir décrit la géométrie, les processus d'interaction doivent être précisés à l'aide d'une liste de physique. Des listes existent dans GATE, par gamme d'énergie et de particules (électromagnétique ou hadronique). Chacune définit l'ensemble des processus d'interaction relatifs à sa gamme d'énergie. L'utilisateur peut activer ou non chacun de ces processus.

Pour nos simulations, seuls les processus d'interaction électromagnétiques photon (photoélectrique, diffusion Compton, diffusion Rayleigh) et électrons (ionisation, rayonnement de freinage, diffusions multiples) ainsi que la désexcitation atomique ont été activés. Le modèle physique PENELOPE [113] a été utilisé. Il étend les processus électromagnétiques jusqu'à 100 eV et modélise le processus de relaxation atomique, indispensable à l'obtention des raies de fluorescence de l'anode en tungstène du X-Rad 225Cx.

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

En plus de la physique, des énergies de coupure doivent être fixées pour le transport des électrons et des photons. Cette énergie définit le seuil en dessous duquel les particules ne sont plus transportées et déposent leur énergie sur place. Une énergie différente peut être fixée pour chaque volume de la géométrie. Les énergies de coupure des photons et des électrons ont été fixées à 1 keV.

Le modèle très basse énergie Geant4-DNA est également disponible. Il étend le transport des particules jusqu'à quelques eV et est destiné à des applications de microdosimétrie qui simule l'interaction des rayonnements à l'échelle de la cellule et de l'ADN [114] [115]. La base de données des pouvoirs d'arrêt des électrons de ce modèle sera notamment utilisée dans le chapitre 4 pour l'étude de la dépendance en énergie du dosimètre à fibre scintillante.

Actors Les fichiers de sortie des simulations sont créés à l'aide des *Actors*. Ils doivent être rattachés à un volume existant dans la géométrie. Parmi les *Actors* de GATE, voici ceux qui ont été utilisés dans nos simulations :

PhaseSpaceActor : crée un espace de phase, sous la forme d'un arbre ROOT [116]. L'espace de phase contient l'énergie, la position et la direction de chaque particule étant entrée dans ce volume. L'espace de phase créé peut alors être utilisé comme source. Si le nombre d'événements en entrée de simulation est supérieur au nombre de particules dans l'espace de phase, chaque particule est utilisée plusieurs fois avec les mêmes conditions initiales. Une rotation avec un angle aléatoire autour de l'axe de symétrie de l'espace de phase peut cependant être défini.

EnergySpectrumActor : construit un histogramme dans un fichier ROOT. Le nombre de bins, les énergies minimale et maximale sont à renseigner.

KillActor : permet d'arrêter le transport d'une particule. Placé après le volume de détection, il permet de réduire le temps de calcul.

DoseActor : enregistre la dose dans un volume pour lequel la dimension et la taille des voxels sont choisis. La dose est renseignée en Gy avec l'incertitude statistique relative. Le fichier de sortie est une image qui peut être analysée avec un logiciel comme ImageJ [93].

SimulationStatisticActor : contient, entre autres, le nombre de particules primaires générées et la durée de la simulation.

Source Dans GATE, les sources doivent également être rattachées à un volume. Elles peuvent être par exemple :

- une source monoénergétique
- un histogramme pour lequel le poids et l'énergie des particules sont à renseigner
- un espace de phase

Pour diminuer les temps de calcul, l'émission des particules peut être limité à une ouverture angulaire donnée.

3.3.3 Simulations des spectres en énergie du X-Rad 225Cx

L'objectif des simulations est d'obtenir les spectres de photons à l'isocentre de l'irradiateur, pour plusieurs qualités de faisceau, de 40 à 225 kV avec soit le filtre additionnel en cuivre pour le mode irradiation soit celui en aluminium pour le mode imagerie. La géométrie et les paramètres de simulations seront d'abord présentés, puis la validation des spectres ainsi simulés.

3.3.3.1 Géométrie et paramètres de simulations

Les spectres en énergie ont été obtenus en deux étapes, présentées sur la figure 3.3.1. Elles

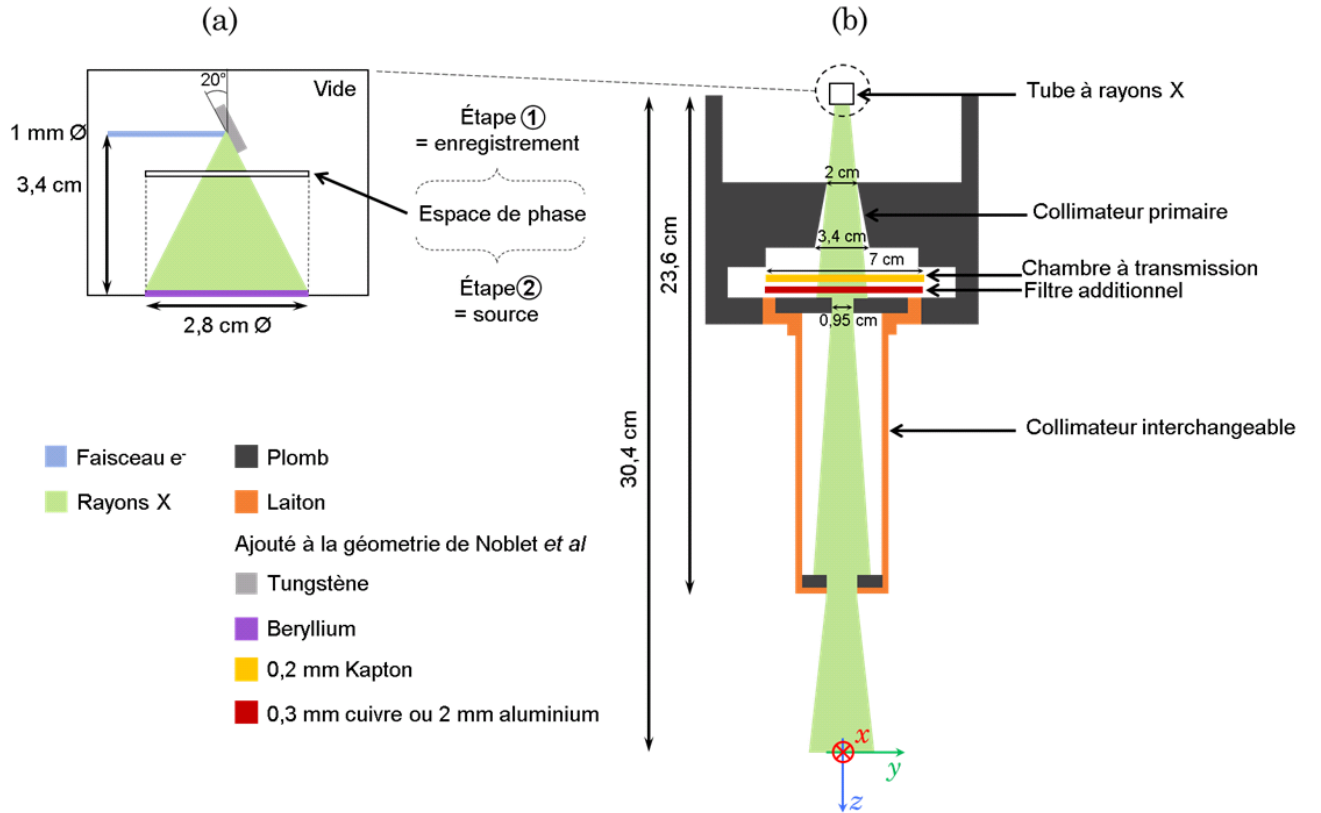


Figure 3.3.1 : Géométrie de la simulation des spectres en énergie. Dans l'étape 1 les spectres en énergies sont enregistrés dans l'espace de phase avant leur sortie du tube à rayons X. Dans l'étape 2 l'espace de phase est utilisé comme une source de photons. Le tube à rayons X est inséré à la place de la source dans la géométrie du X-Rad 225Cx modélisée par C. Noblet [8]. La chambre à transmission en Kapton ainsi qu'un filtre additionnel ont également été ajoutés.

permettent de séparer la simulation des interactions des électrons dans le tube à rayons X, très chronophage, de celle des interactions des photons dans la géométrie de l'irradiateur. La première étape a donc consisté à pré-calculer le spectre en énergie des photons sous forme d'espace de phase à la sortie du tube à rayons X, pour différentes tensions d'accélération. Dans la deuxième étape, ces spectres ont été utilisés comme source de rayons X pour simuler les spectres en énergies à l'isocentre de l'irradiateur, après leur passage dans tout le système du X-Rad 225Cx.

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

Première étape La figure 3.3.1 (a) représente la géométrie modélisée dans GATE pour générer les espaces de phase dans le tube à rayons X. Les dimensions sont conformes à la documentation du tube COMET MXR-225/22. Ainsi, un volume de vide de $70 \times 70 \times 40,35 \text{ mm}^3$ contient l'anode en tungstène de 1 mm d'épaisseur et de $5 \times 5 \text{ mm}^2$ de surface, inclinée de 20° . La source d'électrons monoénergétiques est issue d'un disque de 1 mm de diamètre, correspondant à la dimension du petit foyer du tube. L'émission se fait exclusivement dans la direction $+y$. Les rayons X issus du rayonnement de freinage ainsi que les raies caractéristiques du tungstène sont enregistrées dans un volume de 28 mm de diamètre et 0,1 mm d'épaisseur, placé entre la cible et fenêtre de béryllium. L'énergie, la position ainsi que la direction de chaque photon sont enregistrées pour constituer l'espace de phase. La fenêtre de sortie du tube à rayons X en béryllium mesure 0,8 mm d'épaisseur, elle est traversée par les photons dans la deuxième étape de la simulation.

Dix espaces de phase différents ont été simulés, en modifiant l'énergie de la source d'électrons impactant l'anode : 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200 et 225 keV. Ces énergies correspondent aux tensions programmables sur le X-Rad 225Cx en kV. Cette tension définit en effet l'énergie des électrons et donc l'énergie maximale des photons générés.

Le temps de simulation étant particulièrement long du fait du suivi des interactions des électrons, les simulations ont été réalisées sur la plateforme VIP (Virtual Imaging Plateforme) GATE-Lab [117]. Cette plateforme en ligne permet d'importer une simulation GATE et distribue le calcul sur plusieurs calculateurs (jusqu'à quelques centaines) de l'European Grid Infrastructure (EGI). Les résultats sont fusionnés en fin de simulation et l'utilisateur peut télécharger les fichiers de sortie (*Actors*). Ainsi, des simulations correspondant à un temps CPU total de quelques mois peuvent être exécutés avec la plateforme VIP GATE-Lab en seulement quelques jours.

Le tableau 3.3.1, donne pour 5 espaces de phase simulés, le nombre de photons enregistrés dans l'espace de phase pour $2,5 \times 10^8$ électrons primaires. D'après le *SimulationStatisticActor*, le temps CPU de ces simulations aurait été d'environ 23 jours alors que sur la plateforme GATE-Lab elles n'ont duré qu'environ 1 à 3 jours.

Table 3.3.1 : Paramètres de simulation des espaces de phase (5 sur les 10 simulés) pour $2,5 \times 10^8$ électrons primaires interagissant dans l'anode.

Énergie électrons (keV)	60	80	120	160	225
Nombre de photons de l'espace de phase	$1,1 \times 10^6$	$1,5 \times 10^6$	$2,2 \times 10^6$	$2,7 \times 10^6$	$3,4 \times 10^6$
Temps CPU	23 ± 3 jours				
Temps GATE-Lab	24 ± 12 h				

Deuxième étape La deuxième étape consiste à simuler des spectres en énergie des rayons X produits dans l'air, à l'isocentre du X-Rad 225Cx. La géométrie de l'irradiateur X-Rad 225Cx a été décrite en détail avec GATE dans le travail de thèse de C. Noblet [91]. La validation de son modèle par des mesures de CDA, rendements en profondeur et plans de traitement est présentée dans la référence [8].

Dans ce travail, nous avons utilisé cette géométrie en y ajoutant les modifications nécessaires à notre étude, comme le présente la figure 3.3.1 (b). La source de photons a

été remplacée par notre géométrie de tube à rayons X, décrite à l'étape 1. Elle est placée de telle manière que le foyer optique (lieu d'impact des électrons sur l'anode) se trouve à 30,7 cm de l'isocentre, conformément à la réalité. L'espace de phase devient alors la source de photons de la simulation. Les photons générés aléatoirement dans cet espace de phase traversent la fenêtre de sortie en béryllium. Ils passent ensuite dans la collimation primaire de l'irradiateur puis par un collimateur cylindrique interchangeable. La chambre d'ionisation à transmission Diamantor (0,2 mm de Kapton) a été ajoutée à la géométrie de C. Noblet ainsi qu'une filtration additionnelle de 0,3 mm Cu ou de 2 mm Al. Ces deux atténuateurs sont situés en aval de la collimation primaire, juste avant le collimateur interchangeable. Plusieurs collimateurs ont été modélisés par C. Noblet dont les collimateurs circulaires de 1, 2,5, 5, 10, 25 mm de diamètre et le collimateur carré de $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Ils serviront dans la suite de ce travail de thèse notamment au chapitre 5. Les simulations des spectres à l'isocentre ont été effectuées sans collimateur.

A partir de cette géométrie, 20 spectres ont été calculés à l'isocentre de l'irradiateur. Chaque espace de phase, de 40 à 225 kV, a été utilisé deux fois avec les deux filtrations additionnelles. Le nombre de photons générés dans l'espace de phase était systématiquement de 1×10^8 pour une durée de simulation moyenne de 43 minutes et un nombre de photons dans le spectre d'environ 1×10^6 , en fonction de l'espace de phase et de la filtration utilisée (se référer au tableau 3.3.2).

Table 3.3.2 : Paramètres de simulation des spectres de photons à l'isocentre pour 1×10^8 photons issus de l'espace de phase. Cas extrêmes uniquement montrés ici (sur les 20 spectres simulés).

Espace de phase, filtration	40 kV, 0,3 mm Cu	225 kV, 2 mm Al
Nombre de photon du spectre	$1,4 \times 10^4$	$2,5 \times 10^5$
Temps CPU	33 minutes	43 minutes

3.3.4 Validation

Les spectres en énergie obtenus serviront dans toute la suite de ce travail, pour étudier la dépendance en énergie du dosimètre à fibre scintillante et garantir des mesures de dose de précision. La validation des spectres en énergie est donc absolument nécessaire afin de s'assurer de leur fiabilité. À défaut de pouvoir mesurer directement les spectres en énergie, ils ont été comparés dans un premier temps à des spectres obtenus par le logiciel Spekcalc puis dans un second temps aux mesures dosimétriques de référence, présentées en première partie de ce chapitre. Ces grandeurs sont les couches de demi-atténuation (§3.2.3.2) et les rendements en profondeur dans l'eau (§3.2.4.2).

3.3.4.1 Comparaison au logiciel Spekcalc

Comme cité en début de section, Spekcalc est un logiciel permettant de calculer les spectres en énergie issus de tubes à rayons X à anode en tungstène [103]. Les tensions sont modulables de 40 à 300 kV, l'angle d'anode peut être modifié et différentes filtrations de matériaux et d'épaisseur variable peuvent être ajoutées. Spekcalc donne alors le spectre en

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

énergie par mA $\times$ secondes à 1 mètre. Il renseigne entre autre la CDA ainsi que l'énergie moyenne du faisceau.

Vingt spectres ont été calculés avec Spekcalc pour des tensions de 40 à 225 kV. L'angle d'anode était de 20 ° et les filtrations additionnelles de 0,8 mm de béryllium avec soit 0,3 mm de cuivre soit 2 mm d'aluminium.

Les spectres obtenus par les simulations GATE ont alors été comparés qualitativement à ceux obtenus par Spekcalc. Nous avons également comparé l'énergie moyenne $h\nu_{moy}$ des spectres obtenus par les deux méthodes. Elle a été calculée à l'aide de l'équation (3.3.1) :

$$h\nu_{moy} = \frac{\int_{spectre} \Phi(h\nu) \times h\nu \, dh\nu}{\int_{spectre} \Phi(h\nu) \, dh\nu} \quad (3.3.1)$$

où $\Phi(h\nu)$ est la fluence de photons d'énergie $h\nu$ du spectre.

Les spectres obtenus avec les simulations GATE et calculés avec Spekcalc sont représentés sur les figures 3.3.2 (a) et (b). Dans un souci de clarté et de lisibilité seules 3 qualités de faisceau par filtration sont représentées. La largeur des bins des histogrammes est de 1 keV pour les spectres simulés et calculés.

Qualitativement, l'accord pour les spectres filtrés par le cuivre est excellent, quelle que soit l'énergie. Pour les spectres filtrés à l'aluminium il existe des légères variations dans les distributions notamment en dessous de 40 keV. L'énergie minimum des spectres avec cette filtration est d'environ 15 keV, les énergies inférieures étant absorbées dans le filtre. Sachant que Spekcalc a une énergie de coupure à 10 % de l'énergie maximale du spectre, les composantes des spectres de 160, 180, 200 et 225 kV sont tronquées de 15 keV à 16, 18, 20 et 22,5 keV respectivement. Ceci est visible sur le spectre de 225 kV de la figure 3.3.2 (b). Par ailleurs, les raies caractéristiques du tungstène se trouvent aux énergies attendues : $K_{\alpha 2} = 57,96$ keV, $K_{\alpha 1} = 59,32$ keV, $K_{\beta 1} = 67,24$ keV, $K_{\beta 2} = 69,10$ keV. Leurs intensités sont similaires entre les simulations et Spekcalc.

Les énergies moyennes calculées à partir des spectres simulés et renseignées par Spekcalc sont présentées dans le tableau 3.3.3. La correspondance est très bonne pour les faisceaux filtrés au cuivre, ce qui est cohérent avec la similarité des spectres. Malgré les légères différences dans les distributions en énergies des faisceaux filtrés à l'aluminium, les écarts entre les énergies moyennes simulées et celles de Spekcalc sont satisfaisants.

L'accord entre nos spectres simulés et ceux obtenus par Spekcalc est bon, ce qui assure une fiabilité des simulations effectuées. La prochaine étape est de vérifier qu'ils reproduisent correctement les données dosimétriques de référence du X-Rad 225Cx.

3.3.4.2 Couches de demi-atténuation

Les spectres simulés dans la géométrie du X-Rad 225Cx ont d'abord été validés en comparant les CDA calculées à partir des spectres à celles mesurées à l'aide de la chambre d'ionisation PTW 30013.

Les CDA expérimentales ont été mesurées pour 5 faisceaux filtrés avec le cuivre et 5 faisceaux filtrés avec l'aluminium (voir tableau 3.2.4). La CDA a donc été calculée pour les faisceaux correspondants. Le kerma dans l'air K_{air} , atténué par différentes épaisseurs

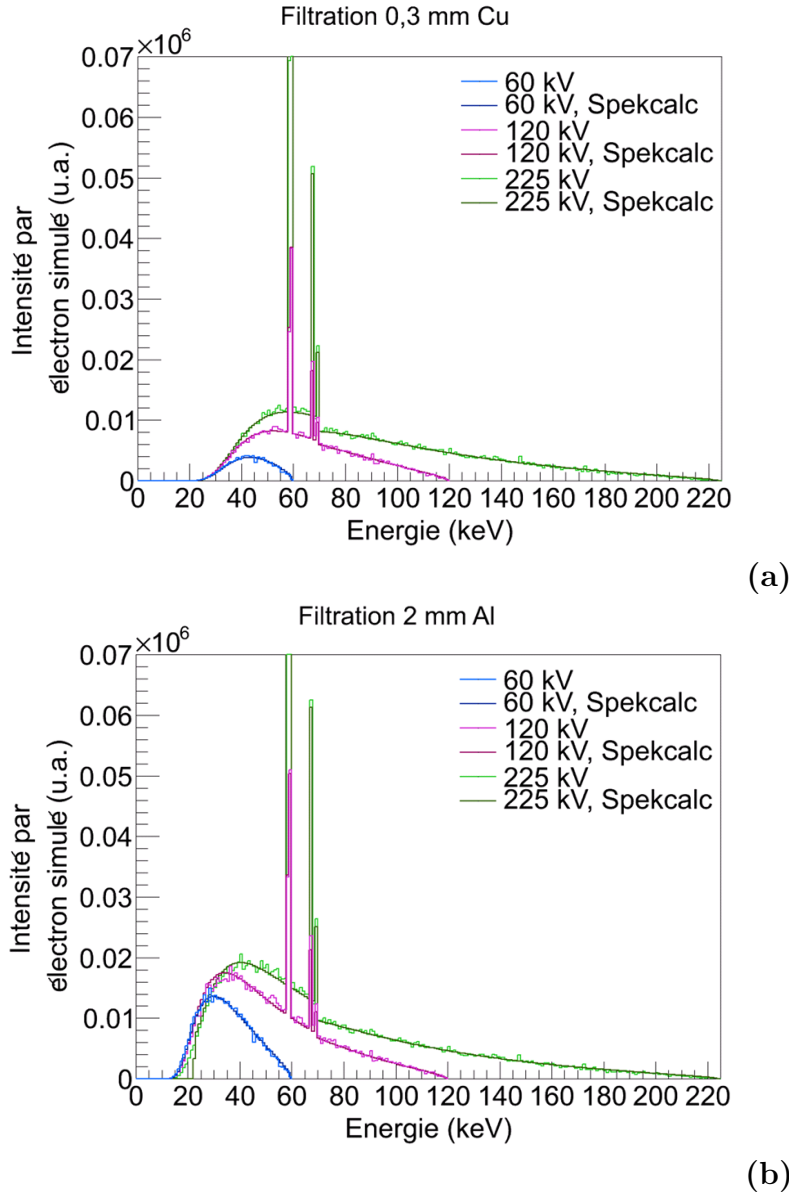


Figure 3.3.2 : Spectres en énergie des faisceaux de 60, 120 et 225 kV filtrés au cuivre (a) et à l'aluminium (b), simulés par GATE et calculés par Spekcalc.

d'aluminium, a été calculé pour chaque spectre avec l'équation (3.3.2). Chaque composante du spectre $\Phi(h\nu_i)$ subit l'atténuation d'une épaisseur d'aluminium x , suivant la loi de Beer-Lambert (équation (2.2.7)).

$$K_{air}(x) = \sum_i \Phi(h\nu_i) \times \frac{\mu_{en}}{\rho} \Big|_{air} (h\nu_i) \times e^{-\mu|_{Al}(h\nu_i) \times x} \quad (3.3.2)$$

avec $\frac{\mu_{en}}{\rho}|_{air}$ le coefficient d'absorption massique dans l'air et $\mu|_{Al}$ le coefficient d'atténuation dans l'aluminium.

La courbe du kerma dans l'air $K_{air}(x)$ en fonction de l'épaisseur d'atténuateur a alors été ajustée avec une exponentielle décroissante de la forme $K(x) = K(0) \times e^{-\mu x}$ sur quelques

Table 3.3.3 : Energies moyennes de spectres simulés par GATE et calculés par Spekcalc. Écarts relatifs des énergies de Spekcalc par rapport à celles de GATE.

Tension (kV)	Faisceaux filtrés 0,3 mm Cu			Faisceaux filtrés 2 mm Al		
	Simulés	Spekcalc	Écart relatif	Simulés	Spekcalc	Écart relatif
40	33,0	33,0	0,0 %	27,2	27,3	0,2 %
60	43,1	43,3	0,5 %	34,7	34,7	0,1 %
80	51,6	51,8	0,4 %	41,3	41,1	-0,5 %
100	58,4	58,6	0,4 %	47,4	47,1	-0,6 %
120	64,2	64,0	-0,3 %	52,9	52,2	-1,3 %
140	68,8	68,7	-0,1 %	57,2	56,6	-1,0 %
160	72,6	73,0	0,6 %	60,7	60,7	0,0 %
180	76,8	77,0	0,3 %	64,8	64,6	-0,3 %
200	80,5	80,8	0,3 %	68,3	68,3	0,1 %
225	84,8	85,4	0,7 %	72,4	73,0	0,8 %

points autour de 50 % du kerma initial $K(0)$. Cet ajustement a permis d'obtenir $K(0)$ et μ pour le spectre étudié et d'en déduire la CDA en mm d'aluminium avec l'équation (3.2.2), présentée plus haut dans ce chapitre. L'incertitude sur la valeur de CDA calculée a été obtenue à partir des incertitudes sur les paramètres d'ajustement et en appliquant la formule de la propagation des erreurs (équation (3.2.10) du § 3.2.3.2).

Les résultats sont présentés dans le tableau 3.3.4, uniquement pour les qualités de faisceau dont la CDA a été mesurée. Un très bon accord est obtenu pour les faisceaux filtrés au cuivre (excepté à 40 kV), avec une différence relative inférieure à 2,7 %. En revanche les écarts deviennent importants pour les qualités de faisceau filtrées à l'aluminium, pour les tensions inférieures à 225 kV. Ces écarts, en absolu, sont cependant de même ordre de grandeur que les incertitudes expérimentales. Cela dénote une incertitude plus importante sur les spectres à basse énergie, plus particulièrement les faisceaux de 40 et 60 kV, due aux simulations d'une part et aux mesures d'autre part.

3.3.4.3 Rendements en profondeur

La validation expérimentale a été réalisée dans un second temps en comparant les simulations de dépôt de dose dans un fantôme d'eau aux rendements en profondeur dans l'eau mesurés par la chambre PTW 30013. Cette méthode est très utilisée pour valider les spectres en énergie implantés dans les systèmes de planification des accélérateurs linéaires médicaux [118].

Pour simuler les rendements en profondeur, un fantôme d'eau de $30 \times 30 \times 20 \text{ cm}^3$ a été ajouté à la géométrie de la figure 3.3.1, avec sa surface à l'isocentre. Douze simulations ont été réalisées en utilisant les paramètres de faisceaux correspondants aux rendements précédemment mesurés. La dose est enregistrée sur l'axe du faisceau sur toute la profondeur du fantôme dans des voxels de $1 \times 1 \times 0,1 \text{ cm}^3$. Deux exemples de distributions de dose obtenues en fin de simulation sous le format d'image Analyze sont illustrés sur la figure 3.3.3. Les distributions de l'exemple sont représentées sur $15 \times 15 \times 20 \text{ cm}^3$ dans la cuve à eau

Table 3.3.4 : Comparaison des couches de demi-atténuation mesurées et simulées.

Qualité de faisceau	CDA mesurée (mm Al)	CDA calculée (mm Al)	Différence absolue (mm Al)	Différence relative
225 kV, 0,3mm Cu	$11,48 \pm 0,24$	$11,51 \pm 0,01$	0,04	0,3 %
160 kV, 0,3mm Cu	$9,61 \pm 0,19$	$9,53 \pm 0,03$	-0,07	- 0,7 %
120 kV, 0,3mm Cu	$8,07 \pm 0,16$	$8,09 \pm 0,01$	0,02	0,3 %
60 kV, 0,3mm Cu	$4,50 \pm 0,20$	$4,38 \pm 0,03$	-0,12	- 2,7 %
40 kV, 0,3mm Cu	$2,13 \pm 0,14$	$2,61 \pm 0,08$	0,48	22,5 %
225 kV, 2mm Al	$7,01 \pm 0,28$	$7,03 \pm 0,07$	0,02	0,2 %
160 kV, 2mm Al	$5,09 \pm 0,24$	$4,81 \pm 0,06$	-0,28	- 5,4 %
120 kV, 2mm Al	$3,70 \pm 0,28$	$3,50 \pm 0,02$	-0,20	- 5,3 %
80 kV, 2mm Al	$2,52 \pm 0,20$	$2,25 \pm 0,02$	-0,27	- 10,9 %
40 kV, 2mm Al	$1,15 \pm 0,11$	$1,18 \pm 0,01$	0,04	3,0 %

avec le collimateur $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

A l'issue des simulations, les rendements ont été calculés avec l'équation (3.2.15) en normalisant la dose à 2 cm de profondeur.

Pour chaque simulation, le nombre initial de particules était de 2×10^9 ainsi l'incertitude sur la dose calculée atteignait au plus 1 % à 10 cm de profondeur, quelle que soit la qualité de faisceau, pour une durée moyenne des simulations de 1,5 jour. La figure 3.3.4 montre les rendements simulés comparés à ceux mesurés jusqu'à 10 cm de profondeur. Les écarts relatifs des rendements calculés par rapport aux rendements mesurés par la chambre d'ionisation (CI) sont également représentés.

Pour les faisceaux filtrés au cuivre, l'accord est très bon quelle que soit la qualité de faisceau et la taille du champ avec un écart relatif inférieur à $\pm 1 \%$. Il apparaît néanmoins que pour les plus basses énergies en grand champ (ici 80 kV), les écarts atteignent $\pm 4 \%$, pour des profondeurs de plus de 4 cm.

Les faisceaux filtrés à l'aluminium présentent également un bon accord pour les qualités de faisceau d'énergies plus élevées (225 et 120 kV), avec des écarts de $\pm 1,5 \%$. En revanche, des écarts plus importants sont observés de nouveau pour le faisceau de 80 kV où les écarts sont de $\pm 4 \%$.

Ces résultats confirment les conclusions des comparaisons de CDA. Les simulations Monte Carlo reproduisent les mesures de façon très satisfaisante même si la modélisation des faisceaux de basse énergie, dont la tension est inférieure ou égale à 80 kV, comporte plus d'incertitudes.

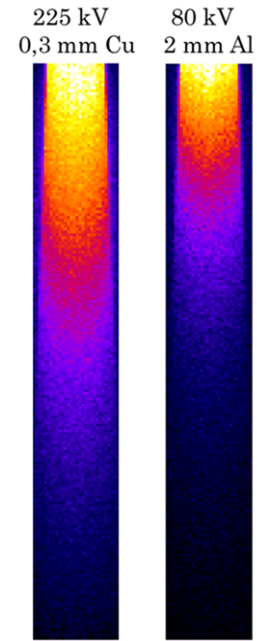


Figure 3.3.3 : Distributions de dose dans l'eau issues des *DoseActor* des simulations pour deux qualités de faisceaux, avec le collimateur $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

3 Caractérisation de l'irradiateur préclinique

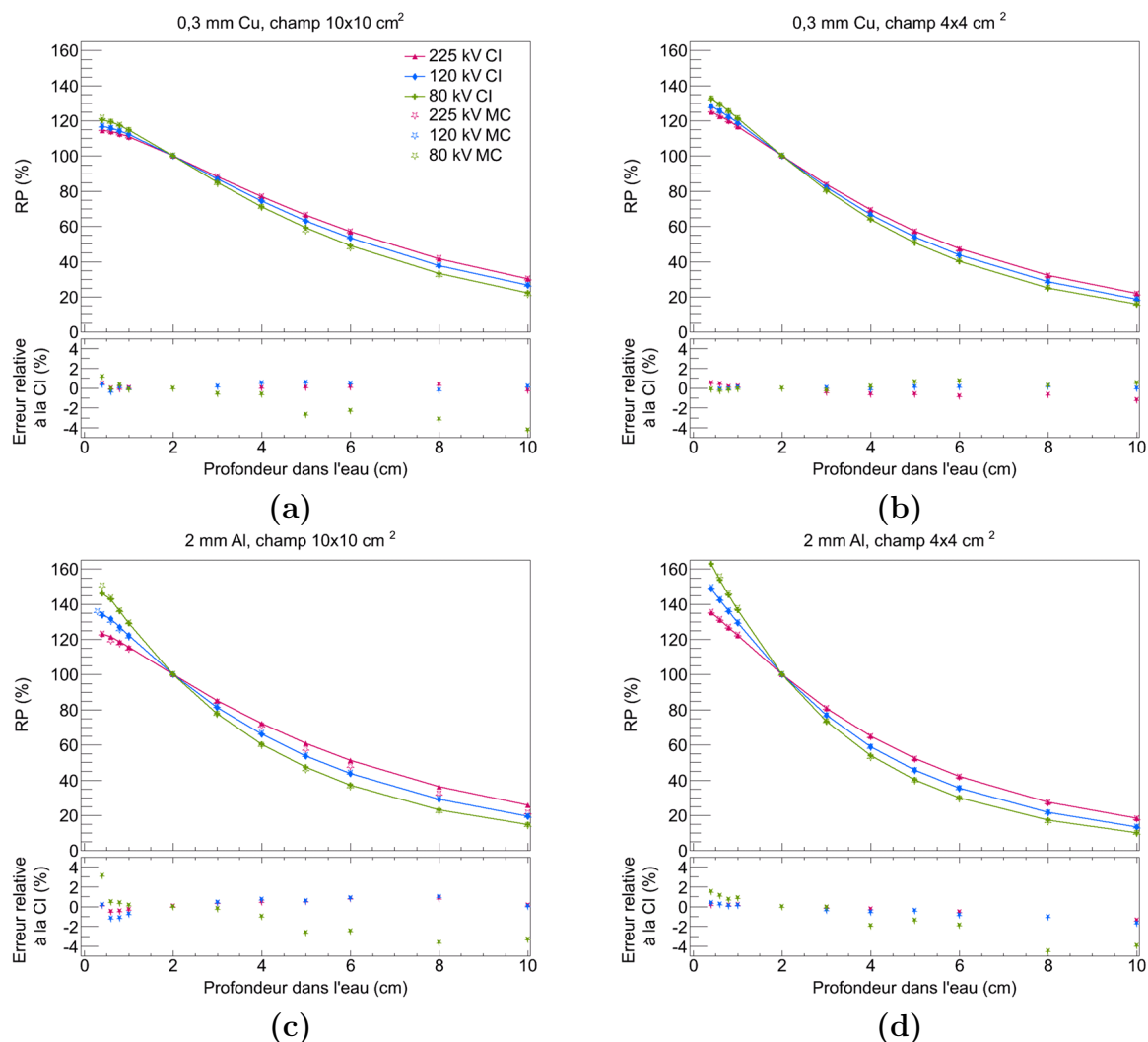


Figure 3.3.4 : Comparaison des rendements en profondeur simulés et mesurés, pour 6 qualités de faisceaux différents et les deux collimateurs de référence. (a) et (b) : filtration de 0,3 mm de cuivre, (c) et (d) : filtration de 2 mm d'aluminium.

En conclusion, la validation des spectres en énergie simulés confirment leur capacité à reproduire les mesures dosimétriques de l'irradiateur et donc leur fiabilité. La gamme de faisceaux du X-Rad 225Cx caractérisés en dose et dont les distributions en énergies sont connues est donc un outil pour l'étude de la dépendance en énergie du dosimètre à fibre scintillante. Dans cette étude, qui fait l'objet du chapitre suivant, les spectres en énergies seront utilisés à la fois pour calculer la dose déposée dans le scintillateur à partir de la théorie des cavités, et pour modéliser la production de lumière dans un scintillateur en fonction de l'énergie.

Le spectre en énergie du faisceau d'irradiation (225 kV) et sa modification dans le milieu de mesure constitue également une information indispensable pour étalonner le détecteur en dose dans l'eau et sera présenté au chapitre 5.

3.4 Résumé

- ✍ La radiothérapie préclinique bénéficie à présent de techniques analogues à la pratique clinique grâce aux micro-irradiateurs IGRT tel que le X-Rad 225Cx, ainsi que les logiciels de planification de traitement associés.
- ✍ Le micro-irradiateur installé à Cyceron a été caractérisé d'un point de vue dosimétrique pour des qualités de faisceaux variées allant de 27 à 85 keV d'énergie moyenne.
- ✍ Les spectres en énergie issus de l'irradiateur ont été simulés par Monte Carlo. Ils ont été validés d'une part en les comparant aux spectres calculés par le logiciel Spekcalc et d'autre part en les comparant aux mesures dosimétriques de référence (CDA, rendement en profondeur).
- ✍ Ces faisceaux sont une donnée d'entrée fiable pour étudier la réponse du détecteur à fibre scintillante et un outil pour caractériser la dépendance en énergie du dosimètre.

Dosimètre à fibre scintillante

DosiRat

4

Sommaire

4.1 Principes de la scintillation	76
4.1.1 Scintillation	76
4.1.2 <i>Quenching</i>	77
4.1.3 Lumière parasite	79
4.2 Description du détecteur	80
4.2.1 Sonde	81
4.2.2 Système de détection.	83
4.3 Caractéristiques dosimétriques	85
4.3.1 Sensibilité et précision	85
4.3.2 Lumière parasite	90
4.3.3 Stabilité	91
4.3.4 Linéarité avec le kerma et le débit de kerma	92
4.3.5 Dépendance angulaire	94
4.4 Dépendance en énergie	95
4.4.1 Sensibilité intrinsèque de DosiRat	96
4.4.2 Interprétations à l'aide du modèle de Birks	99
4.4.3 Discussion et comparaisons avec la littérature.	105
4.4.4 Conclusion	106
4.5 Résumé	107

Les scintillateurs plastiques ont fait l'objet de multiples études dans le domaine de la dosimétrie en radiothérapie clinique [119] [120]. Ils présentent d'excellentes propriétés, notamment l'équivalence eau et une très bonne résolution spatiale, idéale pour la dosimétrie des mini-faisceaux [121] [122] [123]. La principale difficulté réside dans la suppression du rayonnement Čerenkov généré dans la fibre, dont les techniques sont aujourd'hui maîtrisées [124]. L'utilisation des scintillateurs plastiques en dosimétrie des basses et moyennes énergies est grandissante et plusieurs prototypes ont été développés, notamment pour la curiethérapie [125] et la radiologie [76] [79] [77] [126]. Hormis l'équivalence eau, les scintillateurs plastiques ont également de très bonnes caractéristiques dans ce domaine d'énergie. Néanmoins, un phénomène de baisse du rendement lumineux est observé pour les particules chargées, et donc les électrons de haut pouvoir d'arrêt. Ce processus appelé *quenching* [11] est

problématique dans le domaine de la dosimétrie et son étude est donc nécessaire pour l'utilisation préclinique d'un détecteur à scintillateur plastique.

Ce chapitre présente dans un premier temps le processus de scintillation et l'effet de *quenching* ainsi que l'origine des lumières parasites (Čerenkov, fluorescence) qui au contraire s'ajoutent au signal de scintillation. Le prototype de dosimètre par fibre scintillante appelé DosiRat, développé pendant ce travail de thèse sera ensuite présenté. Les différents éléments qui le composent seront décrits avec notamment l'assemblage des sondes et la méthode d'acquisition du signal. Les caractéristiques dosimétriques basiques mais essentielles telles que la sensibilité, la répétabilité, la reproductibilité et la linéarité de réponse ont été évaluées. Par ailleurs, une étude approfondie sur la dépendance en énergie a été menée, à la fois concernant la non équivalence eau et le phénomène de *quenching*. L'ensemble des mesures présentées dans ce chapitre ont été effectuées dans des conditions d'irradiation précliniques avec les faisceaux du X-Rad 225Cx, précédemment caractérisés dans le chapitre 3.

4.1 Principes de la scintillation

4.1.1 Scintillation

Le processus de scintillation est l'émission de lumière visible par un matériau. De nombreux matériaux scintillants existent tel que l'iodure de sodium (NaI), l'iodure de césium (CsI) ou l'oxyde de germanium de bismuth (BGO), qui sont inorganiques. Ils sont souvent utilisés pour la spectrométrie ou l'imagerie tomographique par émission de positon (TEP) par exemple. Notre intérêt se porte davantage sur les scintillateurs organiques et plus particulièrement sur les fibres plastiques scintillantes.

Les deux fibres scintillantes les plus utilisées dans les prototypes de dosimètre sont la BCF-60 et la BCF-12 de Saint Gobain Crystals. Elles sont composées de polystyrène appelé solvant, dans lequel une molécule scintillante est dissoute en très faible concentration (1 %). Le système peut être binaire, où un seul type de molécule est dissoute, comme le p-terphényle dans le cas de la BCF-12 ou bien tertiaire, où un deuxième dopant comme le POPOP est ajouté comme dans le cas de la BCF-60. Le rôle de ce dernier est d'absorber la lumière du premier dopant pour la réémettre à une longueur plus élevée, modifiant ainsi le spectre d'émission. Cela permet, entre autres, d'optimiser la concordance avec le spectre d'absorption du photodétecteur. La figure 4.1.1 représente les spectres d'émission de ces deux fibres. La BCF-12 émet dans le bleu alors que le spectre de la BCF-60 est décalé vers des longueurs d'ondes plus élevées (vert). Notons que les propriétés physiques des scintillateurs sont celles du solvant étant donné la faible concentration de dopant. De plus, quel que soit le système, le plastique est transparent au spectre de scintillation, et ne réabsorbe donc pas la lumière émise par les dopants.

L'émission de scintillation se fait en deux étapes : l'excitation puis la relaxation. Plusieurs processus de relaxation sont en compétition, dont la désexcitation par émission de photons de fluorescence qui constitue le processus de scintillation. La durée de vie de l'état excité de la molécule détermine le temps de décroissance du scintillateur, de l'ordre de la nanoseconde dans le cas des scintillateurs plastiques. Seule une faible fraction de l'énergie absorbée par le scintillateur est convertie en lumière, le reste étant dissipé par des processus non radiatifs. Cette conversion caractérise la sensibilité du scintillateur. Elle s'exprime en nombre de photons lumineux produits par unité d'énergie absorbée (MeV). Les propriétés des fibres

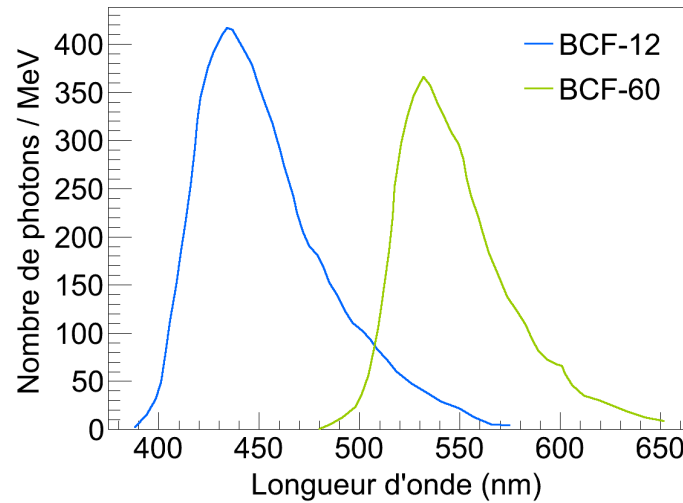


Figure 4.1.1 : Spectres d’émission des fibres scintillantes BCF-12 et BCF-60 par MeV absorbé, extraits de la brochure de Saint-Gobain Crystals.

scintillantes BCF-12 et BCF-60 sont reportées dans le tableau 4.1.1.

Table 4.1.1 : Propriétés de fibres scintillantes BCF-12 et BCF-60, extraites de la brochure Saint Gobain Crystals.

Fibre	Couleur émission	Pic d’émission (nm)	Temps décroissance (ns)	Sensibilité (Nombre photons par MeV)
BCF-12	Bleu	435	3,2	~ 8000
BCF-60	Vert	530	7	~ 7100

4.1.2 *Quenching*

La sensibilité du scintillateur, tout comme la quantité de lumière produite par unité de parcours, appelé rendement lumineux, dépendent du dépôt d’énergie et donc de l’énergie de la particule chargée. Lorsque la densité d’ionisation générée par cette particule est trop élevée, un phénomène de diminution du rendement lumineux est observé. Ce phénomène est connu sous le nom de *quenching* de la scintillation. La production de lumière n’est donc pas linéaire avec l’énergie absorbée et implique une forme de dépendance en énergie, intrinsèque à la dosimétrie par scintillation. Dans le cas des électrons, ce phénomène est observé en dessous de 100 keV [12], ce qui correspond précisément aux énergies des électrons secondaires produits dans le polystyrène aux énergies de la radiothérapie préclinique. Le *quenching* doit donc être étudié en détail pour l’utilisation d’un scintillateur plastique comme dosimètre préclinique.

Les processus physiques derrière le phénomène de *quenching* ne sont pas encore parfaitement maîtrisés, bien que les études aient été nombreuses [127]. En revanche, il existe des modèles semi-empiriques le décrivant, basés sur des observations physiques et dont les

paramètres sont ajustés en fonction des données mesurées. Ces modèles s'intéressent à la relation entre le pouvoir d'arrêt des particules et la production de lumière par unité de longueur. Le modèle le plus utilisé est celui proposé par Birks [11]. Il exprime le rendement lumineux dL/dx (photons cm^{-1}), en fonction de la perte d'énergie des particules chargées dE/dx (MeV cm^{-1}). Cette émission est réduite en raison d'une proportion de molécules excitées ne pouvant accéder à des niveaux d'énergie conduisant à une relaxation radiative, ce qui conduit à la relation suivante :

$$\frac{dL}{dx} = \frac{S \frac{dE}{dx}}{1 + kB \frac{dE}{dx}} \quad (4.1.1)$$

où S est la sensibilité du scintillateur (photons MeV^{-1}). En considérant que la densité de molécules excitées est proportionnelle à la densité d'ionisation, $B dE/dx$ définit la densité de molécules excitées et k est le facteur de *quenching*. B et k ne peuvent être mesurés séparément et sont donc traités comme un unique paramètre spécifique à chaque matériau scintillant kB ($\text{MeV}^{-1} \text{ cm}$).

La figure 4.1.2 illustre l'évolution du rendement lumineux dL/dx avec le pouvoir d'arrêt des électrons dans du polystyrène (calculé pour $S=1$ et $kB=0,01 \text{ MeV}^{-1} \text{ cm}$, paramètres représentatifs des scintillateurs en polystyrène). Une relation linéaire entre la lumière et le pouvoir d'arrêt est observée lorsque le *quenching* est négligeable :

$$\frac{dL}{dx_{max}} \longrightarrow S \frac{dE}{dx} \quad (4.1.2)$$

A l'inverse, dans le cas où les électrons sont de très faible énergie, la lumière produite tend vers une constante :

$$\frac{dL}{dx_{min}} \longrightarrow \frac{S}{kB} \quad (4.1.3)$$

Entre les deux cas extrêmes, la production de lumière est non linéaire avec l'énergie déposée par les électrons. Avec les mêmes paramètres S et kB que la figure précédente (figure 4.1.2), la figure 4.1.3 montre la proportion de lumière restante suite au *quenching*, en fonction de l'énergie des électrons dans du polystyrène. Elle a été calculée avec le rapport des rendements lumineux avec et sans *quenching* (dL/dx et dL/dx_{max} respectivement). La production de lumière est constante à 2 % près jusqu'à 100 keV ($4,3 \text{ MeV cm}^{-1}$) et chute de 40 % à 1 keV (126 MeV cm^{-1}).

Le modèle de Birks a été largement utilisé pour caractériser le rendement lumineux des scintillateurs pour diverses particules telles que les électrons, les protons et les particules alpha [127]. Le paramètre kB est déduit de l'ajustement du modèle aux données expérimentales et est représentatif de chaque scintillateur. Il ne dépend en théorie pas de la nature de la particule. Bien que ce modèle soit considéré comme standard, plusieurs auteurs remettent en question son efficacité à reproduire les données expérimentales et une large variété de facteur kB sont présents dans la littérature. Une présentation des travaux sur le *quenching* dans les scintillateurs plastiques irradiés par des photons de moyenne énergie sera faite dans la discussion de ce chapitre, suite à la caractérisation de la dépendance en énergie de notre dosimètre.

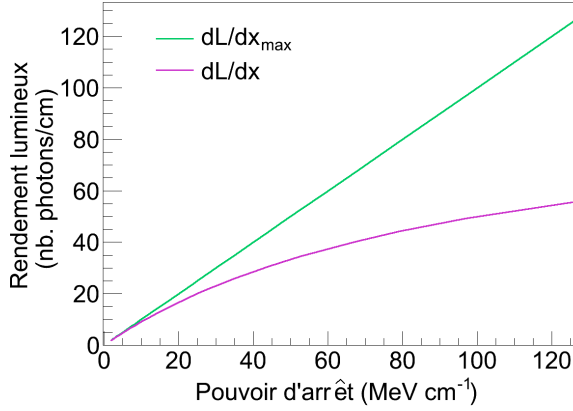


Figure 4.1.2 : Rendements lumineux en l'absence et en présence de *quenching* en fonction du pouvoir d'arrêt des électrons dans du polystyrène. Pouvoirs d'arrêt extraits de NIST [37].

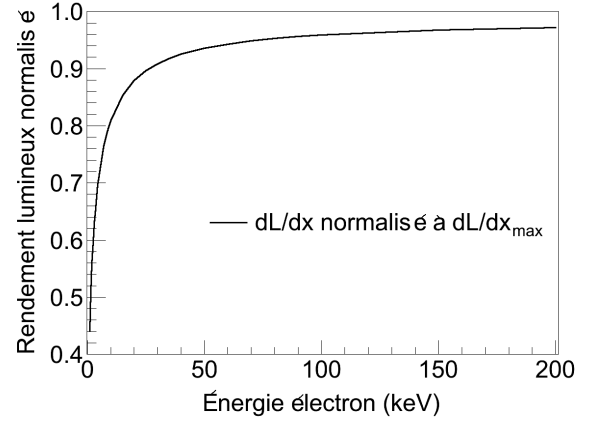


Figure 4.1.3 : Rendement lumineux en présence de *quenching* normalisé au rendement lumineux maximal en fonction de l'énergie des électrons, dans du polystyrène.

4.1.3 Lumière parasite

Alors que le phénomène de *quenching* réduit le signal de scintillation, d'autres processus viennent ajouter une composante lumineuse à celui-ci : le rayonnement Čerenkov [128] et la fluorescence du plastique. Ces rayonnements sont produits aussi bien dans la fibre scintillante en polystyrène que dans la fibre optique servant de guide de lumière jusqu'au photodétecteur (composée de PMMA) [129]. Ces lumières parasites sont indésirables et nécessitent d'être soustraites du signal de scintillation. Nous verrons ici que leurs intensités dépendent de l'énergie des rayonnements incidents mais qu'elles sont négligeables dans le domaine des énergies keV [81].

- **Rayonnement Čerenkov** Le rayonnement Čerenkov est produit dans un milieu transparent par des particules chargées dont la vitesse est supérieure à celle de la lumière dans le milieu, soit dans le cas des électrons de vitesse v_{e^-} :

$$v_{e^-} > \frac{c}{n} \quad (4.1.4)$$

où n est l'indice de réfraction du milieu ($n=1,60$ dans le polystyrène et $n=1,49$ dans le PMMA) et c la vitesse de la lumière dans le vide. Les électrons secondaires mis en mouvement par les photons doivent donc avoir une énergie minimale définie par :

$$E_{e^-}^{seuil} = m_0 c^2 \left[\frac{1}{\sqrt{1 - 1/n^2}} - 1 \right] \quad (4.1.5)$$

Cette énergie seuil est 143,6 keV dans le polystyrène et de 178,3 keV dans le PMMA. Dans le cas de notre irradiateur préclinique, les photons ont une énergie maximale de 225 keV. Or, à cette énergie, la probabilité de l'effet photoélectrique (pouvant mettre en mouvement des électrons secondaires d'énergie supérieure à $E_{e^-}^{seuil}$) est de 0,06 % (équ. (2.2.4) du chap. 2) et donc négligeable. Dans le cas des diffusions Compton, l'énergie

maximale transférée aux électrons est de 105,4 keV (équ. (2.2.2) du chap.2), et est donc inférieure à E_e^{seuil} , ne générant aucun rayonnement Čerenkov. En ce qui concerne des tubes à rayons X de plus haute énergie (jusqu'à 300 kV), l'effet photoélectrique reste négligeable ainsi que la proportion des électrons secondaires d'énergie suffisante sur l'ensemble du spectre. Le rayonnement Čerenkov n'est donc pas préoccupant en dosimétrie par fibre scintillante aux énergies de la radiothérapie préclinique.

• Fluorescence

Dans le cas des fibres plastiques, la fluorescence peut être générée dans le solvant du scintillateur ainsi que dans le guide de lumière. Son intensité dépend du matériau, de la longueur de fibre irradiée et de l'énergie de rayonnement. Les travaux de Marckmann *et al* ont montré que le spectre de fluorescence du PMMA se situe dans le domaine de longueurs d'onde de l'émission du p-terphényle, avec un pic autour de 350 nm [130]. La fluorescence contribue ainsi au signal total et peut être significative en fonction des conditions d'irradiations.

Nowotny *et al* ont mesuré la fluorescence du polystyrène et du PMMA exposé à des faisceaux de radiologie allant de 40 à 150 kV soit 31 à 87 keV d'énergie moyenne. Ils ont conclu que le PMMA est le matériau le moins radioluminescent et donc le plus adéquat en tant que guide de lumière jusqu'au photodétecteur [129]. La proportion de fluorescence par rapport au rayonnement Čerenkov dans une fibre de PMMA a par ailleurs été étudiée par Therriault-Proulx *et al*. Ils ont réalisé une étude spectrométrique pour dissocier ces deux sources de lumière parasite et ont ainsi démontré qu'en radiothérapie clinique (6 à 15 MV), la fluorescence ne constitue qu'environ 3 % du signal parasite tandis qu'en radiologie (75 à 250 kV) elle constitue 100 à 97 % respectivement [80]. Cela confirme la proportion négligeable de rayonnement Čerenkov aux énergies précliniques.

La proportion du signal de fluorescence du PMMA par rapport au signal de fibres scintillantes BCF-12 et BCF-60 a été étudié par Jonathan Boivin [131]. La contamination au signal varie de 0,1 à 0,5 % lors de l'irradiation d'une fibre scintillante de 1 cm et de 10 cm de guide de lumière en PMMA, ce qui reste d'une faible importance. Cette contribution doit néanmoins être évaluée pour chaque système dans ses conditions d'utilisation. Cette étude sera donc effectuée dans ce chapitre pour notre dosimètre à fibre scintillante (§ 4.3.2).

4.2 Description du détecteur

Le système DosiRat complet est représenté sur la figure 4.2.1. La partie active du dosimètre, appelée la sonde, sera présentée distinctement puis le système d'acquisition comprenant les photodétecteurs et l'électronique de mesure sera détaillé.

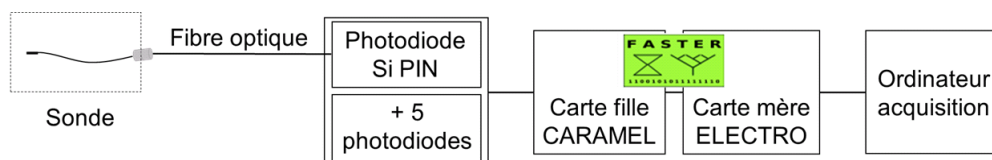


Figure 4.2.1 : Schéma général du détecteur DosiRat : sonde (comprenant le volume sensible scintillant), photodétecteurs, électromètre numérique et acquisition.

4.2.1 Sonde

La sonde, qui constitue la partie active du dosimètre est représentée sur la figure 4.2.2. Elle est composée d'une fibre optique scintillante couplée à une fibre optique non scintillante, dite fibre claire. La lumière de scintillation émise suite à l'irradiation de la fibre scintillante est guidée par la fibre optique claire, par le processus de réflexion totale interne. La sonde est entièrement isolée de la lumière extérieure par une gaine polyéthylène et de la peinture acrylique. Le connecteur optique ST à l'extrémité de la sonde assure sa connexion avec les autres éléments du détecteur, qui seront décrits ci-après.

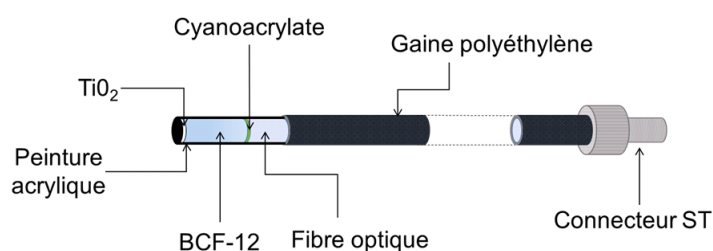


Figure 4.2.2 : Sonde contenant la fibre optique scintillante couplée à une fibre optique claire. La sonde est isolée de toute lumière extérieure par la gaine polyéthylène de la fibre claire et la peinture acrylique appliquée sur les fibres dénudées.

La lumière émise par le scintillateur est proportionnelle à son volume. Pour une utilisation en dosimétrie préclinique, il existe donc un compromis à faire entre la résolution spatiale de la sonde et la quantité de lumière produite. Deux sondes de longueurs de fibre différentes ont donc été fabriquées. L'une avec un scintillateur de 15 mm de long qui offre un rapport signal sur bruit élevé, idéal pour les mesures de caractérisation du système en champ large et l'autre, de faible longueur (2 mm) pour des mesures dans les mini-faisceaux, avec un rapport signal sur bruit plus faible. Le tableau 4.2.1 résume l'utilisation destinée de chaque sonde en fonction de la dimension de la fibre scintillante la composant.

Table 4.2.1 : Longueur de la fibre scintillante des différentes sondes fabriquées pour le système DosiRat, taille de champ et utilisation associées.

Longueur fibre scintillante	Taille de champ adaptée	Utilisation prévue
15 mm	Grande $\geq 4 \times 4 \text{ cm}^2$	Caractérisation dosimétrique du système, dont la dépendance en énergie
2 mm	Petite $\leq 25 \text{ mm } \varnothing$, $\geq 2,5 \text{ mm } \varnothing$	Dépendance angulaire, mesure de facteurs d'ouverture collimateur, contrôle des plans de traitement, dosimétrie <i>in vivo</i>

4.2.1.1 Fibre scintillante

La fibre scintillante qui constitue le volume sensible du détecteur est une BCF-12. Elle possède un cœur de polystyrène de $970\text{ }\mu\text{m}$ de diamètre entouré d'une gaine de polyméthacrylate de méthyle (PMMA) de $30\text{ }\mu\text{m}$ d'épaisseur, pour un diamètre total de 1 mm. Le cœur est d'indice de réfraction supérieur à celui de la gaine ce qui permet la propagation de lumière.

La fibre BCF-12 a été choisie car elle présente une intensité lumineuse plus élevée que la fibre BCF-60 [132], souvent utilisée en radiothérapie clinique, comme le témoigne la sensibilité absolue de chacune des fibres indiquées dans le tableau 4.1.1. La BCF-60 est avantageuse pour la dosimétrie aux énergies cliniques car son spectre d'émission dans le vert (figure 4.1.1) facilite la soustraction de lumière parasite tel que le rayonnement Čerenkov et la fluorescence, émis dans le même domaine de longueur d'onde que le spectre d'émission de la BCF-12 [71] [72] [133] [134]. Comme évoqué plus haut, la discrimination de cette lumière parasite n'est pas nécessaire aux énergies précliniques, justifiant ainsi le choix de la fibre BCF-12. La mesure de l'intensité de cette lumière sera néanmoins présentée plus loin dans ce chapitre.

4.2.1.2 Fibre optique guide

La scintillation produite par la fibre scintillante est ensuite transmise à une fibre claire en PMMA de 1 mm de diamètre couplée optiquement à la fibre scintillante, dans laquelle la lumière se propage par réflexion totale interne.

4.2.1.3 Assemblage

Comme évoqué précédemment, le signal sur bruit de la sonde doit être maximisé. Cette maximisation passe par différentes étapes dans la fabrication des sondes qui sont le couplage optique entre la fibre scintillante et la fibre claire puis l'isolation du tout à la lumière extérieure. Le couplage optique est critique car il conditionne la perte de lumière à l'interface entre ces deux fibres. L'efficacité de couplage atteinte est généralement de 75-85 % [120].

Pour l'assemblage des sondes, la fibre BCF-12 est dans un premier temps coupée à la longueur désirée (2 ou 15 mm). Une des extrémités de cette portion de fibre est couverte de dioxyde de titane (TiO_2) pour favoriser la réflexion des rayons dans la direction opposée et minimiser ainsi la perte de lumière. La fibre optique claire de la sonde est coupée sur une longueur d'environ 15 cm. Avant de réaliser le couplage optique, les extrémités des fibres (scintillante et claire) ont soigneusement été polies. Quatre papiers abrasifs de taille de grain décroissant ont été utilisés. Les surfaces ont été nettoyées à l'éthanol avec du papier optique. La qualité du polissage et la propreté des sections de fibres sont cruciales pour un couplage optique optimal [135], qui maximise la transmission lumineuse.

Les fibres ont ensuite été alignées et mises en contact sous binoculaire. Le montage utilisé est représenté sur la figure 4.2.3. L'alignement a été assuré grâce à un système de vis micrométriques et optimisé en maximisant la transmission dans la fibre scintillante d'un laser injecté dans la fibre claire. La puissance transmise relative à la puissance injectée a été mesurée avec un wattmètre. Le couplage optique ensuite été réalisé avec un point de colle cyanoacrylate. C'est un agent couplant performant, notamment grâce à son indice de réfraction ($n=1,49$) coïncidant avec celui du PMMA [135]. Après un séchage de 24 h, les parties dénudées des fibres ont été couvertes de deux couches de peinture acrylique noire

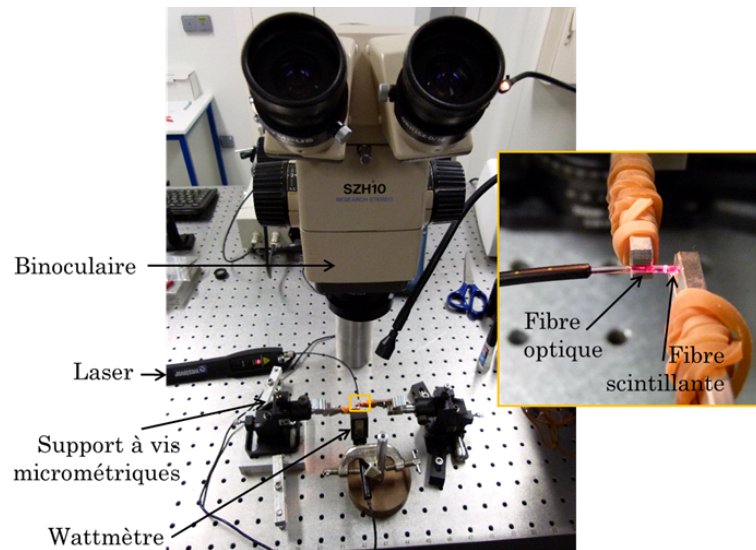


Figure 4.2.3 : Couplage optique entre la fibre scintillante et la fibre claire. Optimisation de l'alignement sous binoculaire avec un système de vis micrométriques et maximisation de la puissance laser transmise.

pour assurer l'isolation lumineuse de la sonde. L'autre extrémité de la fibre claire a également été polie et a été insérée dans un connecteur optique ST. Ce connecteur est branché sur un adaptateur ST à une autre fibre optique claire d'environ 2 m, servant de guide jusqu'au branchement au boîtier de mesure du système de détection. La figure 4.2.4 montre une sonde prête pour des mesures avec DosiRat.

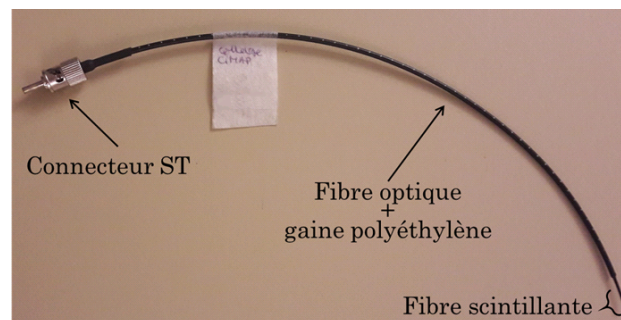


Figure 4.2.4 : Sonde de 2 mm de fibre scintillante prête à l'emploi.

4.2.2 Système de détection

Afin de collecter la lumière émise par le scintillateur et pouvoir corrélérer sa quantité avec une grandeur dosimétrique, la lumière doit être convertie en charge électrique. Un photodétecteur ainsi qu'un système d'acquisition sont requis. Ce système de détection est représenté sur le schéma général du dosimètre DosiRat, sur la figure 4.2.1. Il se compose d'un boîtier de mesure contenant des photodiodes, connectées à un châssis électronique.

4.2.2.1 Boîtier DosiRat

Le boîtier de DosiRat se compose de 6 voies de mesures. Chaque voie de mesure dispose d'une connexion ST femelle qui permet de mettre en vis à vis la fibre optique guide avec une photodiode S1223 (Hamamastu). La figure 4.2.5 représente son spectre d'absorption comparé au spectre d'émission de la BCF-12, exprimé en A/W soit la capacité de conversion de la puissance lumineuse incidente en courant électrique.

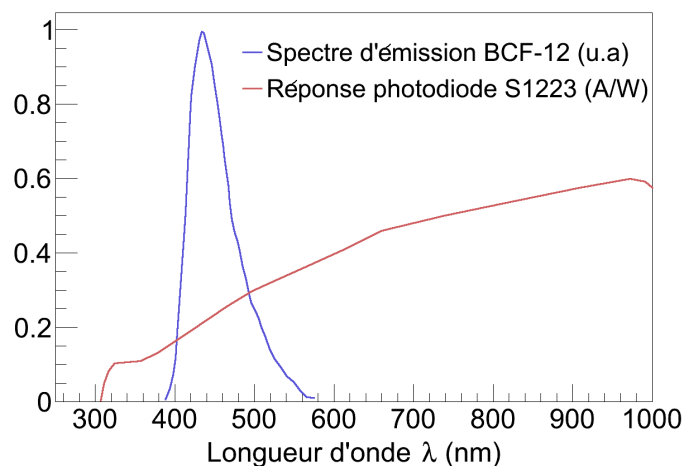


Figure 4.2.5 : En bleu : spectre d'émission de la fibre scintillante BCF-12 normalisé à l'amplitude du pic à 435 nm. En rouge : spectre d'absorption de la photodiode S-1223 (A/W). Données constructeur.

L'utilisation de photodiodes plutôt que de photomultiplicateurs (PM) est avantageuse tout d'abord grâce à leur faible coût et leur petite dimension. D'autre part, les photodiodes ont été utilisées ici sans tension de polarisation ce qui leur assure une meilleure stabilité de réponse que les PM qui sont sujet à des variations de gain. La sensibilité d'une photodiode reste cependant bien inférieure à celle d'un PM, mais suffisante pour une utilisation en radiothérapie préclinique où l'intensité du faisceau est de quelques mA.

4.2.2.2 Electromètre FASTER

La lumière convertie en charge électrique est mesurée par le système d'acquisition FASTER (Fast Acquisition System for nuclEAR Research) [136] [137]. C'est un système d'acquisition numérique, développé par le Laboratoire de Physique Corpusculaire de Caen (LPC Caen). Les photodiodes du boîtier ont été connectées à une carte fille appelée CARMEL (Carte Acquisition Multivoies Electromètre). Cette carte est un module de numérisation du signal électronique, il est composé de 32 voies. Ainsi les 6 voies de DosiRat peuvent être traitées simultanément. Les charges peuvent être lues avec un temps d'intégration paramétrable de 10 μ s à 1 ms. Les charges numérisées par la carte fille sont ensuite traitées par une carte mère appelée ELECTRO. Elle mesure les charges acquises par les 32 voies de l'électromètre numérique. Le nombre de voies activées et le temps d'intégration sont paramétrables par l'utilisateur. Les données mesurées sont ensuite transmises à l'ordinateur d'acquisition, via une connexion ethernet. Elles sont visualisables en temps réel mais

également enregistrées pour un traitement post-acquisition.

4.3 Caractéristiques dosimétriques

Des mesures ont été effectuées afin de déterminer les performances dosimétriques de DosiRat : sa sensibilité, sa répétabilité, sa stabilité, sa linéarité avec la dose et le débit de dose ainsi que sa dépendance angulaire. L'intensité de la fluorescence parasite générée dans les plastiques (PMMA, polystyrène) qui composent les sondes de DosiRat a aussi été caractérisée. Ces mesures ont été effectuées avec trois qualités de faisceau, représentatives des activités précliniques :

- 225 kV, 13 mA, filtration 0,3 mm Cu, utilisée pour les irradiations animales
- 100 kV, 0,7 mA, filtration 2 mm Al, utilisée en imagerie bas contraste
- 40 kV, 7 mA, filtration 2 mm Al, utilisé en imagerie à contraste élevé

Pour l'ensemble des mesures, la sonde de DosiRat a été placée dans l'air, sur 15 mm de polystyrène expansé dans un lit pour petits animaux (Minerve, équipement vétérinaire, France). Le positionnement du centre du scintillateur à l'isocentre de l'irradiateur a été effectué grâce à un CBCT.

4.3.1 Sensibilité et précision

Pour pouvoir être utilisé dans différentes conditions d'irradiations, DosiRat doit avoir une sensibilité de mesure suffisante. La répétabilité des mesures est également cruciale et définit la précision du détecteur. Avant de présenter ces propriétés, la méthode de mesure de charge avec DosiRat est détaillée ici.

4.3.1.1 Mesure de charge

La charge totale mesurée par DosiRat lors d'une irradiation a été obtenue en intégrant la charge avec une fréquence d'échantillonnage de 10 Hz, soit un point de mesure toutes les 0,1 secondes. Ce paramètre d'acquisition a permis de maximiser le signal sur bruit tout en conservant une fréquence de lecture suffisante, pour une irradiation en champ statique. Nous verrons dans le chapitre 5 que cette fréquence d'échantillonnage doit être réduite pour des mesures de dose dans une cible mobile.

La figure 4.3.1 montre le profil de charge obtenu pour la fréquence d'échantillonnage de 10 Hz, en irradiant DosiRat avec la qualité de faisceau d'irradiation (225 kV, 13 mA, filtration cuivre) pendant 40 secondes. Un temps d'acquisition sans faisceau d'environ 10 secondes avant et après irradiation a permis de soustraire le piédestal du signal.

Comme montré au chapitre 3, il existe un temps de montée et de stabilisation de la tension et du courant du tube à rayons X de l'irradiateur. Ainsi, les paramètres programmés au pupitre atteignent leur valeur nominale au bout de quelques secondes. Ce temps de stabilisation est visible sur la figure 4.3.1. Pour effectuer des mesures excluant cette phase de stabilisation, la charge a été intégrée 5 secondes après le déclenchement du faisceau d'irradiation. La charge cumulée Q_S pendant le temps d'intégration t_{int} en secondes, a été calculée avec :

$$Q_S(t_{int}) = \sum_{i=0}^n S(i) \quad (4.3.1)$$

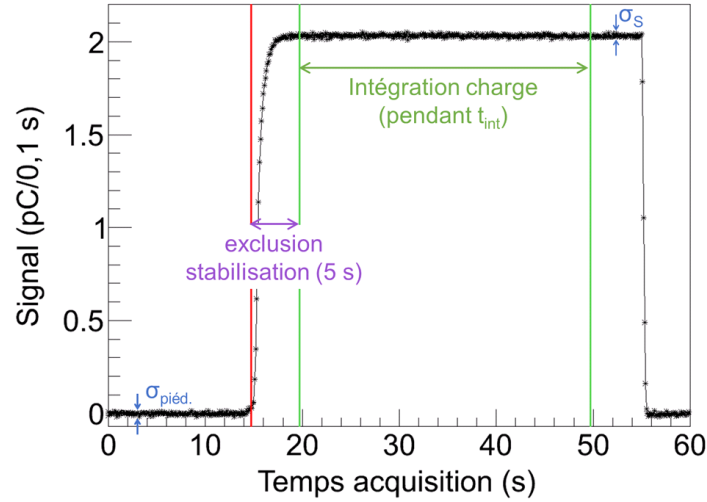


Figure 4.3.1 : Mesure de la charge intégrée pendant t_{int} (ici 30 secondes) avec omission des 5 premières secondes de faisceau.

où $S(i)$ est la charge par point de mesure en pC/0,1 s et $n = 10 \times t_{int}$ le nombre de points à cumuler pour intégrer pendant un temps t_{int} en secondes, compte tenu du temps d'intégration de l'électromètre (100 ms). Par exemple, pour obtenir la charge totale sur 30 secondes de faisceau, la charge est cumulée sur $n = 10 \times 30$ soit 300 points de mesure. L'incertitude sur la charge Q_S est calculée avec :

$$\sigma_{Q_S} = n \times \sqrt{\sigma_S^2 + \sigma_{piéd.}^2} \quad (4.3.2)$$

avec, comme représenté sur la figure 4.3.1, σ_S l'écart type des n points de mesure de charge et $\sigma_{piéd.}$ l'écart type sur la valeur moyenne du piédestal calculé sans la présence du faisceau.

Sauf mention contraire, les mesures de caractérisation ont été faites avec un temps d'irradiation de 40 secondes et une durée d'intégration de la charge de 30 secondes, excluant 5 secondes de temps de stabilisation du faisceau.

Temps de montée de l'irradiation Les mesures effectuées avec DosiRat lors des irradiations ont permis d'expliquer le temps de montée mesuré au chapitre 3 (§ 3.2.2), avec la chambre d'ionisation.

À l'exemple des mesures faites avec la chambre d'ionisation, plusieurs fichiers d'irradiation ont été créés avec des durées de traitement allant de 10 à 180 secondes pour deux débits de dose (225 kV à 13 mA et 1,3 mA). La charge totale des irradiations a été mesurée avec DosiRat dans l'air à l'isocentre. Comme le montre la figure 4.3.2, les courbe des charges en fonction de la durée d'irradiation planifiée sont comparables avec celles mesurées avec la chambre d'ionisation. Leur ajustement linéaire a fourni un temps de montée de 2,1 secondes à 13 mA et 1,6 secondes à 1,3 mA, en accord avec les mesures précédentes.

Les profils temporels des irradiations mesurés par DosiRat (figure 4.3.3) ont par ailleurs permis d'identifier les deux sources à l'origine de ce temps de montée. En effet, ils ont

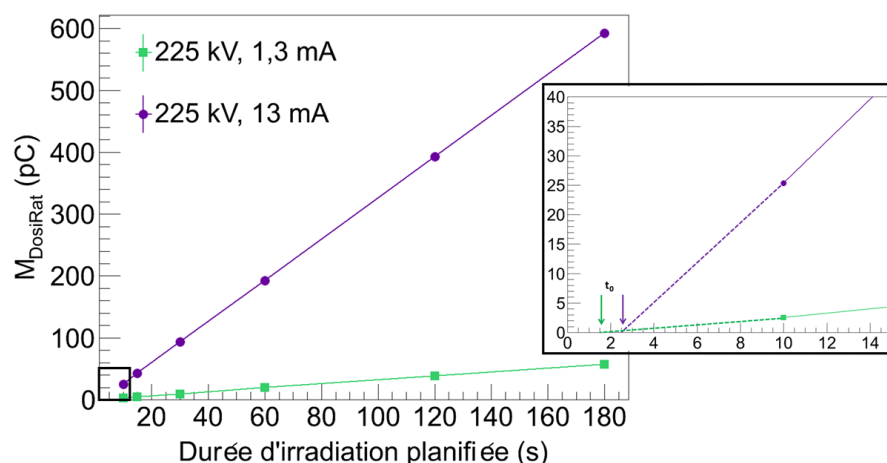


Figure 4.3.2 : Mesure de DosiRat $M_{DosiRat}$ en fonction de la durée d'irradiation planifiée et calcul du temps de montée correspondant.

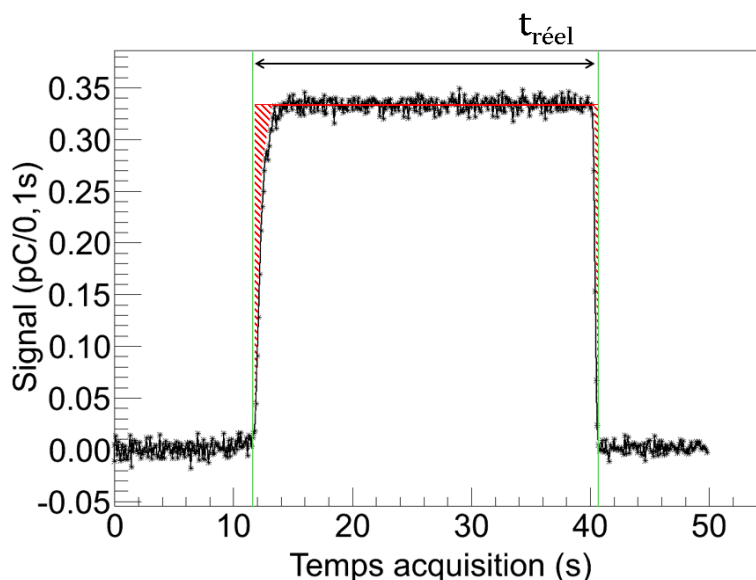


Figure 4.3.3 : Signal perdu par le temps de montée et de descente du tube à rayons X. Mesure avec la fibre de 2 mm.

permis de mesurer un écart systématique entre le temps planifié et réellement délivré de $-1,2 \pm 0,2$ secondes. Ce temps est qualifié de temps de déclenchement de l'irradiateur. Le temps de montée total est donc composé de ce temps de déclenchement et du temps de montée réel, correspondant à la stabilisation des paramètres du faisceau (tension, courant), en rouge sur la figure 4.3.3. Ce dernier est d'environ 1,1 secondes à 13 mA et est négligeable à 1,3 mA (0,15 secondes).

Dans le reste de ce chapitre, les mesures de doses ont été effectuées une fois le faisceau stable pour s'affranchir du sous-dosage en début d'irradiation. En revanche, ce temps de montée est inévitable pour des mesures de doses effectuées lors d'un traitement et sera déterminant pour la dosimétrie *in vivo* présentée au chapitre 5.

4.3.1.2 Sensibilité dans l'air

Pour évaluer la sensibilité de DosiRat aux trois qualités de faisceau, la charge totale $M_{DosiRat}$ (pC) a été mesurée dans l'air, à l'isocentre de l'irradiateur, avec le collimateur $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Le kerma dans l'air (K_{air}), référence dosimétrique des faisceaux du X-Rad 225Cx, a été mesuré avec les chambres d'ionisation dans les mêmes conditions, ce qui a permis d'exprimer la sensibilité de DosiRat dans l'air $\frac{M_{DosiRat}}{K_{air}}$ en pC/Gy. Les résultats sont présentés dans le tableau 4.3.1.

Table 4.3.1 : Sensibilité de DosiRat dans l'air pour différentes qualités de faisceau.

Qualité de faisceau	225 kV 13 mA 0,3 mm Cu	100 kV 0,7 mA 2 mm Al	40 kV 7 mA 2 mm Al
$\frac{M_{DosiRat}}{K_{air}}$ (pC/Gy)	$150,4 \pm 3,5$	$86,5 \pm 5,4$	$66,7 \pm 4,2$

Quelle que soit la qualité de faisceau la sensibilité de DosiRat est élevée. Par ailleurs, elle n'est pas constante avec l'énergie du faisceau et varie de plus d'un facteur deux entre 225 et 40 kV. Cette variation est attendue, comme présenté dans le chapitre 2 et provient de la différences de sections efficaces d'interaction des photons dans le polystyrène qui constitue la fibre, et l'air qui constitue le milieu de référence dosimétrique. Ce phénomène n'est pas propre au scintillateur mais est observé pour tout dosimètre dont le matériau diffère de celui de l'étalonnage en dose (air ou eau en radiothérapie). La dépendance en énergie sera étudiée en détail plus loin dans ce même chapitre.

4.3.1.3 Précision

Il est crucial que la mesure de DosiRat soit répétable pour assurer des mesures fiables lors de son utilisation comme dosimètre préclinique. Pour garantir, par exemple, la précision des mesures de contrôle qualité. Pour ce faire, des mesures de répétabilité ont été effectuées aux trois qualités de faisceaux décrites précédemment. La précision a également été évaluée pour des conditions d'irradiation et d'imagerie à plus bas et plus haut débit de dose, en modifiant le courant du tube. Les débits de kerma dans l'air des faisceaux sont répertoriés dans le tableau 4.3.2.

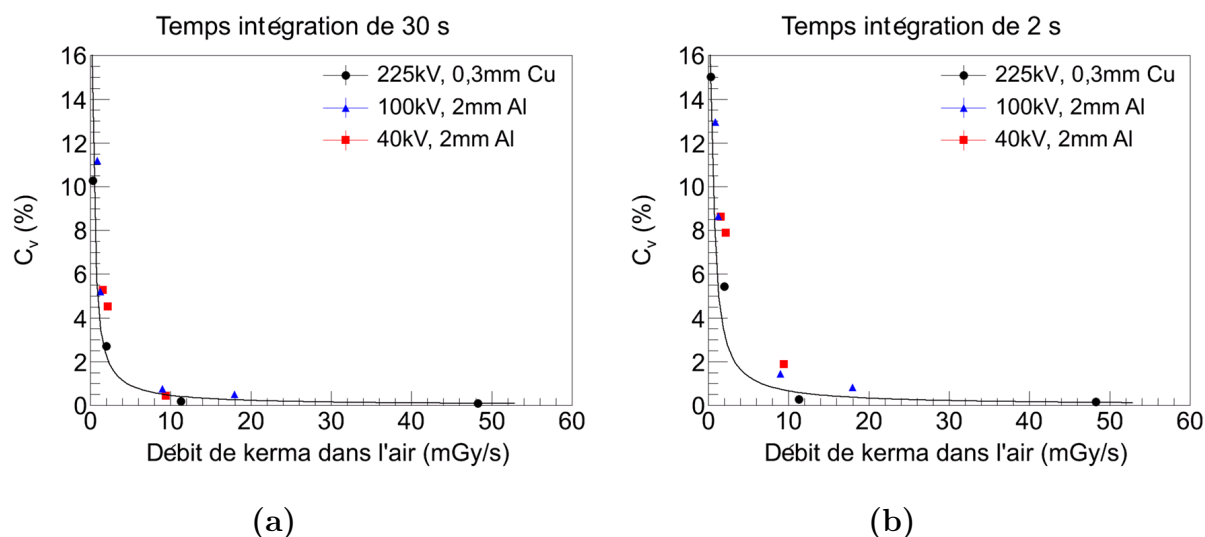
Avec ces différents débits, la précision pour des irradiations longues (30 secondes) et courtes (2 secondes) ont été évaluées. Pour chaque paramètre de tension et courant du tableau 4.3.2, 10 mesures de charge consécutives ont été effectuées, pour lesquelles la moyenne ($\bar{x}$) et l'écart type (σ_x) ont été calculés. Le coefficient de variation C_v est alors exprimé comme l'écart type relatif à la moyenne.

La figure 4.3.4 présente les coefficients de variation mesurés, en fonction du débit de kerma dans l'air pour les durées d'intégration longues et courtes. Quelle que soit la durée d'intégration, la précision de mesure avec DosiRat est dégradée lorsque le débit de kerma diminue et est inversement proportionnelle à ce débit comme le montrent les ajustements des données (courbes noires sur la figure 4.3.4).

Pour des débits faibles (inférieurs à 1 mGy s^{-1}), qui correspondent aux acquisitions d'imagerie à faible dose, la répétabilité est de moins bonne qualité ($C_v = 11 \%$). En revanche, la

Table 4.3.2 : Débit de kerma dans l'air en mGy s^{-1} délivrés par l'irradiateur pour différentes combinaisons de tension de tube et de courant.

Courant (mA)	Tension tube (kV)		
	40	100	225
0,1	0,03	0,19	0,33
0,3	0,09	0,53	1,00
0,5	0,15	0,88	2,00
0,7	0,22	1,25	2,67
1	0,32	1,79	3,67
5	1,58	8,98	11,3
7	2,21	12,6	18,7
10	3,16	17,9	-
13	-	-	48,3
20	6,31	35,9	> puissance max.
30	9,44	53,7	> puissance max.

**Figure 4.3.4 :** Coefficient de variation pour 10 mesures successives en fonction du débit de kerma dans l'air pour un temps d'intégration de la charge de 30 s (a) et de 2 s (b). Les courbes noires représentent un ajustement des données avec une fonction inversement proportionnelle au débit de kerma.

précision de mesure est excellente pour des débits de dose élevés. Elle est notamment optimale pour la qualité de faisceau d'irradiation animale ($C_v = 0,2 \%$, débit de kerma supérieur à 18 mGy s^{-1}). Le temps d'intégration plus court de 2 secondes affecte par ailleurs la précision atteignable par DosiRat. Le coefficient de variation est globalement dégradé de 4 % par rapport à celui obtenu pour 30 secondes d'intégration. Cependant, une précision satisfaisante est obtenue pour les débits de kerma élevés, pour le faisceau d'irradiation.

En conclusion, DosiRat présente une très bonne précision en condition d'irradiation, quelle que soit la durée d'exposition (supérieure à 1 secondes). Dans le cas d'un contrôle qualité ou de la vérification d'un plan de traitement, cela permet de garantir une faible incertitude

provenant de la mesure de dose avec DosiRat sur l'incertitude globale de la dose délivrée aux animaux. En ce qui concerne la dosimétrie en imagerie, la précision est plus limitée avec un seuil de détection au dessus de $0,3 \text{ mGy s}^{-1}$. Ces conclusions sont en accord avec celles de Boivin *et al* [126] concernant la gamme de débit de dose d'utilisation d'un dosimètre par fibre scintillante utilisant une diode PIN comme photodétecteur.

4.3.2 Lumière parasite

Une fois la sensibilité mesurée, la proportion de lumière parasite présente dans ce signal doit être évaluée. Comme présenté précédemment, la principale source de ce bruit aux énergies du préclinique est la fluorescence, comme souligné par Therriault-Proulx *et al* [80]. Il est néanmoins nécessaire d'évaluer l'impact de la fluorescence sur les mesures avec DosiRat. Pour cela, sa contribution au signal total doit être isolée. En effet, la sensibilité dans l'air présentée précédemment dans le tableau 4.3.1 contient aussi bien la lumière de scintillation que la lumière parasite.

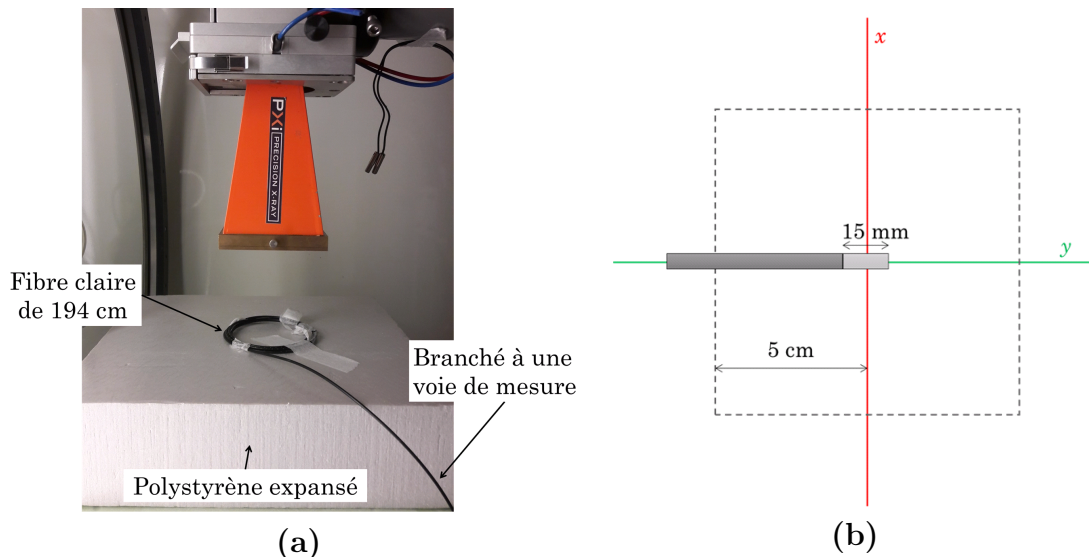


Figure 4.3.5 : (a) Mesure de la lumière parasite. La fibre claire de PMMA enroulée est à l'isocentre sur du polystyrène expansé pour simuler une irradiation dans l'air. (b) Sonde de DosiRat composée d'une fibre scintillante de 15 mm irradiée dans un champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$, vue de haut.

Pour isoler la fluorescence, une sonde de fibre claire a été fabriquée et irradiée de la même manière que la sonde DosiRat. L'intensité de la fluorescence étant faible, il a été nécessaire de la maximiser. Ainsi la fibre claire mesurait 194 cm et a été enroulée pour être contenue dans un champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$ à l'isocentre, comme le montre la figure 4.3.5 (a). Après irradiation par les différentes qualités de faisceau, un signal en pC/Gy/cm de fibre irradiée a été obtenu.

Pour comparer cette contribution au signal de DosiRat dans des conditions où la fluorescence est maximale, l'intensité de la fluorescence a été rapportée en pC/Gy pour une longueur de fibre irradiée de 5,75 cm, correspondant à la portion de fibre d'une sonde de DosiRat exposée dans un champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$ (figure 4.3.5 (b)). Le tableau 4.3.3 rappelle la sensibilité de DosiRat en pC/Gy mesurée dans l'air et renseigne l'intensité de la fluorescence et sa contribution au signal total.

Table 4.3.3 : Sensibilité de DosiRat et intensité de la lumière parasite dans l'air en pC Gy^{-1} ainsi que sa contribution au signal, pour 5,75 cm de fibre irradiée.

Qualité de faisceau	225 kV 13 mA 0,3 mm Cu	100 kV 0,7 mA 2 mm Al	40 kV 7 mA 2 mm Al
$\frac{M_{DosiRat}}{K_{air}}$ (pC/Gy)	$150,4 \pm 3,5$	$86,5 \pm 5,4$	$66,7 \pm 4,2$
Lumière parasite (pC/Gy)	$0,14 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$
Contribution de la lumière parasite à la sensibilité de DosiRat (%)	0,10	0,10	0,13

Cette contribution est négligeable car inférieure à 0,15 % du signal total. Soulignons que cette contribution est proportionnelle à la longueur de fibre irradiée et elle diminuera avec la taille de champ. Ainsi, aux énergies et aux tailles de champs du préclinique, la lumière parasite, due principalement à la fluorescence, n'a pas besoin d'être prise en compte ni corrigée.

4.3.3 Stabilité

DosiRat est destiné à effectuer des mesures de dose, comme par exemple, le contrôle journalier du débit de référence de l'irradiateur, ou encore des mesures *in vivo* où l'objectif est de détecter des erreurs relatives à la délivrance du faisceau ou des erreurs de planification. Pour garantir la précision de ces contrôles et la stabilité du dosimètre dans le temps, DosiRat doit présenter une bonne reproductibilité de mesure. En effet, des mesures effectuées à différents moments doivent être comparables d'un jour sur l'autre ou d'un mois sur l'autre. Ainsi, la reproductibilité a été évaluée en effectuant pendant 10 jours, une mesure journalière de sensibilité au kerma dans l'air ($M_{DosiRat}/K_{air}$) pour la qualité de faisceau de référence soit 225 kV, 13 mA, filtration 0,3 mm Cu. La normalisation de la charge par le kerma dans l'air permet de s'affranchir de variations du faisceau. La moyenne et l'écart type sur l'ensemble des mesures a été calculée.

Les sensibilités journalières, normalisées à la mesure du premier jour de l'étude sont représentées sur la figure 4.3.6 et présentent un écart type relatif de 0,65 %. De plus, une variation relative maximale de $\pm 1,2$ % a été observée. Cette variation est due à la variation de charge mesurée par DosiRat qui peut provenir de légers décalages dans les couplages optiques au niveau des connecteurs ST notamment (interface sonde/guide de lumière, interface guide de lumière/photodiode).

Ces résultats démontrent la capacité de DosiRat à fournir des mesures stables et fiables, à court terme. La dose cumulée sur les 10 jours est d'environ 15 Gy (débit de kerma dans l'air de 2,92 Gy/min à l'isocentre dans les conditions d'irradiations). Cependant, à des niveaux d'exposition plus élevés, les scintillateurs plastiques sont connus pour subir une baisse de sensibilité, due aux radiations. Pour une dose cumulée de 10^4 Gy, Beddar *et al* [69] obtiennent une baisse de signal de 2,8 % pour un scintillateur plastique constitué de polystyrène. Carrasco *et al* [121] ont aussi observé cette perte de rendement lumineux pour le scintillateur commercial W1 de Exradin exposé au même niveau de dose et ont aussi observé jusqu'à 8 % de perte supplémentaire pour une exposition à $1,25 \times 10^5$ Gy.

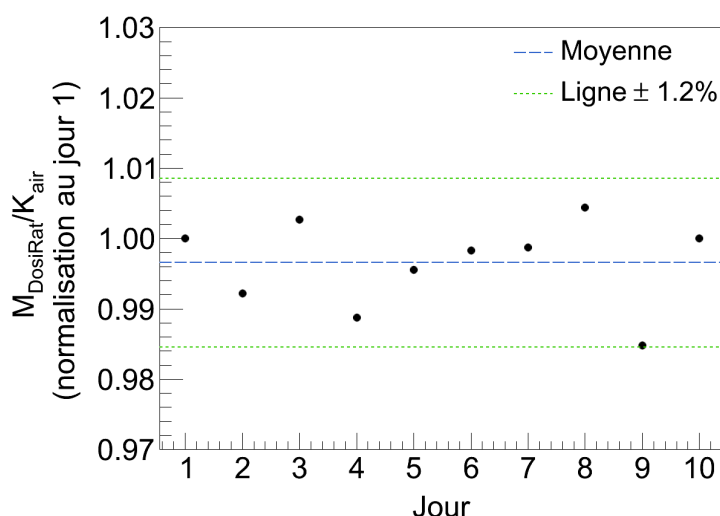


Figure 4.3.6 : Mesures journalières de DosiRat par kerma dans l'air, pour une exposition à 225 kV, 13 mA, filtration 0,3 mm Cu.

Les niveaux de doses de la radiothérapie préclinique sont bien en deçà du kilogray. Cependant, à titre d'exemple, si DosiRat est utilisé tous les jours et subit une dose cumulée de 29 Gy (une dizaine d'irradiation dans l'air), la baisse de sensibilité attendue est de 2,8 % au bout de 10 mois. Ainsi, pour assurer des mesures précises et constantes à long terme, un contrôle périodique de la sensibilité peut être mis en place afin d'évaluer ou non le besoin d'un ré-étalonnage.

4.3.4 Linéarité avec le kerma et le débit de kerma

L'étude de reproductibilité montre que DosiRat offre des mesures linéaires avec le kerma dans l'air, pour une dose par fraction égale dans le temps. Il est important de vérifier la linéarité de la mesure de charge pour des doses par fraction variables, représentatives des traitements délivrés en radiothérapie. Ainsi la linéarité a été étudiée avec le faisceau d'irradiation pour des doses allant de 50 mGy à 10 Gy/fraction, et avec les faisceaux d'imagerie pour des doses allant de 6 mGy à 137 mGy/fraction.

DosiRat et les chambres d'ionisation PTW 30013 et PTW 23342 ont été irradiées avec les trois qualités de faisceaux. Pour chacune d'elle, la tension du tube et le courant sont restés constants mais la durée d'intégration de la charge/dose a varié de 1 à 120 secondes. Cette durée exclut le temps de stabilisation en tension et courant de l'irradiateur. La figure 4.3.7 montre les courbes de réponses obtenues en fonction du kerma dans l'air, pour la qualité de faisceau d'irradiation animale d'une part (a) et celles d'imagerie d'autre part (b). Un ajustement linéaire a été effectué sur chaque courbe. Les coefficients de détermination R^2 obtenus sont d'au moins 0,998. Ces résultats montrent une excellente linéarité de réponse de DosiRat pour un intervalle de dose allant de 6 mGy à 10 Gy ce qui correspond aux niveaux de dose par fraction utilisés aussi bien en radiothérapie préclinique qu'en radiothérapie clinique.

La linéarité avec le débit de kerma dans l'air a également dû être vérifiée pour garantir

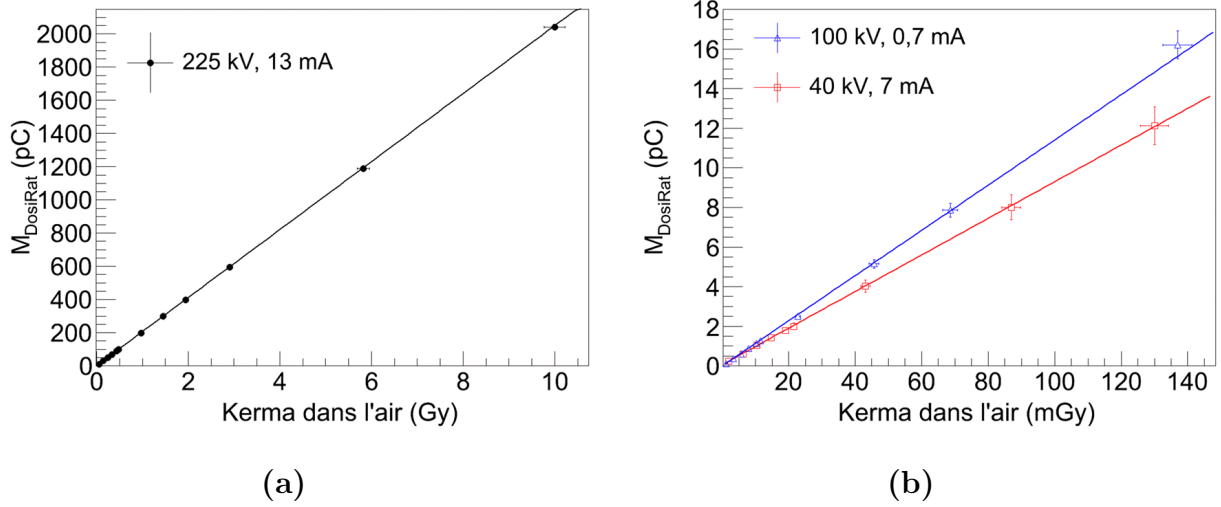


Figure 4.3.7 : (a) : Charge mesurée par DosiRat ($M_{DosiRat}$) en fonction du kerma dans l'air pour la qualité de faisceau d'irradiation animale. (b) Charge mesurée par DosiRat ($M_{DosiRat}$) en fonction du kerma dans l'air pour les qualités de faisceau d'imagerie.

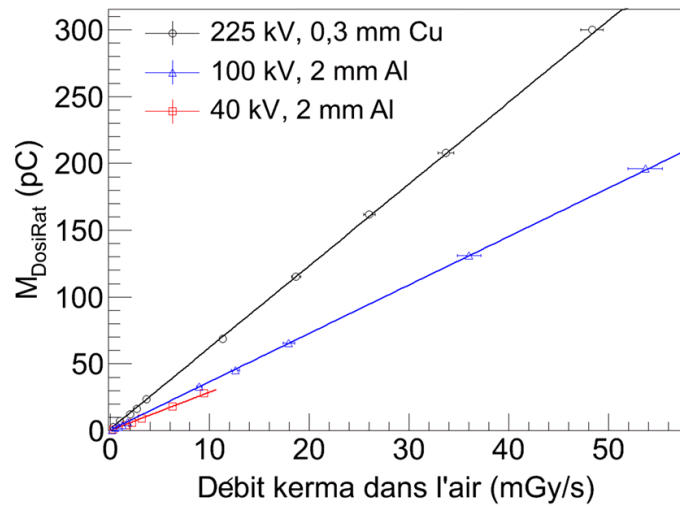


Figure 4.3.8 : Charge mesurée par DosiRat ($M_{DosiRat}$) en fonction du débit de kerma dans l'air pour un temps d'intégration constant (30 secondes).

une continuité de la sensibilité pour des irradiations à différents débits, que ce soit pour les qualités de faisceau d'imagerie ou de traitement. Pour l'ensemble des débits de kerma présentés dans le tableau 4.3.2, obtenus en variant le courant du tube (de 0,1 mA à 30 mA), une mesure de charge intégrée sur une durée constante (30 secondes) a été effectuée avec DosiRat. La charge mesurée par DosiRat (en pC (30 s)⁻¹) en fonction du débit de kerma dans l'air est représentée sur la figure 4.3.8. Un ajustement linéaire de chacune des courbes montre des coefficients de détermination d'au moins 0,997. La réponse de DosiRat avec le débit de dose est donc parfaitement linéaire, pour des débits allant de 0,3 à 53,7 mGy s⁻¹. En dessous de 0,3 mGy s⁻¹, le débit de dose est trop faible pour être mesuré par DosiRat.

Ce débit seuil est atteint à 1 mA pour la tension de 40 kV, 0,3 mA pour la tension de 100 kV et 0,1 mA, le courant minimum programmable, pour la tension de 225 kV.

4.3.5 Dépendance angulaire

Lors de mesures dans l'air ou sur fantôme, la position du détecteur, dont l'axe est perpendiculaire au faisceau, est généralement vérifiée à l'aide d'un CBCT. À l'inverse, lors de la dosimétrie *in vivo*, l'orientation du dosimètre vis à vis de l'incidence du faisceau n'est pas maîtrisée et dépend notamment de la position du point d'entrée du faisceau et de l'anatomie du petit animal. Il est important de vérifier que cela n'a pas d'impact sur la mesure de DosiRat en étudiant sa dépendance angulaire.

Des mesures dans l'air à l'isocentre ont été effectuées avec la fibre scintillante mesurant 2 mm de long, en incidence azimutale, là où la dépendance angulaire est susceptible d'être maximale. La figure 4.3.9 (a) représente la géométrie d'irradiation. La fibre scintillante est parallèle au faisceau pour une irradiation à 90° . À 0° et 180° le faisceau est perpendiculaire à l'axe de la fibre, en revanche à 270° il est en arrière du guide de lumière. Cette dernière mesure n'a pas pu être réalisée, le support maintenant la fibre dans l'air ne permettant pas de placer la tête collimatée à cette position. Les irradiations, de 30 secondes à 225 kV, 13 mA, filtration Cu, collimateur $4 \times 4 \text{ cm}^2$ ont été effectuées tous les 20° , sur une demie révolution du bras : de 0 à 180° .

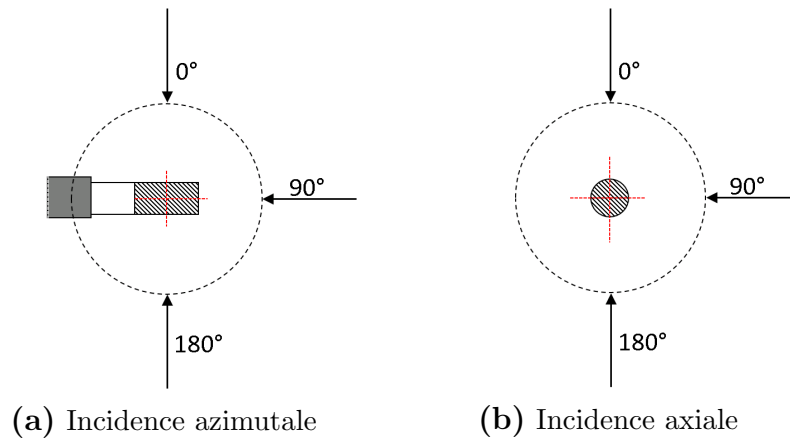


Figure 4.3.9 : Incidences du faisceau d'irradiation pour l'étude de la dépendance angulaire de DosiRat. Le scintillateur est représenté en rayures grises et la croix rouge matérialise l'isocentre.

La courbe bleue de la figure 4.3.10 représente les mesures en incidence azimutale où chaque mesure de charge a été normalisée à celle à 0° . La variation maximale de la charge mesurée par rapport à 0° est de -0,8 % sur une rotation de 180° , ce qui indique la faible dépendance avec l'angle d'incidence dans cette orientation. En effet, la dimension de la fibre étant petite devant son diamètre, l'épaisseur de fibre scintillante traversée par le faisceau varie peu avec l'angle. Les mesures entre 180° et 270° n'ayant pas pu être réalisées, un éventuel effet d'atténuation du guide optique sur la mesure n'a pu être observé. Dans cette configuration, plusieurs auteurs ont constaté une atténuation du faisceau dans le guide optique, générant des différences de mesure importantes [76] [138]. Lambert *et al* [125] annonce que la dépendance angulaire azimutale dépend notamment du ratio entre la longueur

et le diamètre de la fibre scintillante. Une fibre de faible ratio (2 :1 pour DosiRat) est donc favorisée.

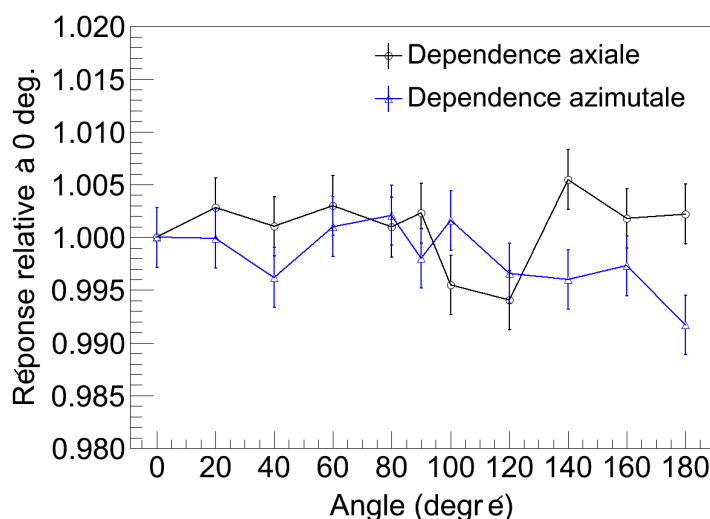


Figure 4.3.10 : Réponse angulaire de DosiRat pour des irradiations à incidences axiale et azimutale.

Afin d'évaluer si la dépendance angulaire azimutale est significative, des mesures en position axiale ont également été faites avec les mêmes paramètres d'irradiation et d'angle de faisceau que précédemment. Dans ces conditions le faisceau est perpendiculaire à l'axe de la fibre (figure 4.3.9 (b)) ainsi la dépendance attendue est nulle, compte tenu de la géométrie cylindrique du dosimètre. Les résultats sont présentés sur la figure 4.3.10, chaque mesure de charge a été normalisée à celle à 0° . Ils permettent de montrer que dans cette orientation, la réponse du dosimètre présente une dépendance angulaire négligeable, étant donné que toutes les mesures sont contenues dans $\pm 0,6\%$ de la valeur à l'angle 0° .

En conclusion, dans le cas de la fibre scintillante de 2 mm de long utilisée pour des conditions d'irradiation animales où le positionnement de la fibre vis à vis de l'axe du faisceau peut être délicat, l'influence de la dépendance angulaire attendue est faible, tant que l'angle d'irradiation n'est pas en arrière du guide optique. Ces conclusions sont favorables pour une utilisation de DosiRat pour la dosimétrie *in vivo*.

4.4 Dépendance en énergie

Les mesures de caractérisation dosimétriques de DosiRat ont donné de très bon résultats en terme de répétabilité, stabilité, et linéarité. Aucune lumière parasite significative n'a été mesurée provenant de la fluorescence dans les fibres. Ces très bonnes caractéristiques permettent de réaliser l'étude de la dépendance en énergie avec la certitude que la réponse du détecteur ne sera pas biaisée par tout autre phénomène.

Une dépendance importante de la sensibilité de DosiRat au kerma dans l'air a déjà été soulevée dans ce chapitre. Elle provient de la différence d'interactions des photons entre l'air et le polystyrène, qui varie avec l'énergie. Cela constitue un premier aspect de la dépendance

en énergie des dosimètres à scintillateur plastique, lorsqu'ils sont étalonnés par rapport aux références dosimétriques de la radiothérapie que sont le kerma dans l'air ou la dose dans l'eau. Cet aspect sera détaillé dans ce chapitre et traité également dans le chapitre 5.

Par ailleurs, les scintillateurs plastiques sont connus pour avoir un rendement lumineux non linéaire avec l'énergie en dessous de 100 keV, attribuable au quenching [11]. Cette dépendance en énergie est propre au processus de scintillation et constitue un deuxième aspect de la dépendance en énergie en dosimétrie par scintillateur plastique. Pour l'étudier, il faut exprimer la sensibilité dite intrinsèque de DosiRat. Après son étude en fonction de l'énergie, nos résultats ont été comparés au modèle semi-empirique de Birks [11], présenté au début de ce chapitre, qui décrit le phénomène de non linéarité de réponse des scintillateurs.

4.4.1 Sensibilité intrinsèque de DosiRat

Problématique Étudier la dépendance en énergie consiste à vérifier que la quantité de scintillation produite est proportionnelle à la dose absorbée dans le volume du scintillateur, quelle que soit l'énergie des rayonnements incidents. La mesure de DosiRat (pC) peut se réécrire de la façon suivante :

$$M_{DosiRat} = \varepsilon_{polys} \times D_{polys} \quad (4.4.1)$$

où ε_{polys} (pC/Gy) est la sensibilité intrinsèque du scintillateur et D_{polys} (Gy) la dose déposée dans celui-ci. Sans dépendance en énergie, ε_{polys} serait constant, et la mesure toujours proportionnelle à la dose quelle que soit l'énergie, quelle que soit la qualité de faisceau. L'objectif a été de déterminer la variation de ε_{polys} avec l'énergie.

D_{polys} ne peut être mesuré directement. En revanche, le kerma dans l'air est mesurable avec nos chambres d'ionisation étalonnées. Ainsi pour une qualité de faisceau Q , la sensibilité intrinsèque est réécrite :

$$\varepsilon_{polys}(Q) = \frac{M_{DosiRat}}{K_{air} \times \frac{D_{polys}}{K_{air}}}(Q) = \frac{M_{DosiRat}}{K_{air} \times FC}(Q) \quad (4.4.2)$$

où $\frac{M_{DosiRat}}{K_{air}}$ est la sensibilité de DosiRat au kerma dans l'air, comme étudié en début de ce chapitre. Le facteur correctif $FC(Q) = \frac{D_{polys}}{K_{air}}(Q)$ permet le passage du kerma dans l'air à la dose dans le polystyrène et dépend de l'énergie. D'après Attix [44] et la théorie des cavités aux énergies du kilovolt, ce facteur correctif s'exprime comme le rapport des coefficients d'absorption massique entre ces deux milieux :

$$FC(Q) = \left[\frac{\mu_{en}}{\rho} \right]_{air}^{polys}(Q) \quad (4.4.3)$$

Ainsi, l'étude de la dépendance en énergie consiste à déterminer ces facteurs correctifs pour les différentes qualités de faisceaux du X-Rad 225Cx, puis à les utiliser pour convertir le kerma dans l'air en dose dans le polystyrène afin d'exprimer la sensibilité intrinsèque de DosiRat.

Facteurs correctifs Idéalement, la dépendance en énergie de DosiRat pourrait être étudiée en l'irradiant avec des faisceaux monoénergétiques. Les faisceaux délivrés par le X-Rad 225Cx sont cependant polyénergétiques mais couvrent néanmoins une large gamme d'énergie, comme nous l'avons vu dans le chapitre 3. Le facteur correctif associé à une qualité de faisceau intègre les coefficients d'atténuation massiques sur l'ensemble du spectre en énergie :

$$FC(Q) = \left[\frac{\mu_{en}}{\rho} \right]_{air}^{polys} (Q) = \frac{\int_0^{h\nu_{max}} \Phi(h\nu) \times h\nu \times \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{h\nu, polys} dh\nu}{\int_0^{h\nu_{max}} \Phi(h\nu) \times h\nu \times \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{h\nu, air} dh\nu} \quad (4.4.4)$$

où $\Phi(h\nu)$ est le spectre de fluence, $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{h\nu, polys}$ et $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{h\nu, air}$ sont respectivement les coefficients d'absorption massique de photons mono-énergétiques dans le polystyrène et l'air, issus de la base de données en ligne NIST [39]. La simulation des spectres en énergie présentés dans le chapitre 3 renseigne $\Phi(h\nu)$ pour chaque qualité de faisceau. Ainsi, les $FC(Q)$ ont été calculés pour 20 qualités de faisceaux différentes, obtenues par des combinaisons de tension et filtration additionnelles présentées dans le tableau 4.4.1 avec leurs énergies moyennes. La courbe des facteurs correctifs calculés est présentée sur la figure 4.4.1.

Table 4.4.1 : Qualités de faisceau utilisées pour étudier la réponse en énergie de DosiRat. Les énergies moyennes ont été obtenues par simulation Monte Carlo des spectres en énergies.

Filtration additionnelle	0,3 mm Cu	2 mm Al
Tension du tube (kV)	Énergie moyenne (keV)	
40	33,0	27,2
60	43,1	34,7
80	51,6	41,3
100	58,4	47,4
120	64,2	52,9
140	68,8	57,2
160	72,6	60,7
180	76,8	64,8
200	80,5	68,3
225	84,8	72,4

La variation des FC avec l'énergie exprime directement la différence de dépôt d'énergie entre le polystyrène et l'air. Elle est d'autant plus importante que l'énergie du faisceau est faible, du fait de l'effet photoélectrique non négligeable à ces énergies, qui dépend fortement du numéro atomique ($\propto Z^3$). Le numéro atomique effectif du polystyrène est de 5,74, tandis que ceux de l'air et de l'eau sont 7,77 et 7,51 respectivement [139]. Ces constatations déjà soulevées au chapitre 2 dans la théorie des cavités mettent en évidence la non équivalence du polystyrène à l'air et à l'eau, ce qui est problématique en dosimétrie à moyenne énergie. En effet, toute modification du spectre en énergie par rapport à celui des conditions d'étalonnage peut entraîner un sur- ou sous-dosage du dosimètre. Nous verrons dans le chapitre 5 l'impact de cette différence de matériau lorsque DosiRat est utilisé comme dosimètre étalonné en dose dans l'eau.

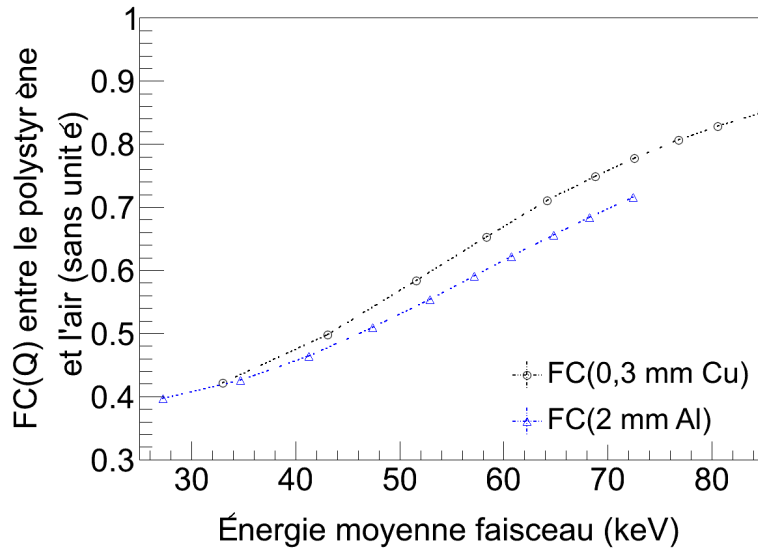


Figure 4.4.1 : Rapport des coefficients d'absorption massiques entre le polystyrène et l'air pour les faisceaux d'irradiation du X-Rad 225Cx, en fonction de leur énergie moyenne. La série avec le filtre en cuivre est en gris et celle avec le filtre en aluminium en bleu.

Mesures Pour obtenir $M_{DosiRat}$ en fonction de l'énergie, DosiRat a été irradié avec les 20 qualités de faisceau décrites dans le tableau 4.4.1. Les mesures ont été faites à l'isocentre du X-Rad 225Cx dans l'air avec un champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$. La charge a été intégrée sur 30 secondes pour des irradiations de 40 secondes, en excluant les 5 premières secondes de stabilisation du tube en tension et courant (§ 4.3.1.1). Compte tenu du débit de dose de chaque faisceau (supérieur à 8 mGy s^{-1}), la précision sur chaque mesure de charge est estimée à 1 % (§ 4.3.1.3).

Les kermas dans l'air correspondant à chaque faisceau ont été mesurés à l'aide des chambres d'ionisation PTW 23342 et PTW 30013 selon le protocole TG-61 décrit au chapitre 3. Ces mesures ont alors permis d'exprimer la sensibilité de DosiRat, par kerma dans l'air $\frac{M_{DosiRat}}{K_{air}} (Q)$. Sa variation en fonction de l'énergie du faisceau est représentée par les courbes pointillées de la figure 4.4.2.

En appliquant les $FC(Q)$ (équation (4.4.4)) au K_{air} nous avons alors obtenu la sensibilité intrinsèque de DosiRat ε_{polys} en fonction des différentes qualités de faisceaux. Cette courbe est représentée par les traits pleins sur la figure 4.4.2.

La sensibilité de DosiRat en kerma dans l'air manifeste une importante dépendance en énergie. À 27,2 keV elle est de 66,86 pC/Gy tandis qu'à 84,8 keV elle est doublée (150,4 pC/Gy). Ce comportement est attendu, suite à l'analyse des $FC(Q)$ qui expriment la même grandeur, par le calcul.

Après correction, ε_{polys} montre un écart type relatif nettement plus faible de 2,6 % sur toute la gamme d'énergie, pour une moyenne de 171,3 pC/Gy. Malgré cette faible dispersion, la courbe de sensibilité intrinsèque présente une allure particulière, qui s'explique par la présence de quenching, comme nous allons le démontrer à l'aide du modèle de Birks.

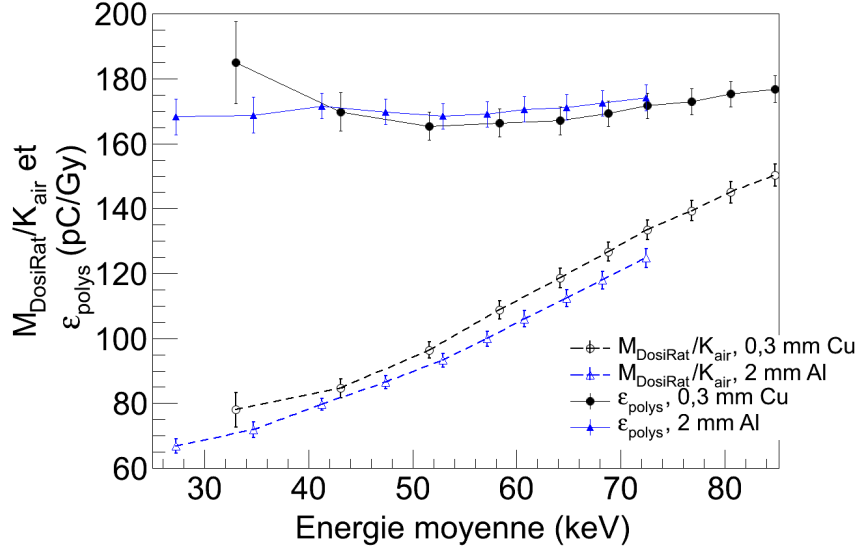


Figure 4.4.2 : Mesure de charge de DosiRat en pC/Gy en termes de kerma dans l'air ($M_{DosiRat}/K_{air}$) et de sensibilité intrinsèque (ε_{polys}), en fonction de l'énergie moyenne des faisceaux. La série avec le filtre en cuivre est en gris et celle avec le filtre en aluminium en bleu.

4.4.2 Interprétations à l'aide du modèle de Birks

Le modèle de Birks exprime la production de lumière due à l'interaction d'une particule chargée dans un scintillateur. Les faisceaux de photons irradiant DosiRat mettent en mouvement des électrons secondaires dans le scintillateur, provoquant l'émission de lumière. Afin de calculer la sensibilité de notre scintillateur suivant le modèle de Birks, la sensibilité à un électron sera calculée puis convoluée aux différents spectres d'électrons secondaires mis en mouvement par les faisceaux du X-Rad 225Cx dans DosiRat.

4.4.2.1 Sensibilité à un électron

Le modèle de Birks définit le rendement lumineux d'un scintillateur en fonction du dépôt d'énergie d'un électron. La lumière totale générée par l'interaction d'un électron d'énergie E déposant toute son énergie dans le scintillateur est alors obtenue en intégrant l'équation (4.1.1) sur le parcours de l'électron :

$$L(E) = \int_0^E \frac{S}{1 + kB \frac{dE}{dx}(E)} dE \quad (4.4.5)$$

où S est la sensibilité absolue (nombre de photons de scintillation par énergie déposée), kB est le facteur de quenching et $\frac{dE}{dx}(E)$ le pouvoir d'arrêt de l'électron d'énergie E .

La sensibilité à cet électron s'exprime alors :

$$S_{Birks}(E) = \frac{L(E)}{E} \quad (4.4.6)$$

soit la quantité de lumière totale émise $L(E)$ par énergie absorbée E . Deux paramètres sont importants dans le calcul de cette grandeur :

- les pouvoirs d'arrêt de l'électron $\frac{dE}{dx}$, qui augmentent lorsque l'électron perd de l'énergie. Ils sont accessibles dans des bases de données et dépendent du matériau.
- la borne inférieure de l'intégrale de l'équation (4.4.5). C'est l'énergie minimale de l'électron, appelée énergie de coupure E_{cp} , en dessous de laquelle nous considérons qu'il dépose toute son énergie dans le scintillateur. E_{cp} définit l'arrêt de production de scintillation et est lié à la base de données des pouvoirs d'arrêt.

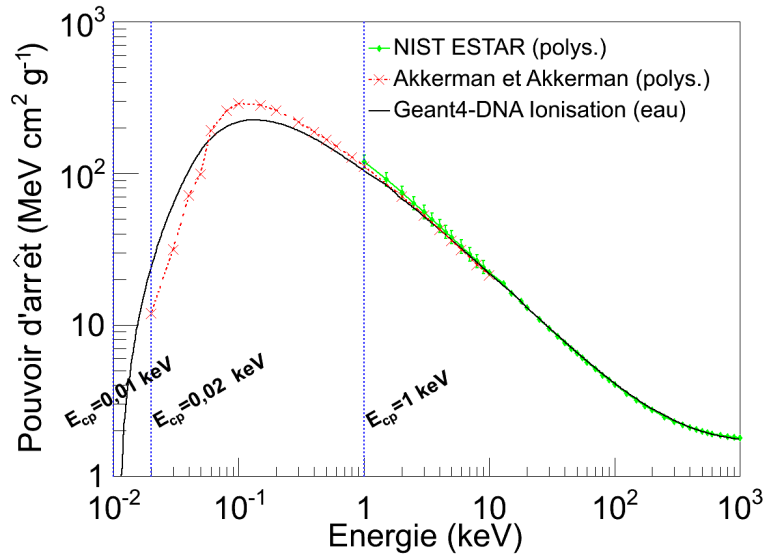


Figure 4.4.3 : Pouvoir d'arrêt des électrons dans le polystyrène (NIST ESTAR, Akkerman et Akkerman) et dans l'eau (Geant4-DNA) pour différentes énergie minimale E_{cp} .

Comme évoqué dans le chapitre 2, la formule de Bethe, exprimant le pouvoir d'arrêt des électrons dans un matériau, atteint les limites de sa validité pour des énergies autour de 0,6 keV (§ 2.2.2). La base de données NIST fournit des pouvoirs d'arrêt dans le polystyrène jusque 1 keV. Plusieurs auteurs ont développé des modèles pour modifier la formule de Bethe, basés entre autre sur des données expérimentales [140], [141], [38]. Les travaux de Akkerman et Akkerman [140] donnent les pouvoirs d'arrêt d'électrons jusque 0,02 keV dans le polystyrène. Leurs données sont complémentaires de celles de NIST en dessous de 10 keV. Pour leur implémentation dans l'outil de simulation Geant4-DNA, des pouvoirs d'arrêt des électrons dans l'eau jusque 0,01 keV sont proposés dans les travaux de Ziad Francis *et al* [141]. La figure 4.4.3 montre les pouvoirs d'arrêt issus des différentes bases de données citées.

En utilisant ces trois bases de données ainsi que leurs énergies de coupure respectives, $S_{Birks}(E)$ a été calculé itérativement pour des énergies d'électrons allant de 1 à 225 keV et pour des valeurs de kB de 1 à 30 mg MeV⁻¹ cm⁻².

La figure 4.4.4 représente $S_{Birks}(E)$ en fonction de l'énergie initiale de l'électron, pour différentes valeurs du paramètre de *quenching* kB , uniquement pour la base de données NIST ($E_{cp}=1$ keV). La sensibilité diminue avec l'énergie de l'électron du fait de l'augmentation

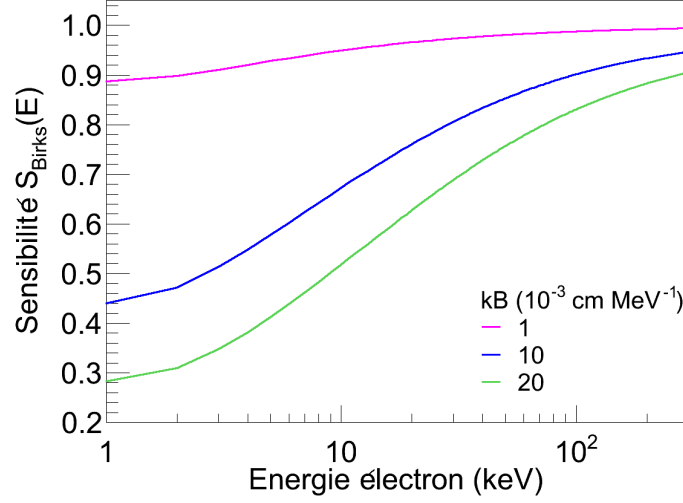


Figure 4.4.4 : Sensibilité à un électron selon l'intégration de la formule de Birks (équation (4.1.1)) en fonction de l'énergie initiale de l'électron pour différents paramètres de *quenching* kB . Base de données de pouvoirs d'arrêt, NIST ESTAR, $E_{cp}=1$ keV.

du pouvoir d'arrêt, ce qui affecte directement la production de scintillation. Cependant pour des valeurs élevées d'énergie initiale (faible pouvoir d'arrêt) la sensibilité tend vers S , la sensibilité absolue, fixée ici à 1. Par ailleurs, la sensibilité est constante pour un faible kB ($1 \text{ mg MeV}^{-1} \text{ cm}^{-2}$) tandis qu'elle varie de plus de 70 % pour un kB élevé ($30 \text{ mg MeV}^{-1} \text{ cm}^{-2}$).

4.4.2.2 Sensibilité à un spectre de photons

Pour obtenir la sensibilité à nos différentes qualités de faisceau, $S_{Birks}(E)$ a été intégrée sur le spectre des électrons secondaires mis en mouvement dans la fibre. La sensibilité à une qualité de faisceau est donc définie par :

$$S_{Birks}(Q) = \frac{\int_0^E \Phi(E) \times E \times S_{Birks}(E) dE}{\int_0^E \Phi(E) \times E dE} \quad (4.4.7)$$

où $\Phi(E)$ est la fluence des électrons secondaires d'énergie E mis en mouvement par le spectre de photons de la qualité de faisceau Q .

Les spectres d'électrons secondaires dans la fibre scintillante, nécessaires au calcul de $S_{Birks}(Q)$, ont été obtenus par simulations Monte Carlo à l'aide de GATE, avec la géométrie schématisée sur la figure 4.4.5. Les différents composants de la fibre scintillante ont été modélisés par un cylindre de polystyrène de $970 \mu\text{m}$ de diamètre et 15 mm de long, représentant le cœur. Ce cylindre est entouré d'un anneau en PMMA d'une épaisseur totale de $30 \mu\text{m}$.

Les spectres de photons de chaque qualité de faisceau du X-Rad 225 Cx, simulés dans le chapitre 3, ont été utilisés ici comme source. Cette source, plane carrée, est placée très proche du scintillateur, à $0,6 \text{ mm}$ au dessus de la gaine de PMMA. En effet, les spectres utilisés ont été simulés à l'isocentre, il convient donc de les régénérer ici au plus proche

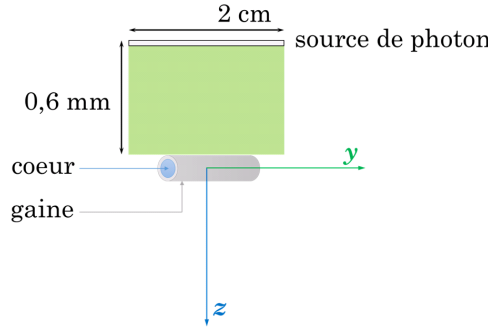


Figure 4.4.5 : Schéma de la simulation Monte Carlo pour la génération du spectre en énergie des électrons secondaires dans le coeur de la fibre scintillante, irradiée par un spectre de photons (illustré en vert) issu d'une source plane.

de l'isocentre. Ceci permet également de réduire le temps calcul. L'énergie de coupure des électrons a été fixée pour un déplacement limite de 1×10^{-3} mm dans le coeur, afin de simuler les électrons de basses énergies provenant des diffusions Compton. Pour chaque simulation, 2×10^9 photons ont été générés aléatoirement à partir de la source (environ 12 h de temps de calcul par spectre). Un spectre d'électrons secondaires $\Phi(E)$ a ainsi été obtenu pour chaque spectre de photon associé aux différentes qualités de faisceau du tableau 4.4.1. La figure 4.4.6 représente, pour 6 de ces qualités de faisceaux, les spectres des électrons secondaires dans la fibre, comparé au spectre de photon l'ayant généré. Les intensités ont été normalisées à l'aire sous chaque courbe dans un souci de visualisation. Ainsi, le ratio du nombre d'électrons par rapport au nombre de photons n'a pas de signification physique.

4.4.2.3 Ajustement du modèle aux données

La sensibilité calculée à l'aide du modèle de Birks peut alors être comparée à la sensibilité intrinsèque expérimentale de DosiRat. Cette comparaison permet d'une part de valider l'utilisation de ce modèle pour décrire le phénomène de scintillation en fonction du pouvoir d'arrêt, et d'autre part d'en déduire le paramètre de *quenching* associé à notre fibre BCF-12. Ainsi, à partir des spectres d'électrons et de $S_{Birks}(E)$, $S_{Birks}(Q)$ (équation (4.4.7)) a été calculé pour les différentes bases de données de pouvoirs d'arrêt et un kB allant de 1 à 30×10^{-3} cm MeV $^{-1}$ puis comparé à ε_{polys} . La valeur de kB optimale, représentative de la sensibilité expérimentale de DosiRat, a ensuite été déterminée par minimisation du χ^2 , défini par :

$$\chi^2 = \frac{1}{N_Q} \sum_{N_Q} \frac{(\varepsilon_{polys}(Q) - S_{Birks}(Q))^2}{\sigma^2} \quad (4.4.8)$$

où σ est l'incertitude expérimentale et N_Q le nombre de points expérimentaux, 20 qualités de faisceau dans notre cas.

L'évolution du χ^2 en fonction de la valeur du paramètre kB est représentée sur la figure 4.4.7 pour les différentes bases de données. kB est exprimé en mg MeV $^{-1}$ cm $^{-2}$ car multiplié par la densité du polystyrène (1,06).

Le tableau 4.4.2 présente les valeurs de χ^2_{min} et le kB optimal qui en découle pour chacune des bases de données et différentes énergies de coupure. De même, les courbes de sensibi-

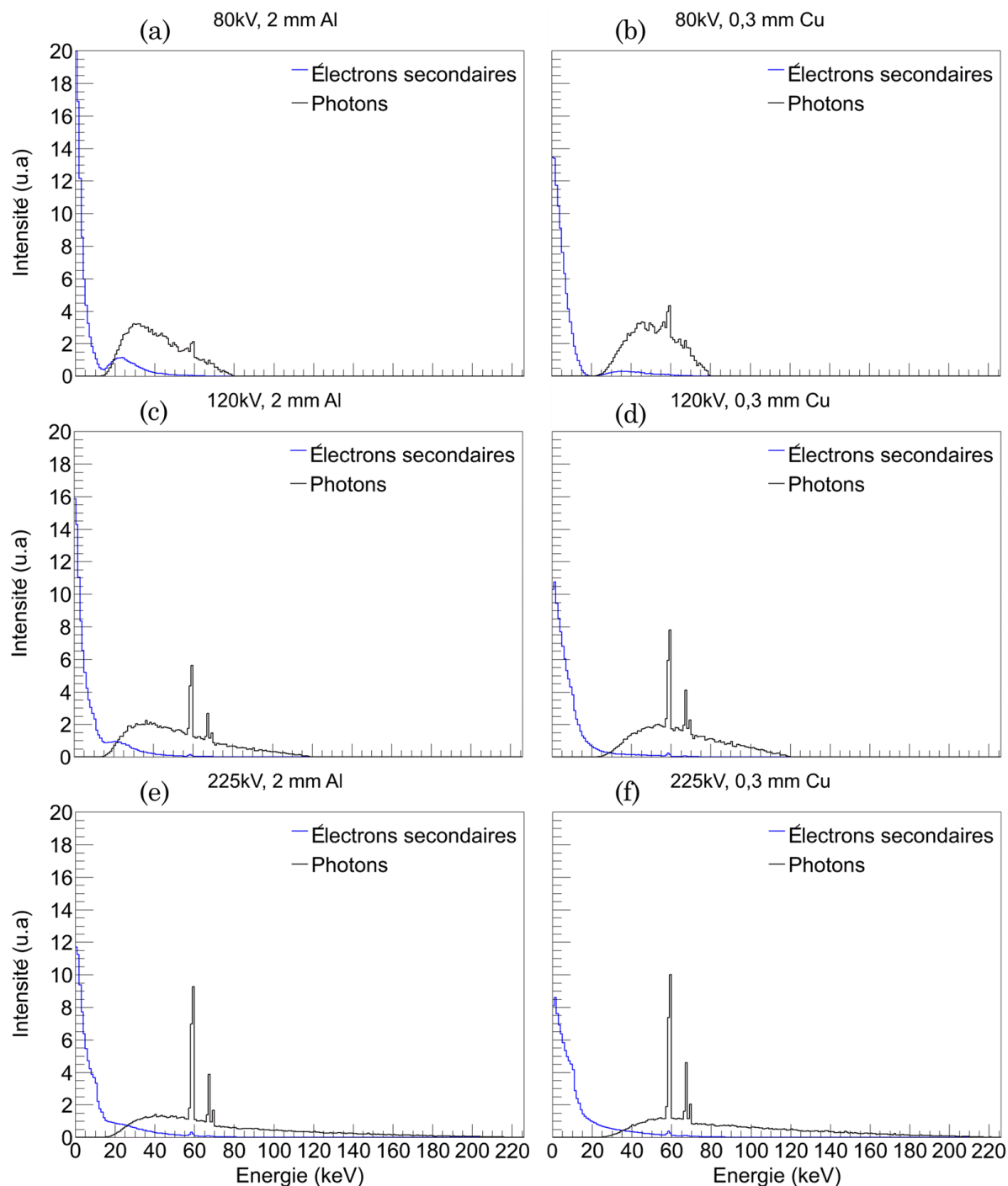


Figure 4.4.6 : (a)(c)(e) Spectres de photons et d'électrons secondaires dans la fibre scintillante pour les faisceaux de tension 80, 120 et 225 kV respectivement, filtrés avec 0,3 mm Cu. (b)(d)(f) Spectres de photons et d'électrons secondaires dans la fibre scintillante pour les faisceaux de tension 80, 120 et 225 kV respectivement, filtrés avec 2 mm Al.

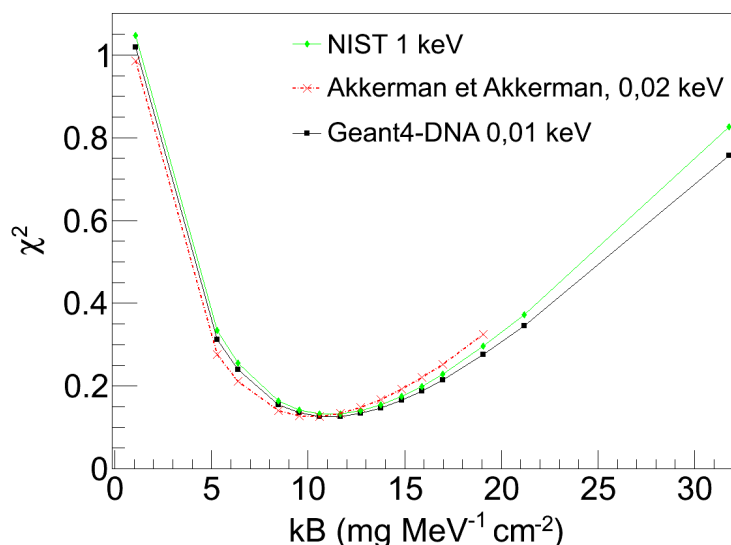


Figure 4.4.7 : Courbes de χ^2 (équation (4.4.8)) en fonction du paramètre kB , obtenues par le calcul de la sensibilité avec les bases de données de pouvoir d'arrêt de NIST, Akkerman et Akkerman et Geant4-DNA ainsi que différentes énergies de coupure de l'électron.

lité obtenues à l'aide du modèle de Birks sont représentées avec les courbes de sensibilités expérimentales sur la figure 4.4.8.

Table 4.4.2 : Paramètre de *quenching* kB minimisant le χ^2 entre la sensibilité calculée selon le modèle de Birks et la sensibilité de DosiRat, pour différentes bases de données et énergies de coupure impliquées dans les calculs.

Base de données	Énergie coupure E_{cp} (keV)	χ^2_{min}	kB (mg MeV ⁻¹ cm ⁻²)
NIST ESTAR	1	0,131	11,14
Akkerman et Akkerman	0,02	0,126	10,27
Geant4-DNA	0,01	0,125	11,11

L'allure des sensibilités calculées concorde très bien avec celle mesurée, excepté pour les faisceaux de plus faible énergie (40 et 60 kV). À ces énergies, l'incertitude sur les spectres simulés est importante, comme cela a été démontré dans le chapitre 3, lors des comparaisons avec les CDA et les rendements mesurés. Néanmoins, pour l'ensemble des autres qualités de faisceaux, l'accord est très bon, confirmant la validité du modèle de Birks pour modéliser la scintillation en réponse à l'irradiation par des spectres de photons. La faible variation des kB en fonction de la base de données de pouvoirs d'arrêt utilisée ne permet de conclure sur la légitimité d'une base de données par rapport à l'autre. Ainsi, un kB moyen de $10,84 \pm 0,49$ mg MeV⁻¹cm⁻² a été retenu pour représenter le *quenching* dans DosiRat.

Notons la forme particulière de la courbe de sensibilité. Le minimum autour de 50 keV est lié au minimum local dans l'énergie des électrons secondaires présents dans la fibre, comme le montre la courbe de la figure 4.4.9, déjà vue au chapitre 2. Ce minimum est lié à la

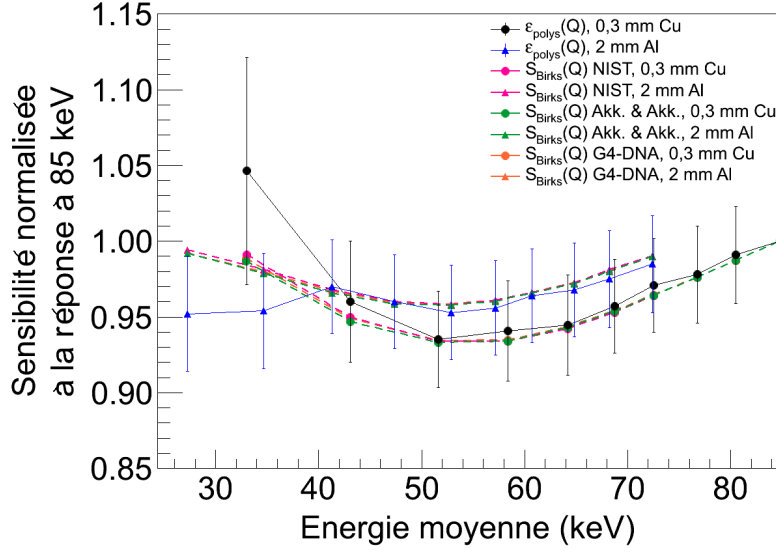


Figure 4.4.8 : Sensibilités expérimentales $\varepsilon_{polys}(Q)$ et obtenues par le modèle de Birks $S_{Birks}(Q)$ avec le kB optimal (tableau 4.4.2), en fonction de l'énergie moyenne des faisceaux. Les sensibilités sont normalisées à la sensibilité à 225 kV, filtration cuivre, 85 keV énergie moyenne.

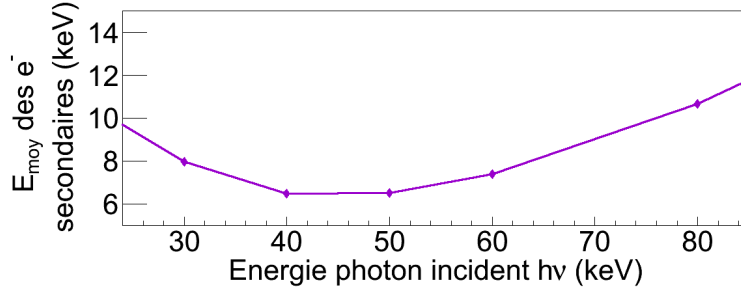


Figure 4.4.9 : Energie moyenne des électrons secondaires mis en mouvement dans du polystyrène par des photons mono-énergétiques. Calculs à partir des sections efficaces [35].

transition dans l'interaction dominante des photons, entre la diffusion Compton et l'effet photoélectrique. Cela se traduit par un *quenching* plus marqué du fait du plus haut pouvoir d'arrêt des électrons. De la même façon, lorsque l'énergie des électrons secondaires atteint un maximum local autour de 30 keV un regain de la sensibilité est observé.

4.4.3 Discussion et comparaisons avec la littérature

Aujourd'hui, il n'existe pas de consensus sur la validité du modèle de Birks à décrire le comportement des scintillateurs à basse énergie. Nous avons donc comparé nos résultats à ceux existants dans la littérature dans des travaux similaires, afin d'avancer dans la compréhension du phénomène de *quenching* (tableau 4.4.3).

L'approche utilisée dans ce travail pour étudier la réponse de notre scintillateur avec l'énergie a également été utilisée par Williamson *et al* [12], Boivin *et al* [83] et Ebenau *et al* [82]. Ainsi, à partir d'une mesure de sensibilité au kerma dans l'air ou en dose dans l'eau, ils ont calculé la sensibilité intrinsèque de leur dosimètre à scintillateur plastique

à partir de spectres continus de photons dans le domaine du kilovolt. Ils ont également comparé leurs résultats au modèle de Birks. Alors qu'Ebenau *et al* concluent sur la validité du modèle de Birks à reproduire leur mesures, Williamson *et al* et Boivin *et al* remettent en question le modèle qui ne concorde pas avec les leurs. Boivin *et al* penchent alors sur une dépendance en énergie du paramètre de *quenching* kB lui-même.

Une autre approche, utilisée par Frelin *et al* [142], Mizuno *et al* [143] et Zhang *et al* [144] consiste à mesurer directement la quantité de scintillation produite par un électron et d'y ajuster la loi de Birks exprimée par la formule (4.1.1). La particularité de cette méthode est que le scintillateur est irradié avec une source de photons mono-énergétiques. L'énergie des électrons secondaires responsables de l'émission de la scintillation est reconstruite à partir de la mesure de l'énergie des photons de la source diffusés par interaction Compton. Dans ces différents travaux, le modèle de Birks concorde parfaitement aux mesures.

Table 4.4.3 : Facteurs de *quenching* kB pour des scintillateurs organiques irradiés dans la gamme d'énergie du keV. *N.B.* : PS pour polystyrène, PVT pour polyvinyltoluène.

Référence	Composition scintillateur	Rayonnement	Énergie	kB (mg MeV ⁻¹ cm ⁻²)
Ce travail	PS (BCF-12)	spectres RX	30 à 85 keV (E_{moy})	10,84
Williamson <i>et al</i> [12]	PVT (BC-400)	spectres RX ^{99m} Tc, ¹³⁷ Cs, ¹⁹² Ir	20 à 57 keV (E_{moy}) 140,5, 662, ≈447 keV	6,85
Boivin <i>et al</i> [83]	PS (BCF-60)	spectres RX	13 à 135 keV (E_{moy})	17,42 à 3,43
Ebenau <i>et al</i> [82]	PVT (BC-400)	spectres RX	8 à 150 keV (E_{moy})	12,3
Frelin <i>et al</i> [142]	PS (UPS-89)	¹³⁷ Cs	662 keV	5,30
Frelin <i>et al</i> [142]	PVT (BC-408)	¹³⁷ Cs	662 keV	6,39
Mizuno <i>et al</i> [143]	PVT (EJ-204)	photons synchrotron	6 à 80 keV	8,18
Zhang <i>et al</i> [144]	PVT (EJ-248M)	électrons	17 à 300 keV	14,63

Le paramètre kB de DosiRat a donc été comparé à ceux obtenus par les auteurs cités ci-haut, dans le tableau 4.4.3. Nos résultats sont proches des travaux d'Ebenau *et al* et de Mizuno *et al*, dans la même gamme d'énergie de rayons X, et notre facteur de *quenching* est similaire, bien que les scintillateurs soit différents. La diversité des résultats de l'ensemble des travaux peut provenir des différences de méthodes d'acquisition, d'analyse des données et de calcul du modèle de Birks. La base de données des pouvoirs d'arrêt influence également légèrement la valeur finale du kB obtenu. Il en est de même pour l'énergie minimale des électrons pour laquelle les données existent. Cela permet alors de souligner les possibles erreurs lors de l'application de la formule de Birks qui pourraient mener à des conclusions erronées.

4.4.4 Conclusion

Le *quenching* est un aspect de la dépendance en énergie, propre au processus de scintillation. Il est présent dans la fibre BCF-12 qui constitue DosiRat mais reste cependant de

faible importance dans notre gamme d'énergie, de 30 à 85 keV. En effet, il engendre une variation de la sensibilité intrinsèque de moins de 3 %.

Par contre, la sensibilité au kerma dans l'air subit une grande variation dans cette même gamme d'énergie, exprimant un autre aspect de la dépendance en énergie, liée au matériau du scintillateur. Pour son utilisation en préclinique, DosiRat sera étalonné en dose dans des références connues : soit en kerma dans l'air soit en dose dans l'eau. La différence de matériau entre celui de l'étalonnage et le scintillateur (polystyrène) cause une différence de dépôt d'énergie non linéaire avec l'énergie du faisceau. DosiRat devra donc être étalonné dans la qualité de faisceau pour laquelle il sera utilisé en routine. L'impact de toute modification du spectre sur la mesure de dose, générée par les conditions d'irradiation différentes de celles de l'étalonnage (durcissement de faisceau, diffusé), doit donc être évalué. Cette étude fait l'objet du chapitre suivant.

4.5 Résumé

- ✧ DosiRat est un dosimètre composé d'une fibre scintillante BCF-12. La conversion de la lumière en charge se fait avec une photodiode puis la charge est mesurée par l'électromètre numérique FASTER. Deux sondes de 15 mm et 2 mm de longueur de fibre scintillante ont été fabriquées pour la caractérisation dosimétriques du détecteur et les mesures en petits champs respectivement.
- ✧ La lumière parasite générée dans la fibre (fluorescence dans les fibres et effet Čerenkov) est négligeable devant le signal de scintillation.
- ✧ La réponse de DosiRat est répétable, reproductible et linéaire sur une gamme de dose allant de 6 mGy à 10 Gy et pour des débits de 0,3 et 54 mGy/s. Son utilisation est moins précise pour les faisceaux d'imagerie où les débits de dose sont relativement faibles < 1 mGy/s. En revanche ses caractéristiques sont excellentes pour la dosimétrie des faisceaux de traitement (225 kV, 0,3 mm de Cu, 13 mA).
- ✧ La sensibilité intrinsèque de DosiRat dépend légèrement de l'énergie et s'explique par le *quenching* de la scintillation dans la fibre. Le facteur de *quenching* de notre fibre a été calculé par ajustement du modèle de Birks à nos données expérimentales et est $kB = 10,84 \text{ mg MeV}^{-1} \text{ cm}^{-2}$.
- ✧ La réponse de DosiRat par rapport au kerma dans l'air dépend fortement de l'énergie. Cette dépendance est attribuable à la différence de dépôt d'énergie entre le polystyrène, qui constitue le détecteur et l'air, milieu dans lequel les faisceaux du XRad 225Cx ont été étalonnés en dose. Cette dépendance en énergie doit être corrigée par le rapport des coefficients d'absorption massique, moyennés sur le spectre en énergie du faisceau.

Utilisation préclinique

5

Sommaire

5.1	Étalonnage en dose dans l'eau	110
5.1.1	Matériel et méthodes.	110
5.1.2	Résultats et discussion	111
5.2	Dosimétrie relative	114
5.2.1	Facteurs d'ouverture collimateur	114
5.2.2	Rendements en profondeur	118
5.3	Dosimétrie <i>in vivo</i>	120
5.3.1	Étalonnage en conditions précliniques.	123
5.3.2	Vérifications dosimétriques sur fantôme	124
5.3.3	Vérifications dosimétriques <i>in vivo</i> .	130
5.3.4	Conclusions sur la dosimétrie <i>in vivo</i>	135
5.4	Irradiation de tumeurs mobiles	137
5.4.1	Prise en compte des mouvements en radiothérapie	137
5.4.2	Dosimétrie des cibles mobiles avec DosiRat.	138
5.4.3	Conclusions	144
5.5	Résumé	145

Dans ce chapitre, nous allons donc étudier les performances de DosiRat dans son rôle de dosimètre dédié aux mesures précliniques, dans des configurations où l'utilisation des chambres d'ionisation ou des films n'est plus satisfaisante. Le chapitre 4 a déjà montré ses performances dosimétriques prometteuses mais a mis en évidence la dépendance en énergie de sa réponse. L'objectif de ce chapitre est donc d'étudier l'influence de la dépendance en énergie dans des conditions d'irradiation précliniques, à l'aide de mesures de dose relatives et comme outil de vérification de la dose délivrée *in vivo* pendant les traitements.

Dans une première partie, l'étalonnage de DosiRat en dose dans l'eau sera présenté. L'impact de la modification des spectres sur la mesure de DosiRat sera évalué à travers des mesures de facteurs d'ouverture collimateur et de rendements en profondeur. Dans une deuxième partie, la dosimétrie *in vivo* sera mise en œuvre à travers la vérification de plans de traitement calculés avec SmART-Plan sur un fantôme homogène, puis sur des animaux. Enfin une dernière partie concernera l'utilisation de DosiRat comme outil de mesure de la dose délivrée à un fantôme en mouvement, reproduisant le cycle respiratoire des animaux, thématique innovante en radiothérapie préclinique [7].

5.1 Étalonnage en dose dans l'eau

Afin de mettre en œuvre la dosimétrie *in vivo*, DosiRat doit fournir une mesure de dose dans l'eau en toutes circonstances. Ce milieu est en effet celui de référence dans les protocoles de dosimétrie existant en radiothérapie à moyenne énergie. DosiRat a donc été étalonné en dose dans l'eau pour différentes conditions d'étalonnage, définies par la qualité de faisceau utilisée, la distance source-détecteur, la taille de champ et la profondeur de mesure dans l'eau.

Le débit de dose des faisceaux du X-Rad 225Cx a été mesuré en terme de dose dans l'eau dans le chapitre 3, avec les chambres d'ionisation étalonnées et suivant les protocoles dosimétriques TG-61 de l'AAPM et TRS-398 de l'IAEA. Le coefficient d'étalonnage dans l'eau de DosiRat a été déterminé par un étalonnage croisé avec la chambre d'ionisation. Pour ce faire, le volume du scintillateur a été assimilé à un volume d'eau. Dans ces conditions :

$$D_{eau}^{*DosiRat} = D_{eau}^{*ch.ion.} \quad (5.1.1)$$

où $D_{eau}^{*DosiRat}$ et $D_{eau}^{*ch.ion.}$ sont respectivement la dose dans l'eau (Gy) mesurée par DosiRat et par la chambre d'ionisation (ch. ion.). Cette égalité n'est valide que dans les conditions d'étalonnage, repérées par *.

Cette définition permet d'établir le coefficient d'étalonnage $N_{D,eau}^*$ (Gy/pC) reliant $D_{eau}^{*ch.ion.}$ (Gy) à la mesure de DosiRat $M_{DosiRat}^*$ (pC) dans les mêmes conditions avec :

$$N_{D,eau}^* = \frac{D_{eau}^{*ch.ion.}}{M_{DosiRat}^*} \quad (5.1.2)$$

Toute charge mesurée par DosiRat sera ensuite convertie en dose dans l'eau à l'aide de ce facteur. Il a donc été mesuré dans différentes conditions.

5.1.1 Matériel et méthodes

Seule la qualité de faisceau d'irradiation (225 kV, 13 mA, 0,3 mm de Cu) a été utilisée pour les irradiations animales. Dans ces conditions, $N_{D,eau}^*$ a été déterminé d'une part à la surface d'un fantôme d'eau, en suivant le protocole TG-61 de l'AAPM, et d'autre part à 2 cm profondeur dans l'eau, en suivant le protocole TRS-398 de l'IAEA.

Les mesures ont été effectuées à l'aide de la chambre d'ionisation PTW 30013 et de DosiRat équipé d'une sonde de 2 mm de fibre scintillante. Pour chaque irradiation, la charge des deux détecteurs a été intégrée pendant 30 secondes après la stabilisation en tension et en intensité du faisceau. Les mesures avec la chambre d'ionisation ont été corrigées des variations de température et pression ($k_{T,P}$) ainsi que des facteurs de recombinaison ionique (k_{ion}) et de polarité (k_{pol}). Les mesures ont été effectuées à la fois en champs $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et $4 \times 4 \text{ cm}^2$, à une distance source-détecteur de 30,7 cm.

- Pour l'étalonnage en dose à la surface d'un fantôme d'eau, une mesure dans l'air à l'isocentre a été effectuée avec la PTW 30013 conformément au protocole TG-61 (§3.2.3.1 du chapitre 3). Les facteurs de rétrodiffusion B_{eau} des champs $10 \times 10 \text{ cm}^2$

et $4 \times 4 \text{ cm}^2$ ainsi que le facteur $\left[\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{air}^{eau} \right]$ ont été extraits des données tabulées dans le protocole. $P_{stem,air}$ a été considéré égal à 1. Pour obtenir la mesure équivalente

- avec DosiRat, la sonde a été placée à l'isocentre, à la surface de l'eau dans la mini-cuve à eau, alignée dans l'irradiateur suivant la méthode décrite § 3.2.3.2 dans le chapitre 3.
- Pour l'étalonnage en profondeur dans l'eau suivant le protocole TRS-398, la PTW 30013 et DosiRat ont été tour à tour placés à 2 cm de profondeur dans la mini-cuve à eau.

5.1.2 Résultats et discussion

Les facteurs d'étalonnage mesurés sont présentés dans le tableau 5.1.1 ainsi que les écarts relatifs calculés entre les facteurs obtenus dans les différentes conditions (tailles de champ et profondeur variables).

Table 5.1.1 : Facteurs d'étalonnage de DosiRat en dose dans l'eau à la surface et en profondeur d'un fantôme d'eau, pour les champs $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et $4 \times 4 \text{ cm}^2$. Les écarts entre les différents facteurs d'étalonnage en fonction du champ et de la profondeur sont également indiqués.

Profondeur	$10 \times 10 \text{ cm}^2$	$4 \times 4 \text{ cm}^2$	Écart relatif $4 \times 4 \text{ cm}^2$ par rapport au $10 \times 10 \text{ cm}^2$
	Facteurs d'étalonnage $N_{D,eau}^*$ (cGy/pC)		
$z = 0 \text{ cm}$	1,748	1,707	-2,4 %
$z = 2 \text{ cm}$	1,753	1,685	-3,9 %
Écart relatif de $z=2 \text{ cm}$ par rapport à $z=0 \text{ cm}$	+ 0,3 %	-1,3 %	

Les résultats montrent une variation sensible du facteur d'étalonnage avec les conditions d'irradiation, attribuable au spectre en énergie différent dans chaque situation.

Ainsi $N_{D,eau}^*$ diminue lorsque la taille de champ diminue. En revanche, il augmente avec la profondeur lorsque le volume irradié est important, du fait de l'importante proportion de photons diffusés dans le spectre, qui implique une énergie moyenne plus faible. Au contraire, il diminue avec la profondeur lorsque le volume diffusant est plus petit, du fait du durcissement de faisceau qui augmente son énergie moyenne.

5.1.2.1 Calcul de facteurs d'étalonnage

Étant donné que les modifications de spectres en énergie sont susceptibles de modifier la réponse de DosiRat, la définition d'un facteur d'étalonnage dépendant du spectre est justifiée. La mesure de ce facteur n'est pas réalisable avec la chambre d'ionisation pour toutes les situations imaginables (ensemble des collimateurs disponibles, toutes les profondeurs dans un fantôme d'eau ou dans un fantôme de dimensions animales) du fait de son trop gros volume sensible. En revanche, ce facteur peut être calculé à partir de simulations Monte Carlo et du modèle de X-Rad 225Cx présenté au chapitre 3. Tous les éléments développés dans le chapitre précédent nous permettent de l'exprimer avec :

$$N_{D,eau}(\Phi) = \frac{1}{\varepsilon_{polys}}(\Phi) \times \left[\frac{\mu_{en}}{\rho} \right]_{polys}^{eau}(\Phi) \quad (5.1.3)$$

où :

5 Utilisation préclinique

- $N_{D,eau}(\Phi)$ est le facteur d'étalonnage de DosiRat en dose dans l'eau en Gy/pC, pour le spectre en énergie Φ
- $\varepsilon_{polys} = \frac{M_{DosiRat}}{D_{polys}}$ est la sensibilité intrinsèque de DosiRat (pC/Gy) qui a été calculée à partir du kerma dans l'air au chapitre 4. Elle est évaluée pour le spectre Φ à partir de son énergie moyenne.
- $[\frac{\mu_{en}}{\rho}]_{polys}^{eau}$ permet le passage de la dose dans le polystyrène à la dose dans l'eau avec le rapport des coefficients d'atténuation massiques entre l'eau et le polystyrène. Son calcul pour le spectre Φ est effectué en intégrant les coefficients sur le spectre, avec l'équation (4.4.4) du chapitre 4.

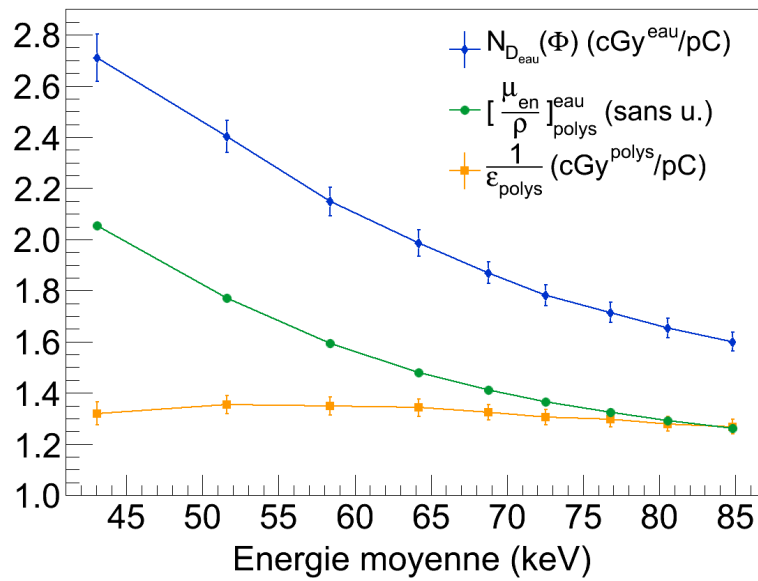


Figure 5.1.1 : Inverse de la sensibilité intrinsèque de DosiRat $1/\varepsilon_{polys}$ en cGy/pC dans le polystyrène. Rapport des coefficients d'atténuation massiques entre l'eau et le polystyrène $[\mu_{en}/\rho]_{polys}^{eau}$ pour les spectres dans l'air à l'isocentre du X-Rad 225 Cx et facteur d'étalonnage de DosiRat en dose dans l'eau fonction de l'énergie $N_{D,eau}(\Phi)$ en cGy/pC. Cas des faisceaux filtrés au cuivre uniquement.

La figure 5.1.1 représente la variation de $N_{D,eau}$, $\frac{1}{\varepsilon_{polys}}$ et $[\frac{\mu_{en}}{\rho}]_{polys}^{eau}$ en fonction de l'énergie moyenne des spectres dans l'air à l'isocentre du X-Rad 225Cx. Les courbes montrent que les variations du facteur d'étalonnage sont majoritairement dues à la différence de composition entre l'eau et le polystyrène. Lorsque l'énergie moyenne du faisceau est faible, le rapport des μ_{en}/ρ est élevé. Ceci traduit le fait que DosiRat sous-estime la dose déposée dans l'eau. Lorsque l'énergie moyenne du faisceau est élevée, μ_{en}/ρ est plus faible. Dans ce cas, DosiRat est davantage équivalent eau.

De manière générale, la variation de $N_{D,eau}$ prend toute son importance si le spectre en énergie d'une mesure donnée est radicalement différent de celui des conditions d'étalonnage.

5.1 Étalonnage en dose dans l'eau

Afin de valider la fiabilité des facteurs d'étalonnage calculés à partir du spectre, ceux correspondant aux différentes conditions de référence du tableau 5.1.1 ont été calculés et comparés aux facteurs d'étalonnage mesurés. La configuration des mesures a été reproduite dans GATE, en ajoutant un fantôme d'eau de $30 \times 20 \times 30 \text{ cm}^3$ à l'isocentre de la géométrie de l'irradiateur, comme le montre la figure 5.1.2. Une simulation pour le faisceau de 225 kV avec 0,3 mm de cuivre a été effectuée pour les deux collimateurs utilisés. Un spectre énergie de référence Φ^* a été enregistré à la surface du fantôme et à 2 cm de profondeur dans un volume d'eau de $20 \times 1 \times 20 \text{ mm}^2$. Le coefficient $N_{D,eau}(\Phi^*)$ a donc été calculé pour chaque condition de référence à partir de l'équation (5.1.3).

Les coefficients d'étalonnage calculés et les écarts relatifs avec ceux mesurés sont présentés dans le tableau 5.1.2. L'accord est très bon pour les spectres en profondeur et une différence plus élevée est constatée pour les spectres à la surface. Ces résultats confirment la fiabilité de la méthode de calcul des facteurs d'étalonnage de DosiRat, qui sera utilisée dans la suite de ce travail.

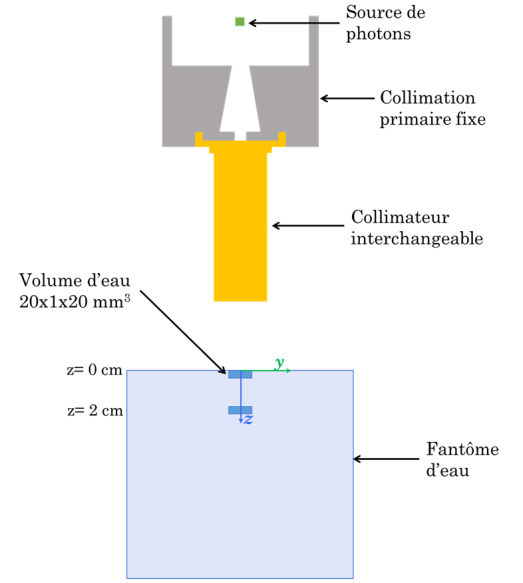


Figure 5.1.2 : Géométrie de simulation des spectres en énergie dans des volumes d'eau à la surface et à 2 cm de profondeur d'un fantôme d'eau de $30 \times 30 \times 20 \text{ cm}^3$.

Table 5.1.2 : Facteurs d'étalonnage calculés dans l'eau à la surface et en profondeur d'un fantôme d'eau, pour les champs $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et $4 \times 4 \text{ cm}^2$. Les écarts avec les facteurs d'étalonnage mesurés sont également indiqués.

Profondeur	$10 \times 10 \text{ cm}^2$	Écart relatif au $N_{D,eau}^*$ mesuré	$4 \times 4 \text{ cm}^2$	Écart relatif au $N_{D,eau}^*$ mesuré
Facteurs d'étalonnage calculé $N_{D,eau}(\Phi^*)$ (cGy/pC)				
$z = 0 \text{ cm}$	1,705	-2,5 %	1,662	-2,6 %
$z = 2 \text{ cm}$	1,741	-0,7 %	1,678	0,1 %

5.1.2.2 Calcul de facteurs correctifs

Les mesures de dose effectuées avec DosiRat en dehors des conditions d'étalonnage doivent intégrer les modifications du facteur d'étalonnage avec le spectre. Un facteur correctif a donc été défini et la dose dans l'eau mesurée par DosiRat (Gy) est :

$$D_{eau}^{DosiRat} = M_{DosiRat} N_{D,eau}^* FCE(\Phi) \quad (5.1.4)$$

où $M_{DosiRat}$ (pC) est la mesure de charge avec DosiRat, $N_{D,eau}^*$ (Gy/pC) est le facteur d'étalonnage mesuré dans les conditions de référence et :

$$FCE(\Phi) = \frac{N_{D,eau}(\Phi)}{N_{D,eau}(\Phi^*)} \quad (5.1.5)$$

est le facteur correctif (sans dimension) permettant de prendre en compte la variation du facteur d'étalonnage due à la variation du spectre en énergie.

Dans le paragraphe suivant, $N_{D_{eau}}(\Phi)$ et FCE seront calculés au cas par cas, reproduisant chaque condition de mesure. Les mesures de doses relatives permettront de mettre en évidence les situations où la modification du spectre par rapport aux conditions d'étalonnage implique un écart trop important entre DosiRat et la dose dans l'eau attendue. Enfin dans le paragraphe présentant la mise en œuvre de la dosimétrie *in vivo*, des spectres seront simulés pour des cas de figures plus proches des irradiations animales avec notamment la présence d'hétérogénéités.

5.2 Dosimétrie relative

Les mesures de doses relatives constituent l'acquisition des données de base de l'irradiateur qui permettent de le caractériser complètement. Ces mesures étant particulièrement difficiles dans les petits champs [145] avec les détecteurs habituels, la résolution spatiale et la lecture directe de DosiRat prennent toute leur importance. Des acquisitions de facteurs d'ouverture collimateur et de rendements en profondeur ont été effectuées avec DosiRat, fournissant des mesures dans de multiples conditions d'irradiation (taille de champ, profondeur, qualité de faisceau). Les données ont ensuite été comparées aux mesures de référence effectuées avec la PTW 30013 et les films EBT3, présentées dans le chapitre 3.

Les mesures de doses relatives avec DosiRat ont été exprimées avec la correction de la dépendance en énergie :

$$\frac{D_{eau}}{D_{eau}^*} = \frac{M_{DosiRat} \times FCE(\Phi)}{M_{DosiRat}^*} \quad (5.2.1)$$

La condition de référence (*) correspond à la condition de normalisation de la dose et dépend de la grandeur mesurée (FOC ou rendement), de la qualité de faisceau et de la taille de champ. Un spectre en énergie a été simulé dans chaque cas de figure pour calculer FCE , dont les géométries seront détaillées au cas par cas.

5.2.1 Facteurs d'ouverture collimateur

La mesure de facteurs d'ouverture collimateur (FOC) avec DosiRat détermine sa capacité à mesurer la dose dans les mini-faisceaux. Ils ont ainsi été mesurés avec la sonde de 2 mm de long pour des champs d'irradiation allant jusque 1 mm de diamètre.

5.2.1.1 Mesures

Comme pour les films EBT3, les FOC ont été mesurés avec DosiRat avec les collimateurs carrés (10×10 et 4×4 cm²) et circulaires (25 mm, 15 mm, 10 mm, 5 mm, 2,5 mm et 1 mm de diamètre), pour trois conditions d'irradiation : dans l'air, à la surface d'un fantôme de RW3 et à la surface d'un mini-fantôme de PMMA, placé dans le lit Minerve pour rat (voir figure 5.2.1 (a)). Ce dernier cas représente les conditions les plus proches de l'irradiation d'un petit animal.

Les FOC mesurés sont exprimés avec l'équation (5.2.1), la condition de référence étant la mesure en champ $4 \times 4 \text{ cm}^2$, soit dans l'air soit à la surface de chacun des deux fantômes selon la configuration étudiée.

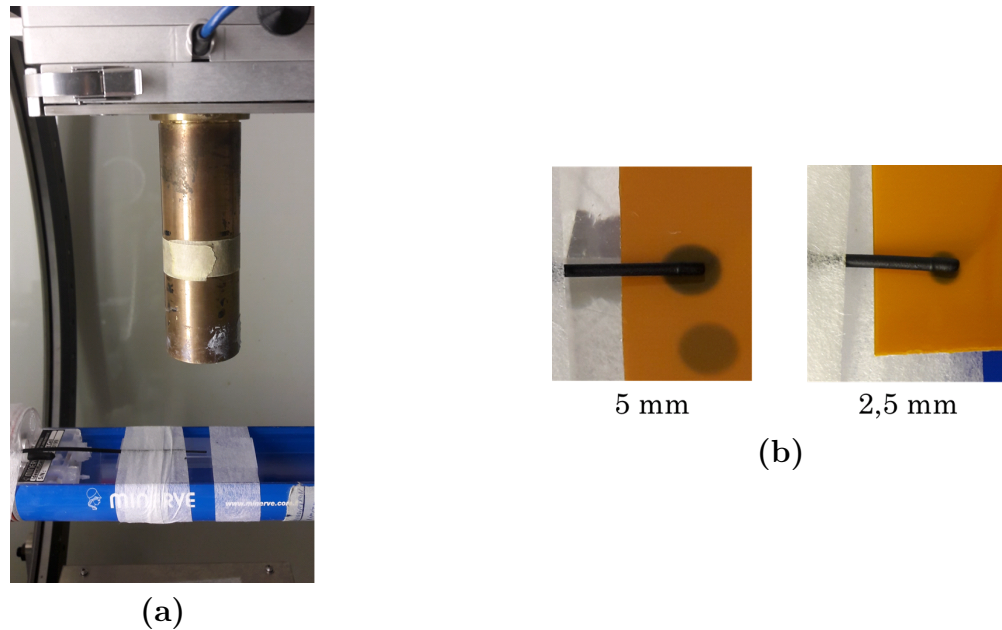


Figure 5.2.1 : (a) Mesure des facteurs d'ouverture collimateur avec DosiRat à la surface du mini-fantôme, placé dans le lit Minerve pour rat. (b) Optimisation du centrage de la fibre dans les champs de 5 et 2,5 mm de diamètre à l'aide des films RTQA.

Dans tous les cas le centre du volume sensible de la sonde de DosiRat a été placé à l'isocentre. Les centrages dans l'air et sur le mini-fantôme ont été effectués grâce à une acquisition CBCT. Dans le cas du fantôme de RW3, DosiRat a été centré visuellement avec les lasers de positionnement car les plaques de RW3 reposent sur l'imageur et empêchent la réalisation de tout type d'imagerie.

Le positionnement de la fibre au centre du champ a été vérifié préalablement à la mesure en irradiant sur un film RTQA avec le collimateur. Des légers déplacements de lit ont été effectués pour parfaire le centrage. En effet, comme évoqué dans le chapitre 3, l'alignement de chaque collimateur avec l'axe du faisceau n'est pas parfaitement reproductible, ce qui peut introduire des erreurs de mesure pour les collimateurs dont la taille est comparable à celle du scintillateur, soit ceux de 5, 2,5 et 1 mm de diamètre. Un exemple du centrage dans les champs de 5 et 2,5 mm $\varnothing$ est représenté sur la figure 5.2.1 (b).

5.2.1.2 Simulation des facteurs correctifs

Des simulations Monte Carlo ont été effectuées afin d'obtenir le spectre en énergie dans la fibre scintillante pour chaque situation afin de calculer les *FCE* (excepté dans l'air où les modifications de spectre sont négligeables).

La géométrie de simulation représentée sur la figure 5.2.2 reproduit les différentes conditions de mesure.

La collimation du X-Rad 225 Cx est celle décrite au chapitre 3. Le scintillateur est modélisé pour sa partie active uniquement par un cylindre de polystyrène de 970 μm de diamètre et 2 mm de long, entourée d'une gaine de PMMA de 30 μm d'épaisseur. Le centre du

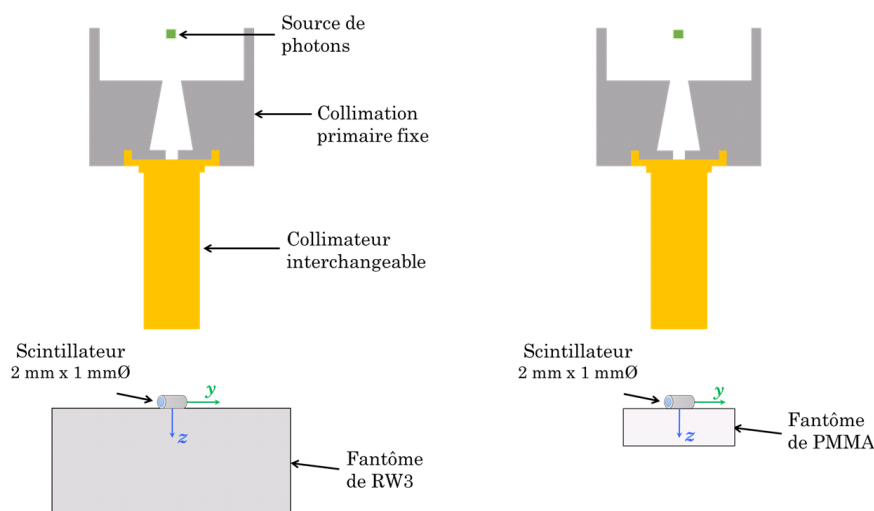


Figure 5.2.2 : Géométries de simulation des spectres en énergie dans la fibre scintillante à la surface d'un fantôme de RW3 de $30 \times 30 \times 10 \text{ cm}^3$ et du mini-fantôme de PMMA de $3 \times 9 \times 3 \text{ cm}^3$, pour différents collimateurs.

scintillateur est placé à l'isocentre et repose soit à la surface d'un fantôme de RW3 de $30 \times 30 \times 10 \text{ cm}^3$ ou à la surface d'un fantôme de PMMA de $3 \times 9 \times 3 \text{ cm}^3$.

Avec l'espace de phase de 225 kV et le filtre de 0,3 mm Cu, une simulation de 3×10^8 photons a été effectuée pour chaque collimateur avec le scintillateur placé soit dans l'air, soit sur le fantôme de RW3, soit sur le mini-fantôme. Un spectre en énergie a été enregistré dans le cœur de la fibre pour chaque simulation et a permis de calculer $FCE(\Phi)$. Le spectre de référence correspond à celui obtenu dans le champ $4 \times 4 \text{ cm}^2$, soit à la surface du fantôme de RW3 soit à la surface du mini-fantôme.

5.2.1.3 Résultats et discussion

Les FCE calculés à la surface du fantôme de RW3 et du mini-fantôme de PMMA sont présentés dans le tableau 5.2.1.

Table 5.2.1 : Facteurs correctifs de l'étalonnage à la surface d'un fantôme de RW3 et d'un mini-fantôme (MF) de PMMA pour des champs carrés et circulaires. Normalisation au champ $4 \times 4 \text{ cm}^2$.

Champ	$10 \times 10 \text{ cm}^2$	$4 \times 4 \text{ cm}^2$	25 mm $\varnothing$	15 mm $\varnothing$	10 mm $\varnothing$	5 mm $\varnothing$	2,5 mm $\varnothing$	1 mm $\varnothing$
FCE,surface RW3	1,023	1,000	0,982	0,973	0,968	0,962	0,958	0,957
FCE, surface MF	1,016	1,000	0,995	0,988	0,982	0,976	0,971	0,973

Les FCE montrent que sans prise en compte des modification spectrales, l'erreur sur les FOC mesurés peut atteindre de 2 à 4 % pour les tailles de champs les plus éloignées des conditions de référence (champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et de 1 mm de diamètre respectivement). Ces cas de figures correspondent aux mesures à la surface du grand fantôme de RW3, dont le volume diffusant est important.

En revanche, les spectres en énergie sont peu modifiés lorsque la taille de champ est supérieure ou proche de celle du mini-fantôme (3 cm de largeur). Ainsi, les *FCE* calculés sur le mini-fantôme pour les champs de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et de 25 mm de diamètre varient de moins de 1,5 % (contre près de 3 % dans le cas du grand fantôme)

Les FOC mesurés sont présentés dans le tableau 5.2.2 avec ceux de référence mesurés à l'aide des films EBT3.

Table 5.2.2 : Facteurs d'ouverture collimateur mesurés dans l'air, à la surface d'un fantôme de RW3 et d'un mini-fantôme (MF) de PMMA pour des champs carrés et circulaires. Normalisation au champ $4 \times 4 \text{ cm}^2$.

Champ	10×10 cm^2	4×4 cm^2	25 mm $\varnothing$	15 mm $\varnothing$	10 mm $\varnothing$	5 mm $\varnothing$	2,5 mm $\varnothing$	1 mm $\varnothing$
FOC,air EBT3	1,02	1,00	0,98	0,98	0,98	0,96	0,93	0,87
FOC,air DosiRat	1,01	1,00	0,99	0,98	0,99	0,98	0,90	0,30
FOC,surface RW3 EBT3	1,14	1,00	0,93	0,89	0,85	0,83	0,80	0,73
FOC,surface RW3 DosiRat	1,14	1,00	0,92	0,89	0,88	0,85	0,70	0,10
FOC,surface MF EBT3	1,04	1,00	0,95	0,91	0,88	0,85	0,82	0,76
FOC,surface MF DosiRat	1,03	1,00	0,97	0,92	0,91	0,88	0,82	0,41

Les FOC mesurés dans l'air par DosiRat sont en très bon accord avec ceux mesurés par les films, excepté pour le champ de 1 mm de diamètre, où il chute fortement. Cette taille de champ est inférieure à la dimension de la fibre, qui n'est donc qu'en partie irradiée pour cette mesure.

Les FOC à la surface du fantôme de RW3 présentent un bon accord jusqu'à 5 mm de diamètre. En dessous, l'écart avec les films est d'environ 10 % pour le champ de 2,5 mm de diamètre et de 90 % pour 1 mm de diamètre. Ces écarts sont attribuables au centrage de la fibre dans le champ car l'imageur ne peut être utilisé dans cette configuration. Ce positionnement est d'autant plus critique pour le champ de 1 mm de diamètre, de taille égale au diamètre de la fibre, où le moindre décalage place la fibre hors champ.

Pour les FOC sur le mini-fantôme, l'accord est bon jusqu'au champ 2,5 mm de diamètre car le positionnement a été effectué à l'aide du CBCT. En revanche le FOC chute comme attendu pour le plus petit champ.

En conclusion, DosiRat est un détecteur bien adapté pour la mesure dans les mini-faisceaux. La correction des modifications de spectres avec la taille de champ est cependant nécessaire pour garantir des mesures en dose dans l'eau précises. Les dimensions actuelles du scintillateur (2 mm de long, 1 mm de diamètre) permettent de mesurer des doses dans des champs allant jusqu'à 2,5 mm de diamètre. Le positionnement du détecteur doit en revanche impérativement être effectué avec l'imageur pour les champs dont le diamètre approche la dimension du scintillateur. Une solution pour gagner en résolution spatiale serait de réduire à la fois le diamètre de la fibre et sa longueur. La sensibilité du détecteur en serait néanmoins grandement affectée. Son optimisation nécessiterait d'une part un excellent couplage optique pour minimiser la perte de lumière et d'autre part l'utilisation d'un photodétecteur plus sensible. Pour son utilisation en dosimétrie préclinique, la sonde de DosiRat actuelle est néanmoins adéquate. Bien que sa résolution spatiale soit inférieure à celle des films EBT3 et

son positionnement dans le champ plus compliqué, il fournit une mesure directe, à l'inverse des films qui nécessitent un traitement post-irradiation.

5.2.2 Rendements en profondeur

Les rendements en profondeur permettent d'évaluer l'évolution de la dose avec la profondeur dans un milieu homogène. Il ont été mesurés avec DosiRat puis comparés aux rendements de référence mesurés avec la PTW 30013 au chapitre 3. Les variations de spectres ont été simulées pour chaque conditions d'irradiation et chaque profondeur de mesure, afin de calculer les *FCE*.

5.2.2.1 Matériel et méthodes

Les paramètres des faisceaux étaient les mêmes que ceux des rendements de référence soit deux collimateurs différents ($10 \times 10 \text{ cm}^2$ et $4 \times 4 \text{ cm}^2$) et 6 qualités de faisceau : 80, 120 et 225 kV avec soit le filtre en cuivre soit le filtre en aluminium. La distance source détecteur était de 30,7 cm et DosiRat a été centré à l'isocentre avant le remplissage de la cuve, à l'aide des lasers de positionnement. La cuve a ensuite été remplie afin de faire coïncider la surface de l'eau avec l'isocentre, correspondant à la profondeur $z = 0 \text{ cm}$. Des mesures de dose ont ensuite été réalisées à des profondeurs allant de 0 cm à 10 cm. Conformément au protocole TRS-398, la profondeur de référence pour la normalisation des rendements en profondeurs était de $z = 2 \text{ cm}$. Ce point de mesure correspond ici à l'étalonnage en dose de DosiRat, présenté précédemment dans ce chapitre (§ 5.1). La figure 5.2.3 montre une mesure effectuée en profondeur dans la mini-cuve à eau à l'aide de DosiRat.

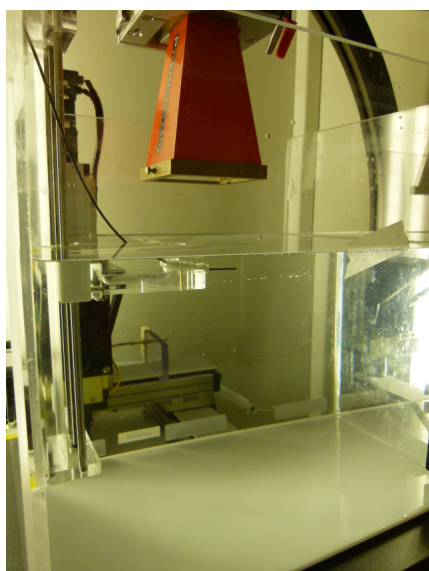


Figure 5.2.3 : Photo de DosiRat à $z = 1 \text{ cm}$ de profondeur dans la mini-cuve à eau avec le collimateur $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

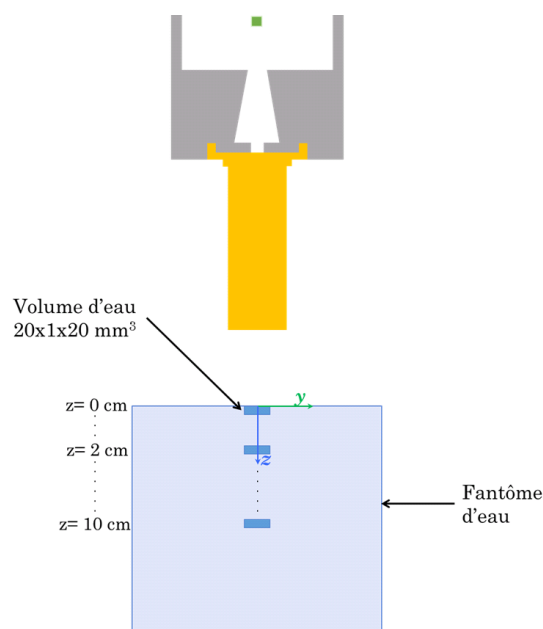


Figure 5.2.4 : Géométrie de simulation des spectres en énergie dans des volumes d'eau aux profondeurs de mesure des rendements en profondeur.

5.2.2.2 Simulation des facteurs correctifs

Pour tenir des comptes des éventuelles modifications spectrales avec la profondeur et la taille de champ, des facteurs FCE spécifiques ont été calculés. La configuration des mesures a été reproduite dans GATE, en ajoutant un fantôme d'eau de $30 \times 30 \times 20 \text{ cm}^3$ à l'isocentre de la géométrie de l'irradiateur, présentée sur la figure 5.2.4. Une simulation a été effectuée pour chaque qualité de faisceau et chaque collimateur utilisé. Des volumes d'eau insérés aux profondeurs de mesures ont permis d'enregistrer les spectres de photons correspondants. Leur volume de $2 \times 2 \times 0,1 \text{ cm}^3$ est comparable à celui de la fibre scintillante, tout en permettant d'obtenir une statistique convenable.

Chaque spectre permet de calculer $N_{D_{eau}}(\Phi)$ par qualité de faisceau, taille de champ et profondeur. Les conditions de référence pour une qualité de faisceau sont définies par le champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$ ou $4 \times 4 \text{ cm}^2$ et la profondeur de 2 cm. Les facteurs FCE permettent d'obtenir des rendements corrigés avec l'équation (5.2.1).

5.2.2.3 Résultats et discussion

La figure 5.2.5 montre dans sa partie gauche les rendements mesurés avec DosiRat avec et sans correction des modifications spectrales. Seules certaines qualités de faisceaux ont été représentées. Elles sont représentatives du reste des situations étudiées et des conclusions tirées. Les rendements de référence mesurés avec la PTW 30013 sont également représentés ainsi que ceux issus des simulations Monte Carlo (chapitre 3). Les écarts des mesures de DosiRat avec et sans correction par rapport à la chambre d'ionisation (CI) ont été calculées. Sur la partie droite de cette figure, les spectres en énergie correspondant à trois profondeurs dans l'eau sont également représentés, pour la qualité de faisceau du rendement mesuré.

Le tableau 5.2.3 donne également les écarts maximaux entre les rendements avec et sans prise en compte des FCE et ceux mesurés avec la chambre, pour tous les cas de figure. Ils permettent d'identifier les conditions d'irradiation où la modification de spectre induit un biais significatif sur les mesures.

L'interprétation de ces résultats se divise en trois tendances, reflétant la compétition entre l'augmentation du diffusé qui diminue l'énergie moyenne du faisceau et le durcissement de faisceau, qui l'augmente.

Faisceaux filtrés au cuivre - champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$ - en haut sur la figure 5.2.5 Les rendements mesurés avec DosiRat à 120 et 80 kV présentent un bon accord avec la dose dans l'eau, les écarts moyens avec la chambre d'ionisation sont de l'ordre de 2 % quelle que soit la profondeur. En revanche, à 225 kV, le spectre est davantage modifié par la plus grande probabilité d'interaction par diffusion Compton, combinée à l'important volume irradié par le champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$. En conséquence, la proportion de photons de basse énergie dans le spectre augmente significativement. Dans cette configuration, cet effet n'est pas compensé par le durcissement de faisceau. Les mesures en profondeur sont alors sous-estimées par DosiRat.

Après prise en compte de ces modifications spectrales, les mesures sont correctement corrigées. Ce cas de figure est néanmoins le plus éloigné des conditions d'irradiation préclinique, mais utile aux mesures de référence servant entre autre à modéliser l'irradiateur dans SmART-Plan.

Faisceaux filtrés au cuivre - champ $4 \times 4 \text{ cm}^2$ - au milieu sur la figure 5.2.5 Pour toutes les qualités de faisceau filtrées au cuivre combinées à la collimation $4 \times 4 \text{ cm}^2$, la mesure de DosiRat est en bon accord avec celle de la chambre et ne nécessite pas de correction, les modifications spectrales étant négligeable. A 225 kV, ce cas de figure est le plus proche des irradiations précliniques et constitue la référence choisie pour étalonner DosiRat en dose dans l'eau (§ 5.1). Nous verrons un peu plus loin dans ce chapitre l'importance cependant de corriger le facteur d'étalonnage établi dans la cuve à eau pour se rapporter aux dimensions du petit animal, à l'aide du mini-fantôme.

Filtration aluminium - en bas sur la figure 5.2.5 Ce cas de figure concerne principalement les acquisitions d'imagerie. Ces faisceaux, moins filtrés que ceux au cuivre, contiennent des photons de basses énergies allant jusque 15 keV. Les rendements mesurés avec DosiRat surestiment la dose au delà de la profondeur de référence, quelle que soit la qualité de faisceau et la collimation. Les écarts importants (10 %) par rapport à la mesure de la chambre d'ionisation sont causés par l'augmentation de l'énergie moyenne avec la profondeur, provoquée par le durcissement de faisceau. Ici encore, les modifications spectrales sont correctement prises en compte par les facteurs correctifs *FCE*.

Lessard *et al* [79] ont observé le même phénomène lorsqu'ils ont mesuré des rendements en profondeur à 80 et 100 kV dans l'eau avec leur dosimètre à fibre scintillante et les ont comparés à des rendements mesurés avec des films Gafchromic EBT2. Les écarts dus au durcissement de faisceau ont ainsi été corrigés de la non équivalence eau du polystyrène à partir de rapport de coefficients d'atténuation massiques entre l'eau et le polystyrène. En revanche, la présence de *quenching* de la scintillation a été considérée négligeable dans leur travaux.

En conclusion, la dosimétrie relative a mis en évidence l'impact de la dépendance en énergie sur les mesures, essentiellement issue de la non équivalence à l'eau du dosimètre à fibre scintillante. Cet effet est correctement corrigé par les facteurs correctifs de l'étalonnage mais nécessitent une parfaite connaissance des faisceaux. Néanmoins, la dépendance est significative pour les acquisitions d'imagerie et les grands champs d'irradiation. Pour les conditions d'irradiation précliniques, définies par le faisceau de 225 kV, 0,3 mm de Cu et une collimation inférieure à $4 \times 4 \text{ cm}^2$, aucune correction n'est nécessaire, si le facteur d'étalonnage est déterminé avec pertinence, dans des conditions proches de celles des mesures.

5.3 Dosimétrie *in vivo*

Une fois que DosiRat a été étalonné en dose dans l'eau et que l'impact de la dépendance en énergie sur la mesure a été quantifié en conditions précliniques, il a pu être utilisé pour contrôler la dose délivrée aux animaux lors d'expériences de radiobiologie. Plusieurs étapes ont été nécessaires à la mise en œuvre de la dosimétrie *in vivo* et seront détaillées dans cette section.

En radiothérapie clinique MV, la dosimétrie *in vivo* est une procédure de routine [146] et constitue un des critères d'agrément de L'Institut National du Cancer (INCa). Elle est effectuée pour chaque faisceau lors de la première ou la deuxième séance de traitement et

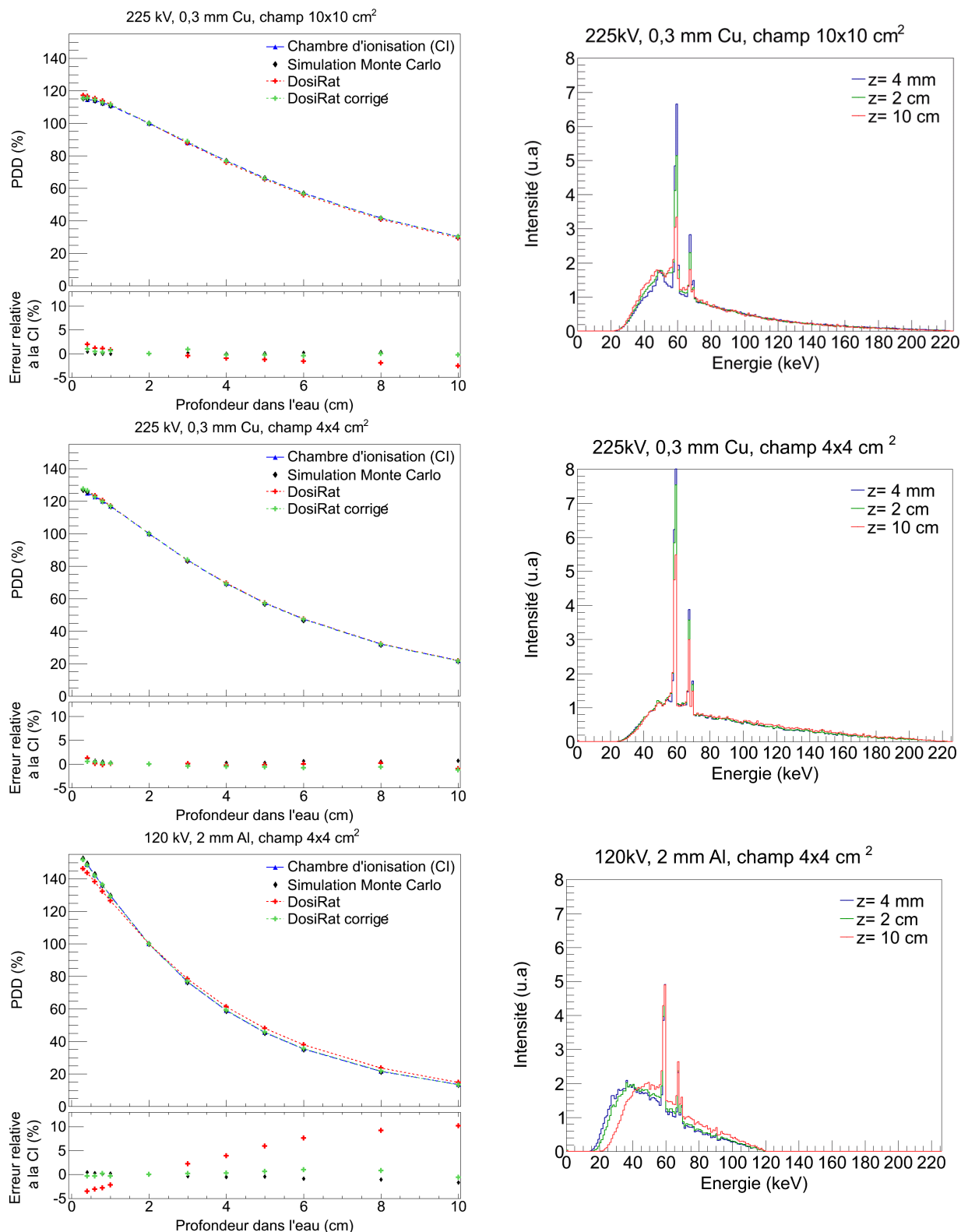


Figure 5.2.5 : Rendements en profondeur et spectres en énergie des photons en fonction de la profondeur à 225 kV, 0,3 mm Cu, champ 10x10 cm² (haut), 225 kV, 0,3 mm Cu, champ 4x4 cm² (milieu) et 120 kV, 2 mm Al, champ 4x4 cm² (bas)

Table 5.2.3 : Écarts maximum entre les rendements mesurés avec DosiRat, avec et sans correction des modifications spectrales, et ceux mesurés avec la chambre d'ionisation. Les données en rouge identifient les situations où les mesures sont significativement biaisées par les variations de spectre. Pour ces données, les écarts après correction $\Delta DosiRat_{CORR}$ sont mis en valeur en gras, et montrent l'efficacité des facteurs correctifs simulés.

Filtration 0,3 mm Cu				
Tension (kV)	Collimateur $10 \times 10 \text{ cm}^2$		Collimateur $4 \times 4 \text{ cm}^2$	
	$\Delta(DosiRat)$	$\Delta(DosiRat_{CORR})$	$\Delta(DosiRat)$	$\Delta(DosiRat_{CORR})$
225	4,4 %	1,3 %	1,1 %	1,8 %
120	3,2 %	2,0 %	0,8 %	2,0 %
80	1,8 %	1,5 %	7,0 %	8,9 %

Filtration 2 mm Al				
Tension (kV)	Collimateur $10 \times 10 \text{ cm}^2$		Collimateur $4 \times 4 \text{ cm}^2$	
	$\Delta(DosiRat)$	$\Delta(DosiRat_{CORR})$	$\Delta(DosiRat)$	$\Delta(DosiRat_{CORR})$
225	5,8 %	1,3 %	10,4 %	1,7 %
120	9,8 %	2,3 %	13,7 %	1,6 %
80	10,7 %	2,9 %	12,6 %	2,7 %

consiste à vérifier la concordance entre la dose délivrée et la dose planifiée. Cela permet de détecter des erreurs systématiques provenant par exemple de l'étalonnage en dose du faisceau, de l'instabilité de l'accélérateur ou d'une erreur de positionnement du patient. La dose est généralement mesurée à la peau du patient sur l'axe du faisceau avec des diodes ou des TLD. Une autre forme de dosimétrie *in vivo* est celle réalisée à l'aide de l'imageur portal [147], qui fournit une projection de l'atténuation du faisceau dans le patient et permet de reconstruire la dose délivrée en 2D.

Pour les faisceaux kV, la pratique de la dosimétrie *in vivo* est moins systématique. Néanmoins, des mesures avec des films EBT3 à la peau du patient ont permis à Liu *et al* [148] de contrôler la dose délivrée lors de radiothérapie cutanée à 150 et 200 kV, en détectant notamment les sous dosages dus aux épaisseurs d'air entre la peau et les collimateurs. Les films restent cependant difficiles à positionner et leur inclinaison peut fausser la mesure de dose. Ehringfeld *et al* [55] et de Lin *et al* [149] ont travaillé sur la dosimétrie *in vivo* avec des MOSFET en radiothérapie orthovoltage et en imagerie préclinique respectivement. Ils ont conclu sur la dépendance en énergie et la dépendance angulaire importante de ce détecteur qui nécessite l'introduction de multiples facteurs correctifs. De plus, la durée de vie des MOSFET est très limitée.

En radiothérapie préclinique, Kuess *et al* [150] ont testé l'utilisation de TLD insérés dans la gueule de souris, donnant des résultats satisfaisants. Cependant la manipulation des TLD est délicate et leur lecture différée est fastidieuse et nécessite un protocole rigoureux. La dosimétrie *in vivo* n'a en revanche jamais été mise en place dans les mini-faisceaux d'un micro-irradiateur, à notre connaissance. DosiRat a montré être un détecteur adapté pour cette utilisation. En revanche, deux étapes sont nécessaires pour sa mise en œuvre. DosiRat étant étalonné en dose dans l'eau dans une cuve à eau large, des facteurs correctifs de l'étalonnage doivent être déterminés pour des mesures de dose en conditions précliniques.

Ainsi, nous présenterons tout d'abord l'évaluation de ces facteurs par simulation Monte Carlo. Par la suite, des vérifications dosimétriques de traitements planifiés avec SmART-Plan ont été effectuées préalablement sur un mini-fantôme homogène en PMMA, afin de valider la méthode et identifier les difficultés et inconvénients de cette pratique. Enfin, nous présenterons des expériences réalisées sur des rats, où la dose à la surface du crâne a été mesurée pour des incidences antérieures.

5.3.1 Étalonnage en conditions précliniques

5.3.1.1 Choix du coefficient d'étalonnage

Pour contrôler la dose délivrée aux animaux, DosiRat a été étalonné dans l'eau dans les conditions du protocole TRS-398 de l'IAEA, soit à 2 cm de profondeur dans la cuve à eau, dans un champ $4 \times 4 \text{ cm}^2$. Ce protocole a été préféré au TG-61 de l'AAPM car la dose dans l'eau est obtenue directement à partir de l'étalonnage de la chambre dans l'eau, diminuant ainsi l'incertitude globale sur la dose mesurée.

Les conditions de mesures dans la cuve à eau ne sont pas très représentatives des conditions d'irradiations animales, où le volume diffusant est bien plus petit et où la taille de champ est généralement inférieure ou égale à 10 mm de diamètre. L'impact de la réduction à la fois de la taille du champ et du volume diffusant sur la mesure a donc été évalué, avec le facteur *FCE*, défini par l'équation (5.1.5).

5.3.1.2 Simulation des facteurs correctifs

Pour l'ensemble des situations présentées sur la figure 5.3.1, un spectre en énergie a été simulé dans le cœur de la fibre, pour le faisceau d'irradiation (225 kV, 0,3 mm Cu) avec GATE, en utilisant la géométrie du X-Rad 225Cx.

La géométrie (a) représente les conditions d'étalonnage de DosiRat en dose dans l'eau. Les géométries (b) et (c) représentent une irradiation de DosiRat à l'isocentre, à la surface du mini-fantôme de PMMA de $3 \times 9 \times 3 \text{ cm}^3$ pour des incidences antérieure et postérieure. Enfin, la situation (d) correspond à une mesure de dose à la surface du crâne d'un petit animal où le fantôme est composé de cerveau (ICRU Brain) avec une couche mince d'os crânien (ICRU Cranium) de 1 mm d'épaisseur située à 0,5 mm de profondeur. Ce cas de figure est représentatif des activités de recherche concernant les tumeurs cérébrales menées à Cyceron par l'équipe Cervoxy. Les cas (b), (c) et (d) ont été simulés avec les collimateurs de 25, 10, 5 et 2,5 mm de diamètre.

Pour chaque simulation, 3×10^8 photons ont été générés. Chaque spectre a permis de calculer les différents *FCE*. Ces facteurs correctifs seront appliqués aux mesures de DosiRat en fonction de la situation rencontrée.

5.3.1.3 Résultats et discussion

Les *FCE* calculés à partir des spectres sont présentés dans le tableau 5.3.1. Ils sont tous inférieurs à 1, ce qui indique que l'étalonnage dans un grand fantôme d'eau induit une surestimation systématique des mesures de dose en conditions précliniques. En effet, comme déjà indiqué dans l'étude des rendements en profondeur, la proportion de diffusé contribuant à la dose en conditions précliniques (petit volume diffusant) est inférieure à celle de la situation d'étalonnage. Le facteur correctif diminue donc avec la taille de champ et avec la dimension du volume diffusant.

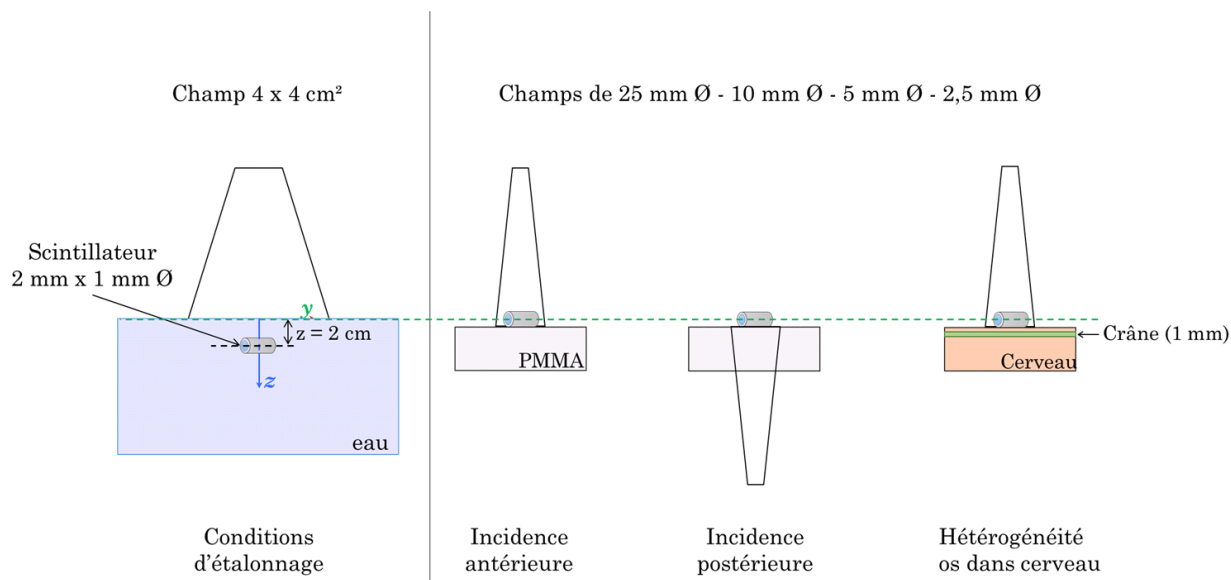


Figure 5.3.1 : Géométrie des simulations de spectres en énergie dans des conditions précliniques. De gauche à droite : (a) Conditions d'étalonnage de DosiRat en dose dans un fantôme d'eau de $30 \times 30 \times 20 \text{ cm}^3$; (b) Irradiation du mini-fantôme de $3 \times 9 \times 3 \text{ cm}^3$ avec un faisceau antérieur ; (c) Irradiation du mini-fantôme avec un faisceau postérieur ; (d) Irradiation d'un mini-fantôme de cerveau avec hétérogénéité os avec un faisceau antérieur. La droite en pointillés matérialise l'isocentre.

Pour les incidences antérieures, le facteur correctif est d'environ 3 % aussi bien pour le fantôme homogène que pour celui avec l'hétérogénéité os. Ceci montre que la rétrodiffusion dans l'os n'affecte pas significativement le spectre en énergie ni la dose en surface. En revanche, en incidence postérieure, le facteur correctif atteint 5 % en raison du durcissement de faisceau par l'atténuation dans le fantôme.

Ces résultats montrent que l'étalonnage de DosiRat nécessite des facteurs correctifs significatifs en conditions précliniques. Ces facteurs seront donc utilisés pour corriger la mesure de DosiRat lors des mesures *in vivo*, pour la taille et l'incidence du faisceau adéquates.

Table 5.3.1 : Facteurs correctifs de la mesure de dose avec DosiRat à la surface d'un mini-fantôme (MF) pour différentes incidences et tailles de champ, par rapport à son étalonnage en dose dans l'eau à 2 cm dans un fantôme d'eau avec un champ $4 \times 4 \text{ cm}^2$.

Situation	FCE(25 mm Ø)	FCE(10 mm Ø)	FCE(5 mm Ø)	FCE(2,5 mm Ø)
(b) MF PMMA, faisceau antérieur	0,984	0,973	0,969	0,967
(c) MF PMMA, faisceau postérieur	0,957	0,948	0,945	0,943
(d) MF cerveau + hétérogénéité os faisceau antérieur	0,982	0,973	0,969	0,966

5.3.2 Vérifications dosimétriques sur fantôme

La faisabilité de la dosimétrie *in vivo* a dans un premier temps été étudiée sur le mini-fantôme de PMMA. Ces mesures permettent d'une part d'évaluer les performances de DosiRat pour les vérifications dosimétriques pré-traitement, qui constituent une des étapes

dans la chaîne de radiothérapie, comme illustré sur la figure 2.1.11 du chapitre 2. D'autre part, elles permettent de valider le principe de la dosimétrie *in vivo* avec DosiRat car elles reproduisent des conditions de mesures *in vivo* dans un milieu homogène, dont on connaît parfaitement la composition et dont le volume diffusant est de dimension comparable à celles d'une souris ou d'un rat ($3 \times 9 \times 3 \text{ cm}^3$).

Les mesures de dose ont été effectuées en surface, avec DosiRat positionné dans le champ d'irradiation à l'aide d'un CBCT, afin de minimiser les erreurs de mise en place. Différents plans de traitement ont été planifiés avec le TPS SmART-Plan avec des tailles de champ représentatives des volumes ciblés sur les animaux (5 et 10 mm de diamètre). Les doses mesurées ont été comparées à celles calculées par le TPS.

5.3.2.1 Matériel et méthodes

Les étapes sont illustrées sur la figure 5.3.2.

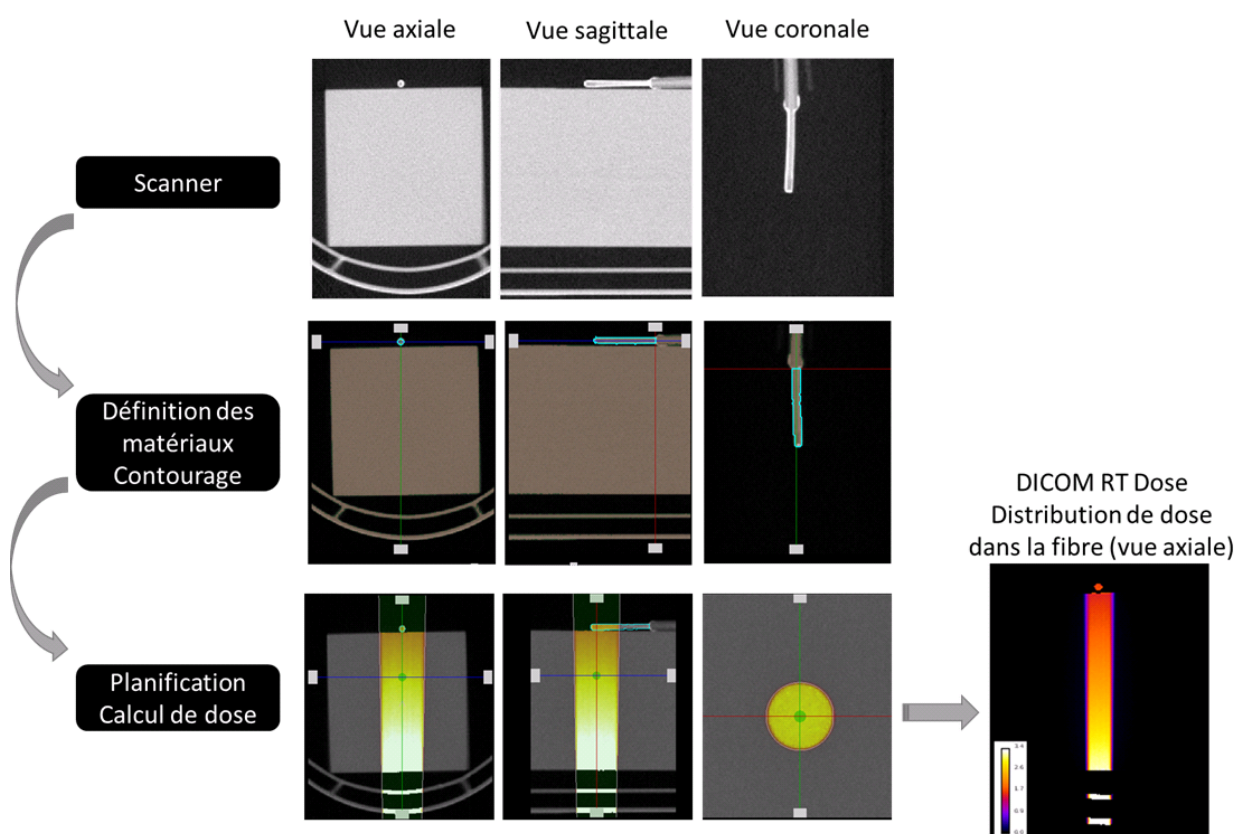


Figure 5.3.2 : Étapes de planification de traitement pour la comparaison des doses planifiée et mesurée par DosiRat.

Le mini-fantôme a été positionné dans le lit Minerve pour rat puis la sonde de DosiRat placée sur sa surface. L'ensemble a été scanné avec une résolution de 0,2 mm. Les images scanner ont alors été exportées vers SmART-Plan. Les tissus ont été segmentés, en attribuant du PMMA pour le fantôme et pour le lit Minerve et de l'air sinon. La sonde de DosiRat a entièrement été contournée et assimilée à de l'eau, conformément à l'étalonnage en dose dans l'eau.

5 Utilisation préclinique

Deux prescriptions ont été définies, l'une où le volume cible est situé en surface et l'autre à 1 cm de profondeur dans le fantôme. Ces cas peuvent représenter respectivement l'irradiation d'une tumeur cutanée ou localisée dans un organe.

Pour la prescription en surface, trois balistiques ont été testées, illustrées sur la figure 5.3.3 (a) :

- un faisceau antérieur seul, délivrant 2 Gy à l'isocentre
- un demi-arc continu entre 0 et 180° délivrant 4 Gy à l'isocentre
- une balistique de boîte à 4 faisceaux orthogonaux délivrant 1 Gy chacun à l'isocentre

Pour la prescription en profondeur, de 2 Gy à la cible, deux balistiques ont été testées, illustrées sur la figure 5.3.3 (b) :

- un faisceau antérieur seul
- un faisceau postérieur seul

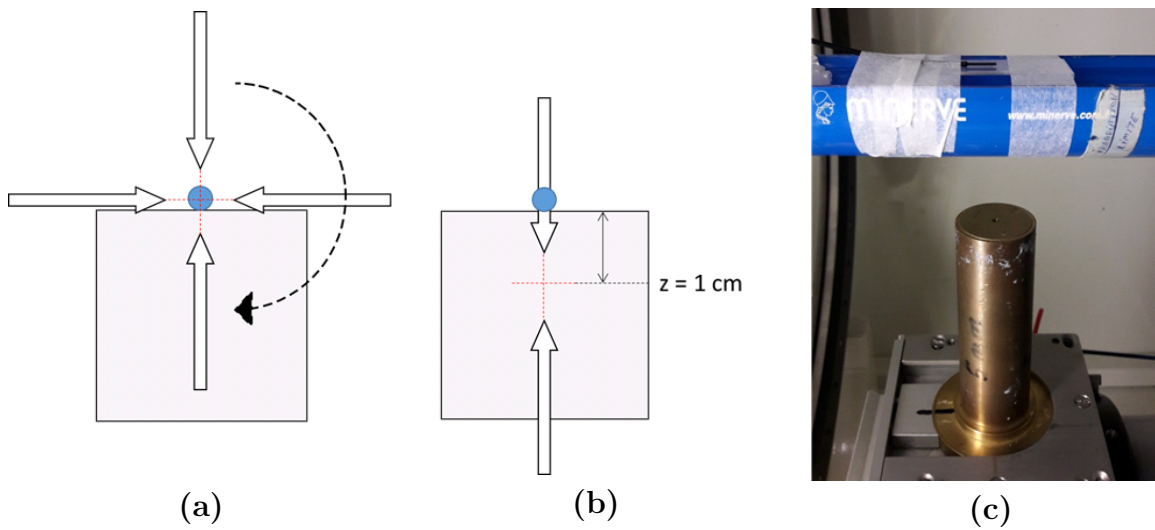


Figure 5.3.3 : (a) Balistiques des plans de traitement prescrits dans la fibre scintillante à la surface du fantôme de PMMA : 1 faisceau antérieur seul, 1 demi-arc ou une boîte à 4 faisceaux orthogonaux ; (b) Balistiques des plans de traitement prescrits à 1 cm de profondeur : 1 faisceau antérieur seul et 1 faisceau postérieur seul. L'isocentre est matérialisé par la croix en pointillés rouges. (c) Mesure de la dose avec DosiRat en incidence postérieure.

Le calcul de dose Monte Carlo a été effectué par SmART-Plan avec 1 % d'incertitude statistique puis le fichier de traitement (.ini) a été exporté vers Pilot. Il contient les coordonnées du lit qui placeront la cible à l'isocentre, les paramètres du faisceau (tension, courant, collimateur) et la durée d'irradiation. La distribution de dose calculée a été exportée vers ImageJ sous le format DICOM RT Dose et nous a permis d'extraire la dose moyenne calculée dans le scintillateur dans une région d'intérêt de $0,6 \times 0,6 \times 1 \text{ mm}^3$.

L'irradiation a été réalisée comme le montre la figure 5.3.3 (c). La dose a été mesurée avec DosiRat en appliquant l'équation 5.1.4 avec le facteur correctif adéquat, choisi en fonction du collimateur et de l'incidence du faisceau.

5.3.2.2 Résultats et discussion

Le tableau 5.3.2 présente les résultats pour les plans de traitements ciblés sur la fibre scintillante et le tableau 5.3.3 ceux ciblés à 1 cm de profondeur dans le mini-fantôme. Ils

contiennent les doses calculées par SmART-Plan et celles mesurées par DosiRat ainsi que les écarts relatifs et absolus entre les doses planifiées et délivrées.

Table 5.3.2 : Comparaison entre la dose calculée par SmART-Plan et la dose mesurée par DosiRat pour différents plans de traitement, avec l'isocentre au centre du dosimètre.

Collimateur	Balistique	Dose calculée SmART-Plan (Gy)	Dose mesurée DosiRat (Gy)	Écart relatif	Écart absolu (cGy)
10 mm $\varnothing$	0 °	2,00	1,97	-1,7 %	-3,5
	demi-arc	3,97	3,88	-2,2 %	-8,8
	Boîte 0 °	1,00	0,91	-8,6 %	-8,5
	Boîte 90 °	1,00	0,92	-7,6 %	-7,6
	Boîte 180 °	1,00	0,90	-9,8 %	-9,8
	Boîte 270 °	1,00	0,93	-6,8 %	-6,8
5 mm $\varnothing$	0 °	2,00	1,96	-2,3 %	-4,5
	demi-arc	3,97	3,87	-2,5 %	-10,1
	Boîte 0 °	1,01	0,91	-9,2 %	-9,2
	Boîte 90 °	1,01	0,93	-8,1 %	-8,2
	Boîte 180 °	1,00	0,93	-7,9 %	-7,9
	Boîte 270 °	1,01	0,91	-9,7 %	-9,8

Table 5.3.3 : Comparaison entre la dose calculée par SmART-Plan et la dose mesurée par DosiRat pour différents plans de traitement, avec l'isocentre à 1 cm de profondeur.

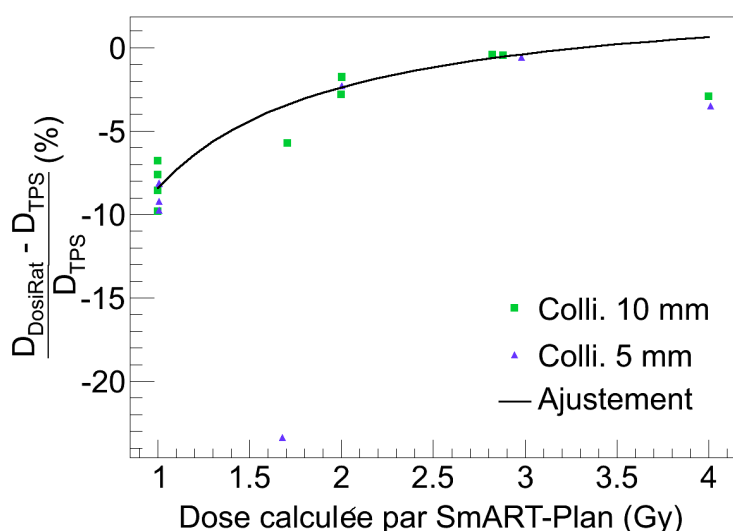
Collimateur	Balistique	Dose calculée SmART-Plan (Gy)	Dose mesurée DosiRat (Gy)	Écart relatif	Écart absolu (cGy)
10 mm $\varnothing$	0 °	2,88	2,87	-0,5 %	-1,4
	180 °	1,71	1,61	-6,0 %	-10,2
5 mm $\varnothing$	0 °	2,98	2,96	-0,6 %	-1,7
	180 °	1,67	1,28	-23,0 %	-38,6

De manière générale, l'écart varie de -0,5 % à -23,0 %. Il est systématiquement négatif et est plus important pour les faibles doses. Les mesures avec les incidences postérieures présentent cependant des écarts relatifs plus importants que pour les autres balistiques. Ce sous-dosage s'explique par une correction inexacte du Winston-Lutz. Le décalage du centre du champ et de l'isocentre d'imagerie provoque alors une irradiation partielle de la fibre. Ces écarts peuvent aussi s'expliquer par la composition du lit Minerve qui n'est pas parfaitement connue et assimilée à du PMMA dans SmART-Plan. Pour une densité du lit plus élevée que celle du PMMA, la durée d'irradiation serait légèrement supérieure pour une même dose délivrée au point de prescription.

Afin d'analyser plus précisément les résultats et expliquer les variations, l'évolution des écarts relatifs en fonction de la dose planifiée a été étudiée pour l'ensemble des mesures et est représentée sur la figure 5.3.4. Les données ont été ajustées par une fonction variant

avec l'inverse de la dose calculée, suivant l'équation (5.3.1). Les demi-arcs et les irradiations postérieures n'ont pas été prises en compte dans l'ajustement.

$$\frac{D_{DosiRat} - D_{TPS}}{D_{TPS}} = \frac{a}{D_{TPS}} + b \quad (5.3.1)$$



Paramètre d'ajustement	Valeur
a	- 0,11 Gy
b	3,6 %

Figure 5.3.4 : À gauche : écarts relatifs entre la dose mesurée et la dose calculée, en fonction de la dose calculée par le TPS SmART-Plan. À droite : paramètres d'ajustement de l'écart entre la dose mesurée et la dose calculée exprimé par l'équation (5.3.1). Les demi-arcs et les incidences postérieures ont été exclus de l'ajustement.

L'ajustement des données a mis en évidence une différence systématique de 0,11 Gy (paramètre a) entre les doses calculées et mesurées (voir tableau de la figure 5.3.4). Étant donné le débit de dose de l'irradiateur, cette valeur correspond à une durée d'irradiation de 2,1 secondes. Elle correspond au temps de déclenchement et au temps de montée de l'irradiateur, mis en évidence au chapitre 4 et qui correspondait à 2,2 secondes. Il s'agit donc d'un biais entre la dose calculée par le TPS et celle effectivement délivrée.

Outre ce sous-dosage systématique, l'ajustement a permis de montrer que les doses mesurées par DosiRat étaient de 3,6 % plus élevées que les doses calculées (paramètre b). Les sources potentielles de ce biais peuvent provenir de DosiRat ou de SmART-Plan. Une des pistes serait l'incertitude sur les facteurs correctifs de l'étalonnage de DosiRat. Une autre piste serait une erreur sur l'attribution des densités des matériaux dans SmART-Plan, à partir de la courbe d'étalonnage des UH. Cependant, les mesures ne permettent pas de conclure sur l'origine exacte de ce biais.

Afin d'exprimer les écarts réels entre le dosimètre et la dose effectivement délivrée par l'irradiateur, la dose calculée a été corrigée du temps de montée (a) avec l'équation (5.3.2) :

$$D_{TPSCORR} = D_{TPS} - a \quad (5.3.2)$$

Les écarts relatifs et absolus entre les doses mesurées et les valeurs corrigées du TPS sont

présentés dans les tableaux 5.3.4 et 5.3.5, pour les plans de traitement prescrits dans la fibre à l'isocentre et en profondeur dans le fantôme respectivement.

Table 5.3.4 : Comparaison entre la dose calculée par SmART-Plan **corrigée** (Gy) et la dose mesurée par DosiRat (Gy) pour différents plans de traitement délivrés au mini-fantôme de PMMA, avec l'isocentre au centre du dosimètre.

Collimateur	Balistique	$D_{TPS} - a$ (Gy)	$D_{DosiRat}$ (Gy)	Écart relatif	Écart absolu (cGy)
10 mm $\varnothing$	0 °	1,88	1,97	4,6 %	8,7
	demi-arc	3,85	3,88	0,8 %	3,4
	Boîte 0 °	0,88	0,91	3,9 %	3,4
	Boîte 90 °	0,87	0,92	5,5 %	4,8
	Boîte 180 °	0,88	0,90	2,4 %	2,1
	Boîte 270 °	0,87	0,92	6,1 %	5,4
5 mm $\varnothing$	0 °	1,88	1,96	4,1 %	7,6
	demi-arc	3,85	3,87	0,5 %	2,0
	Boîte 0 °	0,89	0,91	3,0 %	2,7
	Boîte 90 °	0,88	0,93	4,6 %	4,0
	Boîte 180 °	0,88	0,93	4,8 %	4,2
	Boîte 270 °	0,88	0,91	2,8 %	2,5

Table 5.3.5 : Comparaison entre la dose calculée par SmART-Plan **corrigée** (Gy) et la dose mesurée par DosiRat (Gy) pour différents plans de traitement délivrés au mini-fantôme de PMMA, avec l'isocentre à 1 cm de profondeur.

Collimateur	Balistique	$D_{TPS} - a$ (Gy)	$D_{DosiRat}$ (Gy)	Écart relatif	Écart absolu (cGy)
10 mm $\varnothing$	0 °	2,76	2,87	3,9 %	10,8
	180 °	1,59	1,61	1,2 %	2,0
5 mm $\varnothing$	0 °	2,86	2,96	3,7 %	10,5
	180 °	1,55	1,28	-17,1 %	-26,7

Pour l'ensemble des balistiques antérieures, latérales et les demi-arcs, l'écart relatif moyen entre le calcul et la mesure est de 3,5 %, correspondant au biais ci-dessus et pouvant provenir du TPS ou du dosimètre. La dispersion de ces écarts est de $\pm 1,6$ % et est de même ordre de grandeur que la répétabilité de mesure avec DosiRat avec cette sonde (1 %). Malgré le biais identifié, les doses mesurées concordent avec celles planifiées par le TPS avec des écarts compris entre 1,9 % et 5,1 %. Ces résultats sont très satisfaisants et comparables au seuil de tolérance standard utilisé pour la dosimétrie *in vivo* en radiothérapie clinique (± 5 %).

En revanche, pour les irradiations d'incidences postérieures, DosiRat sous-estime la dose jusqu'à -17,1 % avec le champ de 5 mm de diamètre. Comme indiqué précédemment, ces écarts s'expliquent par une correction inexacte du Winston-Lutz et la méconnaissance de la composition du lit Minerve.

En conclusion, la vérification de la concordance entre la dose planifiée et la dose mesurée sur un fantôme a permis d'identifier deux sources d'erreur. La première provient de la différence entre la durée d'irradiation planifiée et celle effectivement réalisée par l'irradiateur. La deuxième concerne un biais systématique sur les écarts de dose, dont la source n'est pas clairement identifiable en l'état actuel.

D'un point de vue pratique, cette étape de vérification préalable sur fantôme a permis de mettre en évidence certaines limitations liées à l'utilisation des systèmes précliniques. En particulier, l'absence de simulation lumineuse et la taille des lasers par rapport à la taille des champs, limitent la précision concernant le positionnement du dosimètre au centre du champ d'irradiation. Afin d'effectuer une mesure sur l'axe du faisceau, le détecteur doit donc être positionné à l'aide de l'imagerie pour assurer un placement millimétrique. Cela contraint alors d'effectuer le plan de traitement de l'animal en l'imageant avec le détecteur en place.

Dans l'ensemble, les résultats sont satisfaisants et permettent d'effectuer des vérifications dosimétrique *in vivo* pour des études radiobiologiques avec une connaissance des limites du système de mesure d'une part et du TPS d'autre part.

Par ailleurs, nos résultats sont comparables aux vérifications dosimétriques effectuées par plusieurs auteurs pour valider les calculs de dose obtenus par simulation Monte Carlo avec des micro-irradiateurs précliniques. Tryggstad *et al* [33] ont modélisé la géométrie du SARRP et les doses calculées et mesurées concordent à 3,4 % pour des faisceaux de 3 à 5 mm de diamètre. De la même manière, les doses calculées avec l'irradiateur X-Rad 225Cx modélisé par van Hoof *et al* [85] avec EGSnrc concordent avec celles mesurées avec des écarts de 5 % pour les collimateurs de 5 et 15 mm de diamètre. Noblet *et al* [8] ont également validé les calculs de dose délivrée par un X-Rad 225Cx, modélisé avec GATE, avec des mesures par films EBT3. Pour des irradiations en arc de 360°, les différences de dose étaient de $\pm 2,1$ % pour l'ensemble des collimateurs circulaires de diamètres supérieurs à 1 mm.

5.3.3 Vérifications dosimétriques *in vivo*

La dosimétrie *in vivo* clinique a pour but de contrôler la dose prescrite dans un volume par une mesure au point d'entrée de chaque faisceau, sur la peau du patient. Pour la dosimétrie *in vivo* préclinique, des contraintes liées à la prise en charge de l'animal et au positionnement du détecteur limitent la flexibilité des mesures. L'animal doit être anesthésié et surveillé tout au long de l'irradiation. Comme montré dans la section précédente, il est également très difficile de placer le dosimètre au centre des mini-collimateurs, dans l'axe du volume à traiter. Il n'existe en effet pas de projection lumineuse du champ sur le X-Rad 225Cx et les lasers de positionnement, de largeur similaire à la fibre scintillante, ne permettent pas d'assurer une précision de centrage sub-millimétrique. Les vérifications dosimétriques *in vivo* sur les petits animaux ont donc été réalisées en suivant la méthodologie adoptée pour les mesures sur le mini-fantôme, où les incertitudes liées au positionnement du dosimètre dans le faisceau sont minimisées en le plaçant à l'isocentre grâce à un CBCT, ou en effectuant des irradiations dans des champs larges (supérieurs à 10 mm de diamètre).

Des expériences *ex vivo* ont été réalisées dans un premier temps afin d'établir un protocole rigoureux de mesure de la dose sur le crâne, pour des irradiations cérébrales. Cela nous a permis d'une part de limiter le nombre d'animaux impliqués dans l'expérience (3 rats).

D'autre part, une étude de reproductibilité a pu être menée, malgré la dose cumulée élevée.

Suite à cette validation de protocole, des mesures *in vivo* ont été effectuées lors d'une expérience de radiobiologie menée par l'équipe Cervoxy de Cyceron. Pérèz *et al* comparent l'effet des faibles doses sur les tissus cérébraux chez les rats à celui des fortes doses. La dose planifiée par différents plans de traitement a donc été contrôlée avec DosiRat sur le crâne de 6 rats : 3 recevant une forte dose et 3 recevant une faible dose.

Les expériences *ex vivo* et *in vivo* seront présentées et traitées ensemble. Les conditions de mesure des deux expériences étaient en effet similaires et étant donné la localisation des irradiations, les mouvements cardiaques ou respiratoires de l'animal ne sont pas à l'origine des différences entre les mesures *ex vivo* et *in vivo*.

5.3.3.1 Matériel et méthodes

L'ensemble des irradiations a été réalisé à l'aide d'un faisceau antérieur seul, ciblant le centre du cerveau de l'animal. La dose a été mesurée à la surface du crâne.

Les étapes de planification de traitement et de mesures de la dose sont résumées sur la figure 5.3.5. Elles sont identiques à celles décrites pour les mesures de dose sur le mini-fantôme. La durée totale d'un traitement est d'environ 30 minutes (incluant les étapes d'imagerie et de planification ainsi que la mesure) pendant laquelle l'animal est maintenu anesthésié.

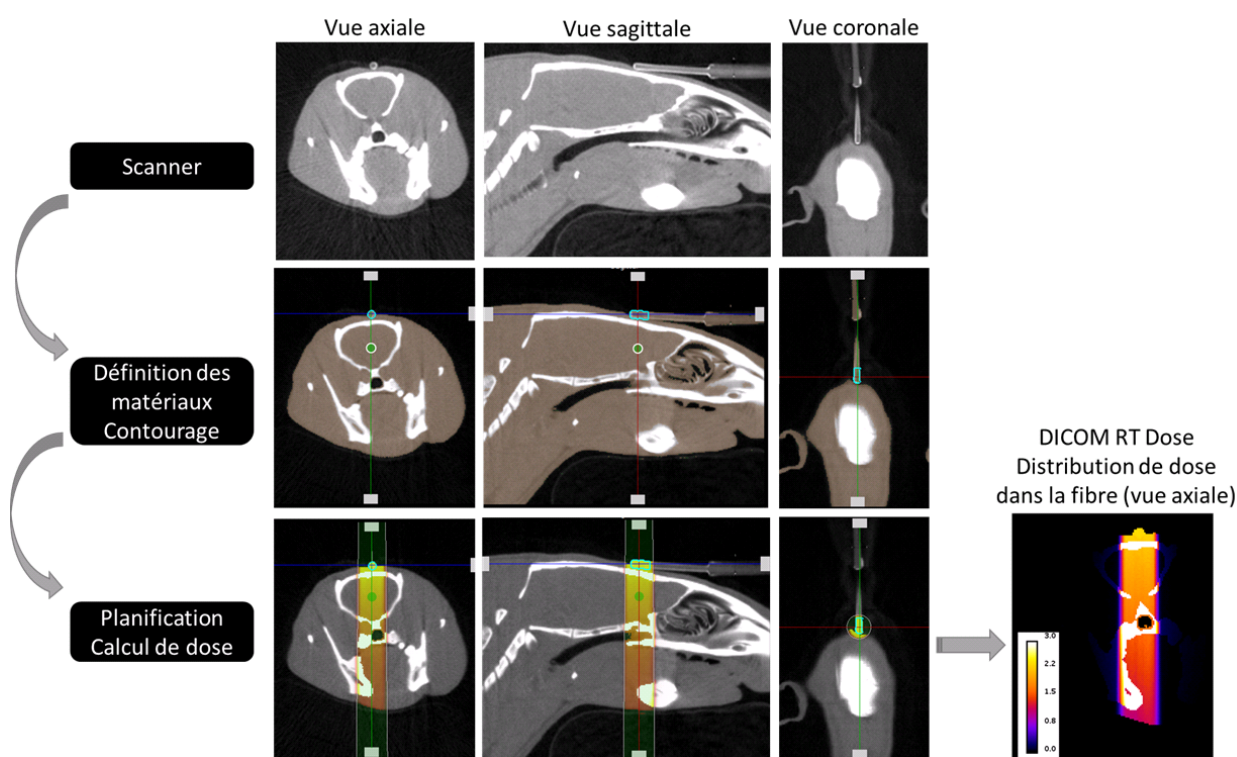


Figure 5.3.5 : Étapes de planification de traitement pour la vérification *in vivo* de la dose planifiée, mesurée à la surface du crâne d'un rat.

Le déroulement de l'expérience pour un animal comprend tout d'abord la phase d'anesthésie au gaz isoflurane (sauf *ex vivo*). Le rat est positionné dans le lit Minerve, conçu aussi bien pour l'imagerie que l'irradiation. La sonde de DosiRat est fixée sur le crâne du rat.

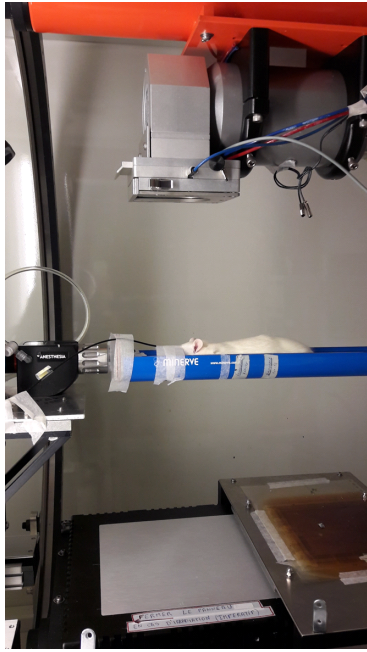


Figure 5.3.6 : Imagerie du rat, DosiRat étant positionné sur son crâne.



Figure 5.3.7 : Irradiation du cerveau d'un rat et contrôle de la dose délivrée par DosiRat, placé sur l'axe du faisceau et centré sur les lasers de positionnement.

Une acquisition CBCT de l'animal avec le détecteur est alors effectuée, comme montré sur la figure 5.3.6, puis les images sont exportées vers SmART-Plan. Les matériaux et densités sont attribués aux différents voxels de l'image : les tissus mous (ICRU), l'os (ICRU) et l'air. La fibre est contourée et assimilée à de l'eau. Différents plans de traitements ont alors été créés et la dose déposée dans la fibre calculée à partir de l'image DICOM RT Dose :

- Pour les expériences *ex vivo*, la dose prescrite au cerveau était de 2 Gy, 0,5 Gy et 0,1 Gy avec les collimateurs de 10, 5 et 2,5 mm de diamètre. Pour les faibles doses (0,5 et 0,1 Gy), la durée d'irradiation étant trop courte à débit de dose standard (225 kV, 13 mA), elles ont donc été réalisées avec un débit de dose dix fois plus faible (225 kV, 1,3 mA). Chaque mesure a été effectuée trois fois afin d'évaluer la reproductibilité. L'animal ainsi que le dosimètre ont été systématiquement sortis puis replacés entre chaque mesure.
- Pour les expériences *in vivo*, le collimateur de 25 mm de diamètre a été utilisé pour garantir une irradiation totale du cerveau. La dose prescrite au centre du cerveau était de 10 Gy à débit standard (forte dose) et de 0,1 Gy à débit réduit (faible dose). La grande différence de poids entre les rats des expériences *ex vivo* (~ 400 g) et *in vivo* (~ 600 g) a également contribué à diversifier les configurations.

Le traitement a ensuite été délivré à l'animal et la dose mesurée avec DosiRat comme le montre la figure 5.3.7. Le facteur correctif de l'étalonnage appliqué (équation (5.1.5)) est celui comprenant l'hétérogénéité os dans un mini-fantôme composé de cerveau (voir figure 5.3.1).

5.3.3.2 Résultats et discussion

Les résultats sont présentés dans le tableau 5.3.6. Sur les 46 mesures effectuées au total, seule une mesure par collimateur, par dose prescrite et par débit de dose est présentée ici. Le reste des résultats se trouve en annexe. Les résultats sont néanmoins discutés dans leur

ensemble en se concentrant sur l'écart entre la dose mesurée par DosiRat et la dose calculée par SmART-Plan.

À débit de dose standard (13 mA), les écarts varient de +6,5 à -1,6 %, pour les fortes doses (10 et 2 Gy prescrits au cerveau), pour toutes les tailles de champ supérieures à 2,5 mm de diamètre. Pour la dose de 0,5 Gy, les écarts sont plus élevés : de l'ordre de -15 %.

À débit de dose réduit (1,3 mA), les écarts pour les faibles doses (0,5 et 0,1 Gy) sont de l'ordre de -6 %.

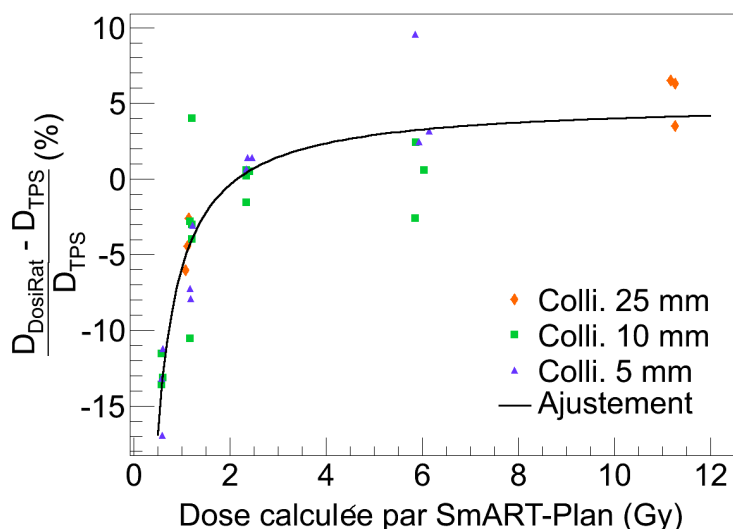
En revanche, quel que soit le débit de dose, les écarts sont de l'ordre de -20 à -30 % avec le collimateur de 2,5 mm de diamètre. Ces différences importantes viennent de la dimension de la fibre scintillante (2 mm) qui est proche de celle du faisceau. De plus, la correction du Winston-Lutz n'a pu être effectuée en début d'expérience pour ce collimateur du fait des amplitudes de mouvements mécaniques parasites trop importantes devant le diamètre du champ (*cf.* § 3.2.1 du chapitre 3). Une erreur de ciblage est donc inévitable menant à un sous-dosage, dont l'amplitude varie avec la reproductibilité de positionnement du collimateur. Ces résultats ne seront donc pas traités avec les autres à cause du biais causé par l'irradiation partielle de la fibre.

Pour les autres collimations, les écarts semblent évoluer en fonction de la dose totale délivrée et ne dépendent pas de la taille du champ.

Une analyse similaire à celle faite pour les vérifications sur le mini-fantôme a donc été effectuée. Les écarts relatifs sont représentés en fonction de la dose calculée par SmART-Plan sur la figure 5.3.8. Afin de comparer les écarts obtenus à débit de dose réduit à ceux obtenus à débit de dose standard, les doses pour 1,3 mA ont été multipliées par 10. La courbe a été ajustée par l'équation (5.3.1) qui a, ici aussi, permis d'extraire les deux paramètres a et b , représentatifs des écarts de doses. Ils sont rapportés dans le tableau de la figure 5.3.8.

Table 5.3.6 : Comparaison entre la dose calculée par SmART-Plan et celle mesurée par DosiRat pour différents plans de traitement délivrés au cerveau de rats à différents débits de dose.

Courant	Ø champ (mm)	$D_{prescrite}$ au cerveau (Gy)	D_{TPS} (Gy)	$D_{DosiRat}$ (Gy)	Écart relatif	Écart absolu (cGy)
13 mA	25	10	11,27	11,98	6,3 %	71,1
		2	2,42	2,43	0,5 %	1,2
	10	0,5	0,60	0,52	-13,1 %	-7,9
		2	2,38	2,41	1,4 %	3,3
	5	0,5	0,59	0,49	-16,9 %	-10,1
		2	2,37	1,92	-19,0 %	-44,9
	2,5	0,5	0,59	0,42	-29,1 %	-17,2
		0,1	0,11	0,10	-6,0 %	-0,65
1,3 mA	25	0,5	0,59	0,57	-2,6 %	-1,51
		0,1	0,12	0,12	-3,0 %	-0,36
	10	0,5	0,59	0,61	2,5 %	1,46
		0,1	0,12	0,11	-7,9 %	-0,94
	5	0,5	0,59	0,54	-8,3 %	-4,89
		0,1	0,12	0,09	-24,2 %	-2,87
	2,5	0,5	0,59	0,54	-8,3 %	-4,89
		0,1	0,12	0,09	-24,2 %	-2,87



Paramètre d'ajustement	Valeur
a	- 0,11 Gy
b	5,1 %

Figure 5.3.8 : À gauche : écarts relatifs entre la dose mesurée et la dose calculée, en fonction de la dose calculée par le TPS SmART-Plan. À droite : Paramètres d'ajustement de l'écart entre la dose mesurée et la dose calculée exprimé par l'équation (5.3.1).

Le paramètre a (-0,11 Gy) est équivalent à celui obtenu lors des mesures sur le mini-fantôme et correspond à la dose perdue par le temps déclenchement et de stabilisation du tube à rayons X, non pris en compte dans la durée de traitement calculée par le TPS. Cette dose correspond effectivement à 1,9 secondes de faisceau, délivré avec le débit de dose standard. Cette durée est similaire aux 2,1 secondes calculées précédemment.

Un biais caractérisé par le paramètre b est également identifié. Il est comparable à celui du mini-fantôme (3,6 %) bien que légèrement supérieur (5,1 %). Cette différence peut ici aussi s'expliquer par l'incertitude sur le facteur correctif FCE . En effet, les conditions de mesure sont éloignées de celles pour lesquelles FCE a été calculé (tableau 5.3.1). La forme cylindrique du crâne peut provoquer un manque de photons rétro-diffusés par rapport à l'horizontalité de la surface du mini-fantôme. La prise en compte de ce manque de dose permettrait de corriger davantage la surestimation de la dose par DosiRat à l'aide un facteur correctif plus faible ($< 0,969$) et ainsi diminuer les écarts relatifs avec la dose calculée. Cependant, chaque animal a sa propre anatomie et il serait trop fastidieux de simuler un facteur correctif pour chaque cas.

Les écarts entre les doses mesurées et effectivement délivrées par l'irradiateur ont alors été analysés. La dose, calculée par SmART-Plan, a été corrigée suivant l'équation (5.3.2) avec $a_{13 \text{ mA}}=0,11 \text{ Gy}$ pour le débit standard ou $a_{1,3 \text{ mA}}=0,011 \text{ Gy}$ pour le débit réduit. En outre, à débit réduit, le courant atteint par l'irradiateur est supérieur à celui planifié (1,335 mA au lieu de 1,3 mA) générant une dose délivrée 2,7 % plus importante. La dose calculée par le TPS a donc également été normalisée au courant réel.

Les nouveaux écarts de dose sont présentés dans le tableau 5.3.7. La moyenne et l'écart type des écarts de dose ont été calculés sur l'ensemble des mesures réalisées, pour un débit de dose donné et sans distinction sur la taille du champ (25, 10 ou 5 mm de diamètre). Ainsi, la moyenne des écarts de dose à débit standard est de 5,9 %, correspondant au biais identifié,

avec une dispersion de $\pm 1,7$ %. Cette dispersion est du même ordre de grandeur que la répétabilité de la mesure avec DosiRat avec cette sonde (1 % sur 10 mesures consécutives). La dose mesurée dans ces conditions d'irradiation est en accord avec la dose planifiée avec des écarts allant de 4,2 % à 7,6 %.

Pour le débit réduit et les faibles doses, les écarts sont de $2,8$ % $\pm 3,9$ %. La dispersion plus élevée est due à la répétabilité de mesure avec DosiRat (2 % à ce débit de dose). Dans ces conditions, la mesure de dose avec DosiRat présente des écarts avec la dose planifiée allant de -1,1 % à 6,7 % .

Table 5.3.7 : Comparaison entre la dose calculée par SmART-Plan corrigée et celle mesurée par DosiRat pour différents plans de traitement délivrés au cerveau de rats à différents débit de dose.

Courant	$\varnothing$ champ (mm)	$D_{prescrite}$ au cerveau (Gy)	$D_{TPS} - a$ (Gy)	$D_{DosiRat}$ (Gy)	Écart relatif	Écart absolu (cGy)
13 mA	25	10	11,16	11,98	7,4 %	82,1
	10	2	2,31	2,43	5,3 %	12,2
		0,5	0,49	0,52	6,2 %	3,0
	5	2	2,27	2,41	6,3 %	14,3
		0,5	0,48	0,49	1,9 %	0,9
	25	0,1	0,10	0,10	2,3 %	0,22
1,3 mA	10	0,5	0,61	0,57	0,1 %	0,07
		0,1	0,11	0,12	4,3 %	0,48
	5	0,5	0,60	0,61	2,0 %	1,22
		0,1	0,11	0,11	-0,8 %	-0,08
	25	0,1	0,10	0,10	2,3 %	0,22
	10	0,5	0,61	0,57	0,1 %	0,07

Ces mesures ont donc permis de montrer que DosiRat est un dosimètre ponctuel adapté aux mesures *in vivo* pour des champs d'incidence antérieur à l'animal et de diamètre allant de 25 à 5 mm. Il donne de bons résultats à débit de dose standard et des écarts de plus grande amplitude à faible débit.

5.3.4 Conclusions sur la dosimétrie *in vivo*

La dosimétrie *in vivo* à une dimension à l'échelle millimétrique a pu être effectuée sur le X-Rad 225Cx avec notre dosimètre par fibre scintillante. Ces mesures sont inédites dans le milieu de la recherche préclinique.

Le dosimètre DosiRat a d'abord été étalonné en dose dans l'eau dans une cuve à eau de grande dimension. Les différences importantes de volume diffusant entre les conditions d'étalonnage et celles des mesures sur de petits spécimens ont été prises en compte par la simulation des spectres en énergie. Les facteurs correctifs calculés ont alors permis de corriger la dépendance en énergie de DosiRat due aux modifications spectrales, pour chaque configuration. Ils n'ont néanmoins pas été calculés individuellement pour chaque animal mais pour un mini-fantôme de PMMA de dimension animale.

Les vérifications dosimétriques de traitements planifiés avec le TPS SmART-Plan sur le mini-fantôme de PMMA et sur des rats sont très concluantes. Elles valident notamment la faisabilité des mesures de doses en surface pour une dose prescrite soit en surface soit en profondeur.

5 Utilisation préclinique

Ces expériences ont également mis en lumière les limites actuelles de la précision de la dosimétrie *in vivo* en radiothérapie préclinique. Elles proviennent aussi bien du dosimètre, du micro-irradiateur, du TPS ou des animaux et sont présentés ci-après.

DosiRat La dose mesurée par DosiRat dépend de la justesse du facteur correctif appliqué au facteur d'étalonnage. Il peut dépendre de la position du détecteur sur l'animal et de la corpulence de celui-ci et induire un biais sur la mesure.

Pour l'irradiation à bas débit de dose, la dispersion des mesures est plus importante du fait du rapport du signal sur bruit plus faible. Cela constitue une limitation pour des contrôles de doses périphériques, où le détecteur serait hors champ pendant une partie de l'irradiation. Un exemple de situation est celui de la mesure de la dose délivrée en surface pour un traitement prescrit en profondeur avec une irradiation par arc. Cependant, un meilleur couplage optique des éléments de DosiRat permettrait d'améliorer le rapport signal sur bruit du dosimètre.

Micro-irradiateur et TPS Concernant l'irradiateur, bien que la dimension du scintillateur permette des mesures dans des champs de 2,5 mm de diamètre, la précision de positionnement n'est pas suffisante. Le système d'imagerie assure un positionnement sub-millimétrique à l'isocentre mais l'alignement du collimateur avec le centre d'irradiation n'est pas reproductible. Aussi, en l'absence de simulation lumineuse, le positionnement du détecteur sur l'axe du faisceau est très difficile.

Les mesures ont également mis l'accent sur le sous-dosage généré par la différence entre la durée d'irradiation planifiée et effectivement réalisée. Cette différence de 2 secondes est due au délai de déclenchement du faisceau et au temps de montée du tube à rayons X. Le courant du tube varie également par rapport au courant planifié. Ces constatations indiquent la nécessité d'un système de vérification servant d'interface entre les données du TPS et celle de l'irradiateur. La mise en place de chambres monitrices pourrait être envisagée pour contrôler en temps réel la dose réellement délivrée, à l'exemple de celles mesurant les unités moniteurs délivrées en clinique par les accélérateurs linéaires médicaux.

Système de planification de traitement Dans l'optique de mesures de doses dans l'animal (cavité naturelle par exemple), une autre limitation concernerait le calcul de dose par le TPS. La composition des tissus animaux n'étant pas encore très bien connue les tissus définis sont humains [86], ce qui peut générer des différences entre la dose calculée et réellement délivrée. Dans nos expériences, seuls 3 tissus différents définissaient l'anatomie du rat dans SmART-Plan. Cependant Bazalova *et al* [40] et Noblet *et al* [98] ont montré que le nombre de tissus différents définis sur les images scanner (peau, tissus mous, cerveau, matière grise, matière blanche, graisse, os du crâne) influence le calcul de dose final, étant donné la grande variabilité des coefficients d'absorption massiques avec le matériau à ces énergies.

Animaux Concernant les animaux, le placement ne peut se faire qu'en décubitus dorsal de manière à garder la tête proche de la diffusion du gaz anesthésiant. Cela limite les zones accessibles pour le contrôle dosimétrique. Par ailleurs, les mesures sur le crâne ne sont pas sujettes aux mouvements physiologiques de l'animal qui peuvent cependant générer des distributions de dose hétérogènes lors du traitement de tumeurs pulmonaires ou abdominales. Cette thématique fait l'objet de la section suivante.

Toutes ces considérations prises en compte, les mesures de doses avec DosiRat permettent de contrôler la dose délivrée aux animaux avec une incertitude allant de 4 à 8 % (à 225 kV, 13 mA), pour la corrélérer à des observations biologiques.

5.4 Irradiation de tumeurs mobiles

5.4.1 Prise en compte des mouvements en radiothérapie

La section précédente présentait des irradiations localisées au niveau du crâne. Cette localisation est immobile pendant le traitement ce qui réduit les erreurs de dépôt de dose liées au positionnement.

En revanche, la précision du ciblage n'est plus garantie lorsque la tumeur est située dans une zone anatomique soumise aux mouvements cardiaque et respiratoire de l'animal, typiquement le thorax ou l'abdomen. L'amplitude de déplacement tumoral peut atteindre 5 mm chez la souris et davantage chez le rat [7]. En conséquence, le volume tumoral est partiellement irradié ou sort du champ d'irradiation. Il en résulte un dépôt de dose hétérogène dans la tumeur et une diminution de la dose totale délivrée qui dépend de l'ampleur du déplacement tumoral.

Sans prise en compte des mouvements pendant le traitement, deux solutions peuvent être mises en place pour corriger ce sous dosage :

- irradier la tumeur avec des marges plus importantes, contenant l'intégralité de son déplacement. Le volume reçoit alors la dose prescrite mais la dose aux organes à risques avoisinants augmente significativement.
- prescrire une dose plus importante à la tumeur pour contrebalancer la réduction de dose due aux mouvements, au détriment de l'augmentation de la dose aux organes à risques.

Les solutions alternatives implémentées en radiothérapie chez l'homme sont l'irradiation synchronisée à la respiration (technique de *gating*) et l'irradiation avec suivi de la position du volume cible en temps réel (technique de *tracking*) [151]. Dans le premier cas l'irradiation est réalisée sur une phase spécifique du cycle respiratoire et dans le deuxième le faisceau suit le mouvement de la tumeur. Ces deux approches permettent d'assurer une distribution de dose homogène dans la tumeur sans délivrer des doses plus importantes aux tissus sains.

Si ces techniques existent en routine clinique, elles constituent un champ de recherche encore en développement en radiothérapie préclinique [152]. Ni les irradiateurs ni les TPS actuels ne permettent de prendre en compte une composante temporelle durant le traitement. Si l'imagerie dynamique 2D est possible avec la fluoroscopie, la possibilité d'effectuer un CBCT 4D n'existe pas encore ni celle d'effectuer un plan de traitement sur une phase donnée du cycle respiratoire.

Plusieurs travaux ont néanmoins étudié l'effet des mouvements sur le traitement. Van der Heyden *et al* [153] ont effectué une analyse quantitative de l'impact de mouvements respiratoires en simulant par Monte Carlo une irradiation pulmonaire du fantôme numérique MOBY 4D avec des mini-faisceaux. Pour une tumeur de 4 mm de diamètre, ayant un déplacement de 4 mm, traitée avec un champ de 5 mm de diamètre, ils ont observé d'une part un gradient de dose important entre la portion du volume cible dans le champ et la portion sortante (-23 % de la dose). D'autre part, une diminution significative de la dose délivrée au volume cible (-11 %) a été observée lorsque celui-ci est proche du diaphragme.

Cette diminution devient négligeable si le volume cible est situé dans la partie haute du poumon.

Frelin-Labalme et Beaudouin [154] ont développé un fantôme dynamique capable de reproduire des mouvements millimétriques et périodiques à l'échelle de la souris. Ils ont étudié l'impact du mouvement sur l'imagerie (micro-TEP, micro-CT) et l'irradiation avec un X-Rad 225Cx pour des amplitudes de déplacement allant de 0,3 à 11 mm et pour différentes fréquences respiratoires de 30 à 120 cycles par minute. Les mouvements supérieurs à 2 mm d'amplitude résultent en une sur-évaluation du volume tumoral à l'imagerie et un gradient de dose à l'irradiation. Ils ont conclu sur l'utilité du fantôme dynamique pour optimiser les protocoles de traitement avec prise en compte des mouvements et pour implémenter l'irradiation synchronisée avec un micro-irradiateur.

À ce propos, Hill et Vojnovic [7] ont développé un obturateur de faisceau permettant une irradiation synchronisée avec la respiration (technique de *gating*) sur le micro-irradiateur SARRP de XStrahl. La mesure des mouvements qui déclenchent le faisceau est effectuée avec un système optique. Des mesures *in vivo* avec des films EBT3 ont permis de valider les irradiations synchronisées comparées au cas non-synchronisé [155]. Le profil de dose obtenu avec l'irradiation synchronisée au mouvement a montré une distribution de dose homogène, localisée, sans gradient de dose ni débordement en périphérie.

5.4.2 Dosimétrie des cibles mobiles avec DosiRat

L'implémentation des irradiations précliniques synchronisées au mouvement à l'aide d'un obturateur est en cours sur l'irradiateur de Cyceron, avec les travaux de Frelin-Labalme et Beaudouin. Notre dosimètre DosiRat pourrait être d'une grande utilité pour fournir une information dosimétrique en temps réel pour la mise en place d'un protocole d'irradiation synchronisée et pour les vérifications *in vivo* par la suite. Ainsi, l'objectif de la dernière partie de ce chapitre est d'évaluer la capacité de DosiRat à contrôler la dose délivrée dans un fantôme mobile. Ces résultats constituent une étude préliminaire, préalable aux mesures de dose lors d'un traitement synchronisé avec la respiration, qui n'ont pas été réalisées au cours de cette thèse.

Nous présenterons dans un premier temps le fantôme dynamique utilisé pour reproduire les mouvements d'une souris. Des mesures de dose sur le fantôme en mouvement effectuées avec DosiRat et des films EBT3 seront présentées dans un second temps.

5.4.2.1 Matériels et méthodes

Fantôme dynamique Le mini-fantôme dynamique présenté sur la figure 5.4.1 est constitué d'un barreau de PMMA de $3 \times 9 \times 3 \text{ cm}^3$ similaire aux dimensions d'une souris. Il contient des tubes pouvant être remplis d'eau ou de ^{18}F -FDG, radiotraceur pour l'imagerie micro-TEP. Il est solidaire d'une tige métallique reliée à un moteur. Ce moteur génère des mouvements suivant des fonctions qui peuvent être sinusoïdales, triangulaires ou définies par l'utilisateur [154] et permettent ainsi de reproduire l'amplitude, la fréquence et la forme des mouvements respiratoires d'une souris et d'un rat. Les paramètres d'entrée de la fonction sont définis par une amplitude (V), une fréquence (Hz) et une forme.

La fonction implémentée durant cette étude est celle du mouvement du diaphragme d'une souris anesthésiée respirant librement. Pour obtenir cette fonction, la souris a été imagée avec une acquisition fluoroscopique 2D à 40 kV, 7 mA. Cent projections ont été acquises

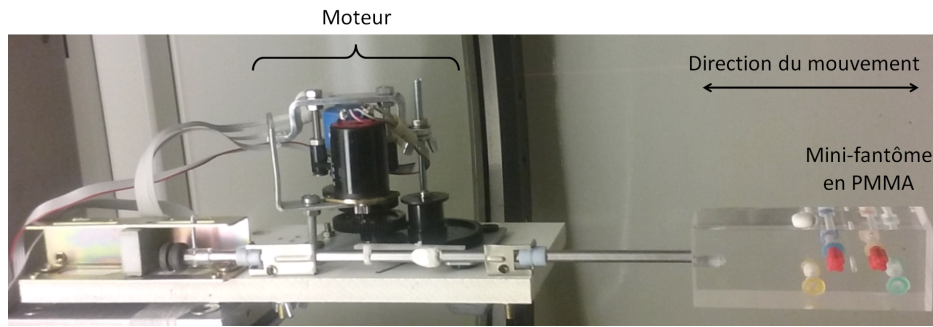


Figure 5.4.1 : Différentes parties constituant le mini-fantôme dynamique.

avec une fréquence de 15 images par seconde. La position longitudinale (axe tête-queue) du diaphragme a été extraite de chaque image et est représentée en fonction du temps, sur la figure 5.4.2.

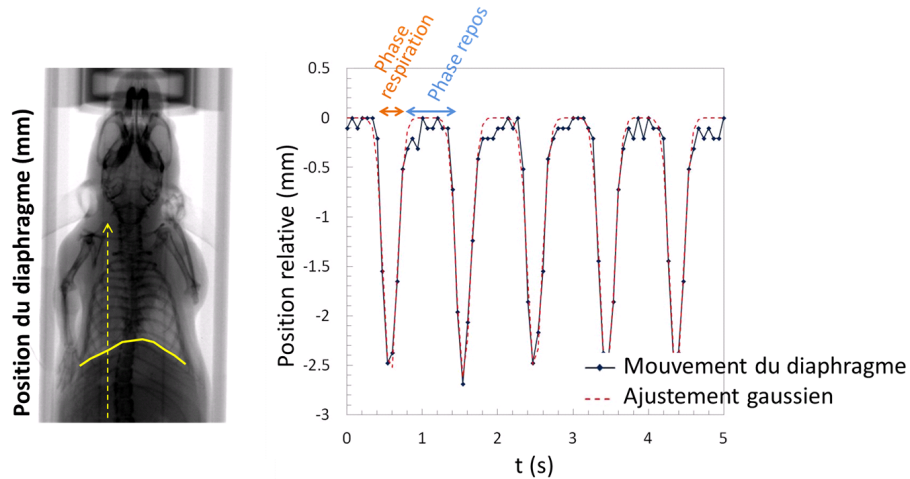


Figure 5.4.2 : Mouvement du diaphragme d'une souris en fonction du temps ajusté par une gaussienne afin de définir la fonction d'entrée pour le mouvement du mini-fantôme dynamique.

Ce profil se distingue par deux phases qui se répètent d'un cycle respiratoire à l'autre :

- la phase de repos qui est une phase longue (~ 700 ms), où l'animal peut être considéré immobile.
- la phase de respiration qui est une phase brève pendant laquelle l'animal inspire et expire rapidement (~ 300 ms). Cette phase provoque le déplacement longitudinal du diaphragme dont l'amplitude sera considérée négative par la suite, par rapport à la position immobile.

La fréquence de respiration dans ce cas était d'environ 1 Hz (60 cycles par minute) mais peut varier de 0,5 à 2 Hz en fonction du degré d'anesthésie de l'animal.

La phase de respiration a été ajustée par une gaussienne avec une amplitude de 2,62 mm et une largeur à mi-hauteur de 223 ms. Ce profil a été utilisé comme fonction d'entrée pour le mouvement du mini-fantôme, avec des amplitudes variables (V) appliquées au moteur.

Amplitudes de mouvement Avant de mesurer la dose sur le mini-fantôme mobile, les amplitudes de déplacement (mm) ont été mesurées pour plusieurs amplitudes du signal d'entrée (V). Les étapes sont illustrées sur la figure 5.4.3.

Un polymère de haute densité a été placé sur le haut du fantôme. Le tout a alors été imagé avec une acquisition fluoroscopique 2D à 40 kV, 7 mA. Cent projections ont été acquises avec une fréquence de 15 images par seconde. Une analyse semi-automatique avec le logiciel ImageJ [93] a permis de calculer les coordonnées du centre de masse du polymère (X_M , Y_M) sur chaque projection et donc de déterminer son déplacement en fonction du temps. Un étalonnage spatial des images fluoroscopiques a préalablement été effectué à partir des dimensions du fantôme pour convertir les pixels en dimensions physiques (mm).

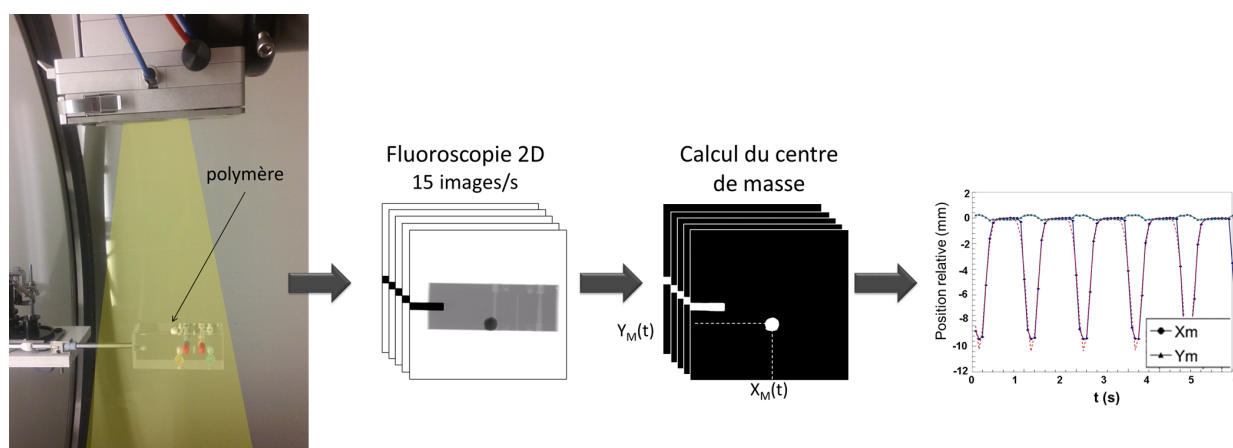


Figure 5.4.3 : Acquisition fluoroscopique du fantôme en mouvement et calcul de la position du centre de masse du polymère en fonction du temps.

Le déplacement longitudinal (Y_M) a ensuite été ajusté par une gaussienne simulant la phase respiratoire, permettant d'extraire l'amplitude du mouvement en mm, sa fréquence et sa largeur à mi-hauteur.

Une acquisition a été effectuée pour des signaux d'entrée de différentes amplitudes (3, 4,8 et 8,5 V) avec une fréquence constante de 1 Hz. Les déplacements correspondants sont renseignés dans le tableau 5.4.1 avec les largeurs à mi-hauteur de la phase respiratoire. Ce dernier paramètre ainsi que la fréquence nous serviront de référence pour évaluer la capacité de DosiRat à suivre le déplacement du fantôme. Les courbes de déplacement en fonction du temps seront présentées avec les résultats des mesures de dose avec DosiRat.

Table 5.4.1 : Déplacement du mini-fantôme et largeur à mi-hauteur (LMH) de la phase respiratoire pour différentes amplitudes programmées sur le moteur (V), avec une fréquence de 1 Hz.

Amplitude signal d'entrée (V)	Amplitude déplacement (mm)	LMH (ms)
3	0,8	250,2
4,8	1,8	250,6
8,5	3,8	263,3

Irradiations et analyses Afin d'évaluer les performances de DosiRat pour le suivi de la dose délivrée à une cible mobile, des mesures de dose ont été effectuées à la surface du mini-fantôme en mouvement. Le dosimètre représente dans ce cas un volume cible mobile de 2 mm de long, irradié soit avec un faisceau large de 5 mm de diamètre (marges importantes par rapport à la dimension de la cible) soit avec un faisceau conformationnel de 2,5 mm de diamètre. Pour ces deux tailles de champ, une mesure de dose avec le fantôme immobile a été réalisée, suivie de mesures avec le fantôme en mouvement pour les différentes amplitudes du tableau 5.4.1, à une fréquence de 1 Hz (voir figure 5.4.4 (a)).

DosiRat a été placé à l'isocentre à l'aide d'un CBCT. Cette position correspond à la phase de repos du cycle respiratoire (phase longue), où le dosimètre est centré dans le champ d'irradiation et recevra le plus de dose. L'incidence des irradiations était uniquement antérieure avec une durée de 90 secondes. La fréquence d'échantillonnage de la charge par DosiRat a été fixée à 100 Hz (celle de référence utilisée dans toutes les autres applications de cette thèse étant de 10 Hz) afin d'augmenter le nombre de points de mesure dans la phase respiratoire (phase courte). Le débit de dose $\dot{D}_{DosiRat}$ a été obtenu à partir du débit de charge mesuré, avec l'équation (5.1.4). Les débits de dose en fonction du temps ont alors été comparés aux déplacements du mini-fantôme, obtenus à partir des images fluoroscopiques.

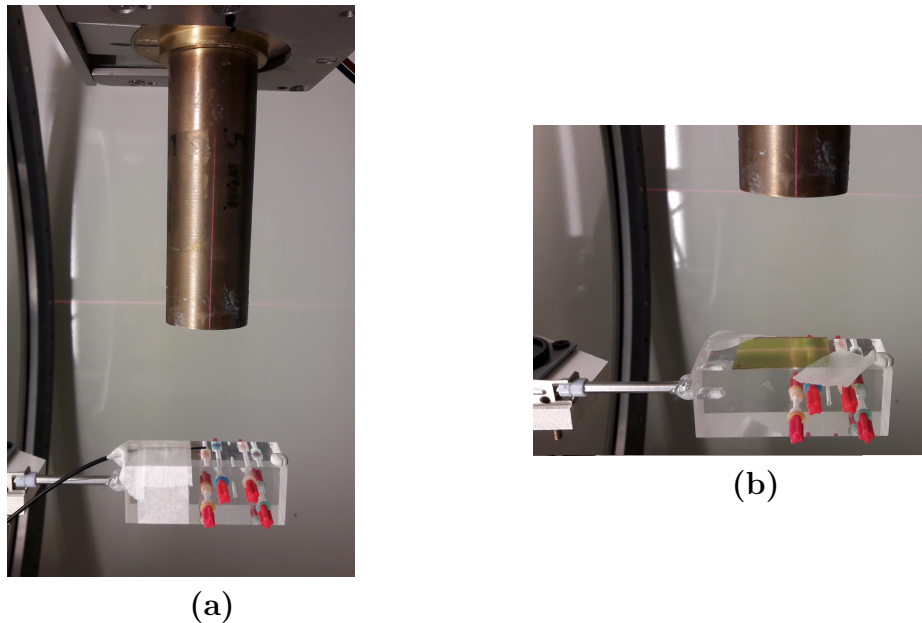


Figure 5.4.4 : (a) Mesure de la dose délivrée à la surface du mini-fantôme mobile avec DosiRat. (b) Mesure avec un film EBT3 de la dose délivrée au mini-fantôme mobile.

Une analyse dosimétrique a été effectuée, en comparant la dose totale délivrée pour chaque amplitude de mouvement à celle délivrée sur le fantôme immobile pendant les 90 secondes de traitement. Le cas immobile représente le cas idéal où la dose planifiée est délivrée au volume cible intégralement et de manière homogène.

Afin d'obtenir une dose de référence, la même expérience a été reproduite avec des films EBT3 irradiés à la surface du fantôme (voir figure 5.4.4 (b)). Les films EBT3 ont préalablement été étalonnés en dose dans l'eau avec le protocole décrit au § 3.2.4.1 du chapitre 3. La dose totale délivrée dans l'axe du faisceau correspondant à la phase de repos

a été calculée dans des ROI de $1 \times 2 \text{ mm}^2$, de mêmes dimensions que la fibre scintillante composant la sonde de DosiRat.

5.4.2.2 Résultats

Déplacement et dose en fonction du temps Le mouvement longitudinal du fantôme (Y_M) et les débits de dose mesurés ($\dot{D}_{DosiRat}$) en fonction du temps sont représentés sur la figure 5.4.5, pour les deux tailles de champ. Les distributions de dose mesurées avec les films EBT3 sont également représentées pour chaque situation.

Chaque profil de débit de dose en fonction du temps a été ajusté par une gaussienne, dont les paramètres (amplitude de débit de dose $A_{\dot{D}_{resp.}}$ et largeur à mi hauteur LMH de la phase respiratoire) sont renseignés dans le tableau 5.4.2. Le débit de dose maximal $\dot{D}_{repos}$ est également présenté. Il correspond au débit de dose mesuré lorsque la fibre est centrée dans le champ, pendant la phase de repos. Le débit diminue lorsque le fantôme se déplace (amplitude de mouvement négative).

Les profils de dose suivent fidèlement les mouvements du mini-fantôme. La fréquence du cycle respiratoire est en très bon accord avec celle programmée (1 Hz) quelle que soit la situation. La largeur à mi-hauteur concorde en moyenne à -25 % avec celle du déplacement, pour les irradiations avec le champ de 5 mm de diamètre. Dans le champ de 2,5 mm de diamètre, la largeur à mi-hauteur est au contraire élargie de +10 % en moyenne, par rapport à celle du déplacement programmé. Ces différences importantes proviennent de la qualité de l'ajustement de la gaussienne. Elle est affectée par la fréquence d'échantillonnage élevée (100 Hz) de la charge de DosiRat qui conduit à un rapport signal sur bruit faible. Nous verrons que cela n'affecte pas la dose totale mesurée sur la durée du traitement. En revanche, pour des mesures en temps réel, il serait nécessaire d'augmenter la sensibilité de DosiRat afin d'obtenir un rapport signal sur bruit plus élevé, en changeant le photodétecteur par exemple.

Les mesures de DosiRat permettent par ailleurs de détecter une sortie partielle ou totale de la cible du champ d'irradiation. Le sous-dosage au volume cible peut alors être évalué, par rapport à la dose planifiée pour l'intégralité du traitement. Ainsi, la dose perdue, présentée dans le tableau 5.4.2 a été évaluée à partir de l'équation (5.4.1).

$$D_{perdue}(\%) = \frac{D_{resp}}{D_{prescrite}} \quad (5.4.1)$$

où $D_{prescrite}$ est la dose prescrite au volume cible et a été calculée à partir du débit de dose maximal sur la durée du cycle respiratoire tel que $D_{prescrite} = \frac{\dot{D}_{repos}}{f}$ avec f la fréquence du cycle (1 Hz).

D_{resp} est la dose délivrée pendant la phase respiratoire. Elle a été calculée à partir de l'intégrale de la gaussienne dans cette phase avec l'équation :

$$D_{resp} = A_{\dot{D}_{resp.}} LMH \sqrt{\frac{\pi}{4 \ln(2)}} \quad (5.4.2)$$

Lorsque DosiRat sort intégralement du champ, cela entraîne une mesure de débit de dose nul pendant la phase respiratoire. La dose perdue pendant cette phase représente

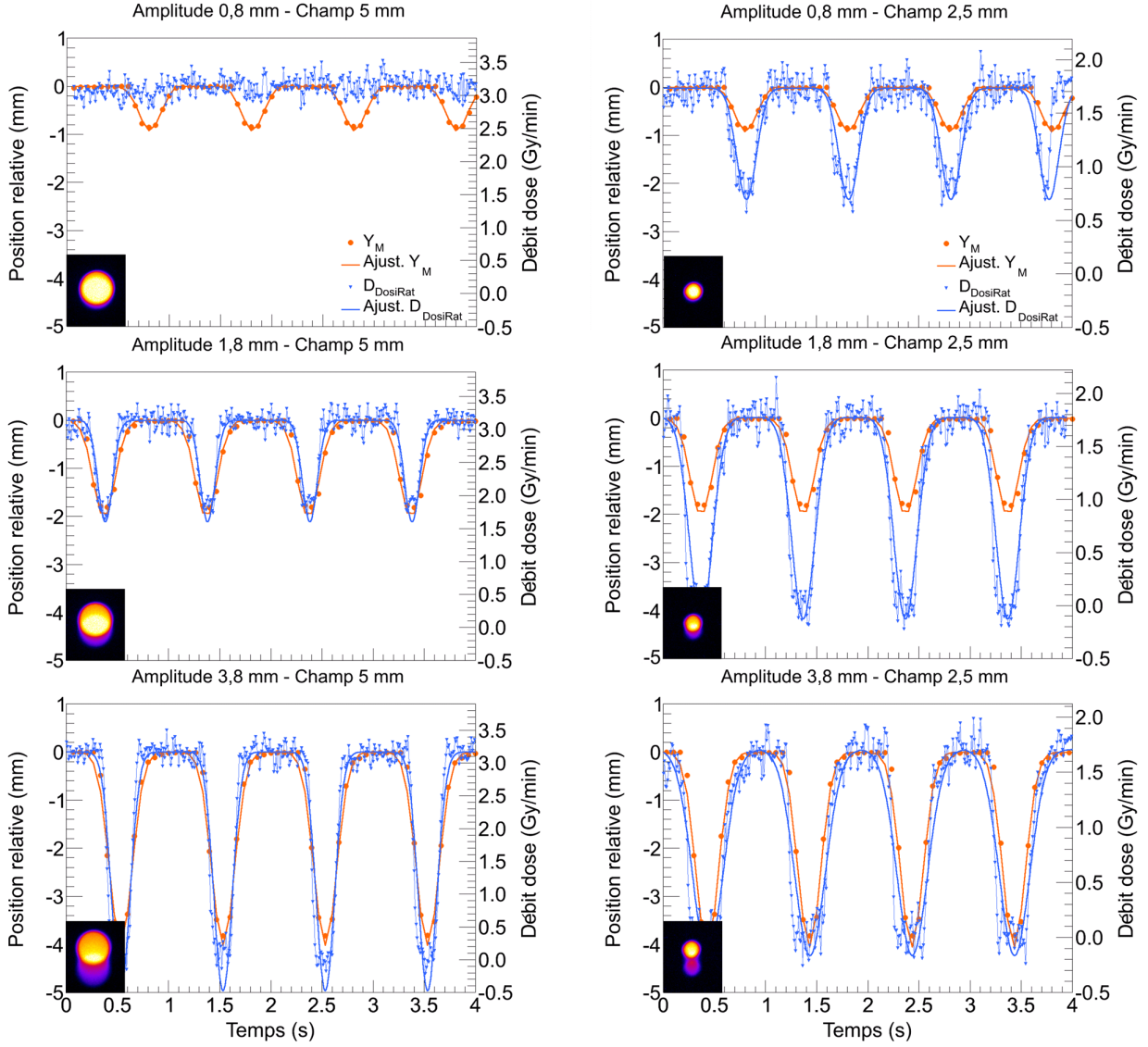


Figure 5.4.5 : Débits de dose $\dot{D}_{DosiRat}$ mesurés en fonction du temps pour deux tailles de champ, comparés au déplacement longitudinal Y_M du mini-fantôme, avec des amplitudes croissantes. Chaque distribution a été ajustée par une gaussienne (courbes en traits pleins). Les distributions spatiales de la dose, mesurées à l'aide des films EBT3, sont représentées en comparaison.

environ 26,3 % de la dose prescrite, équivalent à la durée des respirations sur un cycle (263,3 ms). Pour une sortie partielle du champ, la perte de dose devient significative lorsque le déplacement est du même ordre de grandeur que la taille du champ. Lorsque le déplacement est inférieur à la dimension du volume cible, l'impact sur la dose délivrée est faible voir négligeable, comme dans le cas des déplacements respectifs de 1,8 mm et 0,8 mm dans le champ de 5 mm de diamètre.

Dose totale mesurée Une analyse plus précise de la dose totale délivrée en fonction de la taille du champ et de l'amplitude du mouvement est présentée dans le tableau 5.4.3. La perte de dose par rapport à la dose délivrée en position immobile est renseignée, pour DosiRat et

Table 5.4.2 : Débits de dose dans la phase de repos, amplitudes du débit de dose et largeurs à mi-hauteur de la phase respiratoire ainsi que dose totale perdue pour différentes amplitudes de mouvement du mini-fantôme.

Collimateur	Amplitude (mm)	$\dot{D}_{repos}$ (Gy/min)	$A \cdot \dot{D}_{resp.}$ (Gy/min)	LMH (ms)	D_{perdue}
5 mm $\varnothing$	0,8	3,14	0	0	0
	1,8	3,14	1,54	172	-8,5 %
	3,8	3,17	3,64	213	-24,5 %
2,5 mm $\varnothing$	0,8	1,73	1,04	228	-13,7 %
	1,8	1,77	1,90	268	-28,7 %
	3,8	1,71	1,87	353	-38,6 %

les films EBT3.

Dans le cas du champ de 5 mm de diamètre, les doses mesurées par DosiRat et les films sont en bon accord avec un écart relatif de $\pm 5,2$ %. La perte de dose en fonction de l'amplitude est également similaire quelle que soit l'amplitude de déplacement. Les mesures concordent avec la dose perdue évaluée à partir des informations temporelles présentées précédemment (tableau 5.4.2). Ainsi, la perte de dose est significative dès lors que le déplacement est supérieur à la dimension du volume cible. Elle est de -25 % lorsque le volume sort complètement du champ d'irradiation sur toute la durée du traitement, en accord avec la durée de la phase respiratoire du cycle de respiration.

Dans le cas du champ de 2,5 mm de diamètre, la perte de dose est critique pour tous les déplacements supérieurs à 0,8 mm. Pour les mesures avec les films EBT3, elle est d'environ -30 %, soit de l'ordre de grandeur de la proportion du temps passé hors du faisceau pendant la phase respiratoire.

La dose mesurée par DosiRat est systématiquement inférieure à celle dans les films. Ce sous-dosage supplémentaire provient du centrage de la fibre scintillante de 2 mm dans le champ, dont les dimensions sont très proches. Ce décalage accentue la sortie du dosimètre du champ dès que le fantôme est en mouvement et sous-estime alors la dose perdue pendant la phase respiratoire. Néanmoins, ce cas de figure est représentatif d'un cas pratique d'irradiation ciblée d'une tumeur mobile. Il met en évidence l'erreur sur la dose délivrée due à une incertitude dans le ciblage, qui ne peut être évaluée à partir de la distribution de dose dans les films.

5.4.3 Conclusions

Cette étude préliminaire montre que DosiRat est un dosimètre adapté pour mesurer la dose délivrée dans une cible mobile.

La dose mesurée en fonction du temps suit fidèlement la fréquence respiratoire de l'animal quelles que soient les dimensions du champ. Les résultats ont montré que pour obtenir le dépôt de dose planifié sans irradiation synchronisée à la respiration, le champ d'irradiation doit englober les déplacements de la cible mobile. En revanche, lorsque la dimension du champ épouse celle de la cible, la dose planifiée est fortement impactée par un mouvement

Table 5.4.3 : Doses moyennes mesurées par DosiRat et par les films EBT3 pour des amplitudes de mouvement du mini-fantôme variables, irradié avec des faisceaux de 5 mm et 2,5 mm de diamètre.

Collimateur	Amplitude (mm)	$D_{DosiRat}$ (Gy)	Perte dose DosiRat	D_{EBT3} (Gy)	Perte dose EBT3	Écart relatif de $D_{DosiRat}$ par rapport à D_{EBT3}
5 mm $\varnothing$	Immobile	4,71	0,0 %	4,60	0,0 %	2,5 %
	0,8	4,71	-0,2 %	4,60	0,1 %	2,2 %
	1,8	4,31	-8,5 %	4,31	-6,2 %	0,0 %
	3,8	3,53	-25,2 %	3,65	-20,6 %	-3,4 %
2,5 mm $\varnothing$	Immobile	2,65	0,0 %	4,45	0,0 %	-40,3 %
	0,8	2,21	-16,6 %	4,36	-2,0 %	-49,1 %
	1,8	1,82	-,31,3 %	3,78	-15,1 %	-51,7 %
	3,8	1,54	-41,9 %	3,11	-30,1 %	-50,3 %

de même amplitude que la taille de la cible. Dans ce cas, la mise en place des irradiations synchronisées avec la respiration est nécessaire.

Une solution d'irradiation homogène et ciblée des tumeurs mobiles est en cours de développement sur le X-Rad 225 Cx. Elle consiste à synchroniser l'irradiation avec le mouvement de l'animal, contrôlé en temps réel avec un système de coussin à pression d'air.

Un obturateur permet de couper le faisceau dans la phase respiratoire de l'animal et de l'irradier ainsi exclusivement durant la phase de repos. Le cycle respiratoire pouvant subir des variations, le système doit ainsi être capable de détecter tout changement dans la fréquence respiratoire ou dans l'amplitude de mouvement. Étant donné le caractère pulsatile de la respiration, l'ouverture de l'obturateur doit être suffisamment rapide pour ne pas rater la fenêtre de tir.

La mise en place de cette technique nécessitera une validation dosimétrique pour laquelle DosiRat sera un outil pratique pour une mesure en temps réel. Les films EBT3 sont également intéressants car ils fournissent une information complémentaire sur la distribution de dose.

5.5 Résumé

- ✕ L'influence des modifications de spectres en énergie sur la mesure de dose avec DosiRat a été confirmée et dépend des conditions d'irradiation. Le choix du facteur d'étalonnage en dose de DosiRat doit donc être pertinent avec les conditions d'utilisation du dosimètre (taille du champ, dimension du volume diffusant, profondeur). Ce facteur peut être mesuré ou calculé à partir des spectres en énergie.
- ✕ La dosimétrie relative des faisceaux précliniques dans l'eau a donné de bons résultats à 225 kV, pour un champ de $4 \times 4 \text{ cm}^2$. Dans ces conditions, les mesures ne nécessitent pas de correction de la dépendance en énergie.
- ✕ La dosimétrie relative des champs larges ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) et des faisceaux d'imagerie (80, 120 kV) a montré des écarts de dose importants par rapport à la dose dans l'eau.

5 Utilisation préclinique

Dans ces conditions, les spectres en énergie sont fortement modifiés avec la profondeur, nécessitant le calcul de facteurs correctifs de la mesure de DosiRat.

- ✕ La dosimétrie *in vivo* a donné des résultats satisfaisants et inédits dans le cadre d'irradiations cérébrales de rats avec des champs de 25 mm à 5 mm de diamètre. En plus des résultats propres au dosimètre, ces mesures ont mis en évidence des limites liées à l'irradiateur (temps de montée du tube à rayons X et précision du ciblage notamment).

6.1 Conclusion

Dans un contexte où la radiothérapie préclinique est en plein essor, cette thèse a soulevé les problématiques et apporté des réponses dans le domaine peu étudié de la dosimétrie préclinique. En effet, la mise œuvre de la dosimétrie par fibre scintillante dédiée à ce domaine d'utilisation a nécessité plusieurs études qui concernent à la fois la caractérisation des irradiateurs (détermination des spectres en énergie) et la réponse dosimétrique des détecteurs.

L'un des principaux résultats a été la mise en évidence de la prédominance de la dépendance en énergie liée à la différence de matériau entre le dosimètre (polystyrène) et le milieu de mesure de référence. Ainsi le rapport entre la dose déposée dans le dosimètre et la dose dans l'air a montré une variation de 45 % entre 30 et 85 keV d'énergie moyenne. Ce phénomène est cependant inévitable quel que soit le détecteur utilisé aux énergies précliniques. Il est lié à la proportion d'interactions par effet photoélectrique qui dépend fortement de la composition du matériau et de l'énergie. Les mesures avec DosiRat et les simulations ont montré que cette dépendance en énergie génère également des variations de dose importantes en fonction des conditions d'irradiation (taille du champ, profondeur), pour une qualité de faisceau donnée.

L'un des autres points essentiels de cette thèse était d'évaluer le *quenching* dans la fibre scintillante à ces énergies et d'en déterminer l'impact sur les mesures de dose. Des comparaisons au modèle de Birks ont montré qu'il reproduit fidèlement les mesures et nous a permis de calculer le paramètre kB spécifique à DosiRat. Néanmoins ce travail a permis de démontrer que le *quenching* entraînait une faible variation de la sensibilité du détecteur (± 3 % de 30 à 85 keV d'énergie moyenne). Lorsque le dosimètre est étalonné en dose pour une qualité de faisceau donnée, l'impact de cette variation du rendement lumineux sur la mesure est donc négligeable. En effet, les modifications de spectres dues à l'atténuation ou la diffusion du faisceau dans le milieu ne sont pas suffisantes pour générer un effet significatif du *quenching*. Il ne constitue alors pas un paramètre limitant en dosimétrie préclinique.

L'étude de ces différents aspects a permis d'obtenir un dosimètre performant pour les applications de la radiothérapie préclinique, pour des faisceaux de traitement allant jusqu'à 2,5 mm de diamètre. Il a montré d'excellentes propriétés telles que la répétabilité, la reproductibilité (0,2 et 1,2 % respectivement) ainsi que la linéarité de mesure, étudiées pour des doses généralement délivrées en radiothérapie (6 mGy à 10 Gy par fraction). Il est cependant moins adapté aux mesures de dose en imagerie, du fait des faibles débits de dose mis en jeu (0,3 mGy/s). La précision (11 %) reste satisfaisante pour cette utilisation mais pourrait être améliorée en optimisant la sensibilité de DosiRat. Par ailleurs, il ne présente pas de dépendance angulaire significative, ce qui constitue un atout pour la dosimétrie *in vivo*, où l'incidence du faisceau sur le dosimètre est variable.

L'inconvénient majeur du dosimètre pour la dosimétrie préclinique est donc la dépendance en énergie, traduisant sa non équivalence à l'eau. Cela induit une variation de son coefficient d'étalonnage en dose dans l'eau, sensible aux modifications du spectre en énergie. Ainsi, en plus de dépendre de la qualité de faisceau, le coefficient d'étalonnage dépend également des conditions d'irradiation, définies par la taille du champ, la dimension du milieu de mesure et la profondeur dans ce milieu.

L'étude de ces coefficients a toutefois permis de montrer que les mesures de doses avec DosiRat sont satisfaisantes lorsqu'elles sont effectuées dans des conditions n'étant pas sujettes à des modifications importantes de spectre en énergie. En particulier, DosiRat est tout à fait adapté aux mesures faites en fantôme homogène (rendements en profondeur...) à moyenne énergie. Il n'y a alors pas besoin de facteur correctif additionnel (sauf pour les grands champs). Dans ce contexte, DosiRat est avantageux pour la mesure de profils de dose avec une résolution spatiale supérieure à celle des chambres d'ionisation. En revanche, lorsque les conditions de mesure sont trop éloignées de celles de l'étalonnage, définies par des protocoles cliniques, des écarts importants (jusqu'à 10 %) par rapport à la dose dans l'eau sont obtenus. Ces cas de figure représentent les procédures d'imagerie, les mesures en grands champs et les mesures sur les animaux. Les résultats peuvent être améliorés grâce aux calculs de facteurs correctifs lorsque cela est nécessaire, ce qui nécessite une parfaite connaissance des spectres en énergie dans chaque conditions d'irradiation.

Enfin, la dosimétrie *in vivo*, a été effectuée avec un étalonnage à la surface d'un fantôme homogène de dimension animale. Les résultats des expériences effectuées sur fantôme sont concluants avec des écarts de -1,9 à +5,1 % entre la dose mesurée et la dose planifiée par le TPS SmART-Plan. Lors d'expériences *ex vivo* et *in vivo*, la dose délivrée à la surface du crâne de rats a été mesurée avec des écarts de +4,2 à +7,6 % avec la dose planifiée. Des mesures *in vivo* avec un dosimètre ponctuel à lecture directe n'avaient encore jamais été effectuées sur un micro-irradiateur. Par ailleurs, les mesures de dose délivrées à une cible mobile ont montré que DosiRat serait également un outil intéressant pour des contrôles en temps réel d'irradiations synchronisées à la respiration.

D'un point de vu plus général, cette étude a mis en évidence un certain nombre de difficultés liées la dosimétrie préclinique. En particulier, elle a montré que les protocoles de mesure de dose cliniques sont en inadéquation avec les conditions de mesure précliniques, notamment pour l'étalonnage des dosimètres. Elle a également soulevé le fait que les machines ne bénéficient pas encore de toutes les fonctionnalités de la clinique et que la pratique de la dosimétrie *in vivo* est limitée. Ces limitations concernent la précision du ciblage dès lors que le champ est de dimension équivalente à la longueur du dosimètre (soit 2,5 mm de diamètre dans ce travail). Le positionnement du dosimètre sur l'axe du faisceau est en effet complexe sans imagerie, en l'absence de simulation lumineuse, la dimension des lasers ne permettant pas une précision sub-millimétrique. Bien que l'imageur assure un positionnement sub-millimétrique, l'amplitude du jeu mécanique du micro-irradiateur en rotation et la reproductibilité du centrage des collimateurs ne permettent pas d'assurer un ciblage équivalent.

6.2 Perspectives

Bien que le prototype développé se soit montré performant pour les utilisations dosimétriques que nous avons testées, plusieurs améliorations pourraient être apportées. Elles

concernent premièrement la résolution spatiale de DosiRat pouvant être infra-millimétrique avec une fibre plastique scintillante de 0,5 mm de diamètre, pour une longueur de 1 mm ou moins. L'inconvénient de ce gain en résolution spatiale est la réduction du rendement lumineux, proportionnel au volume de scintillateur irradié. Ceci nous oriente vers la deuxième amélioration du prototype qui concerne l'augmentation de sa sensibilité. De meilleurs couplages optiques entre la fibre optique et le photodétecteur permettraient d'optimiser la transmission de la scintillation. Le prototype a montré des limites de détection pour les faibles débits de dose, en dessous de 0,3 mGy/s. Pour gagner en sensibilité, la photodiode de DosiRat pourrait être remplacée par un photomultiplicateur, permettant d'amplifier le signal. Boivin *et al* ont obtenu un rapport signal sur bruit jusqu'à 150 fois supérieur pour leur détecteur à fibre scintillante couplé à un photo-multiplicateur, en comparaison d'un couplage avec une photodiode [126]. Les débits minimums mesurés atteignaient également 0,1 mGy/s. Ainsi, ces deux améliorations pourraient optimiser et ouvrir l'utilisation de DosiRat à d'autres champs d'application de la radiothérapie préclinique avec une transposition à la radiologie en clinique, voire à la curiethérapie.

Comme montré dans le chapitre 5, l'amélioration de la sensibilité du dosimètre est également nécessaire pour ne pas dégrader le rapport signal sur bruit pour des fréquences de lecture plus importantes. Cela pourrait notamment ouvrir la voie pour le contrôle dosimétrique des traitements de tumeurs mobiles, technique en plein développement en préclinique. L'objectif final serait de déterminer les temps d'irradiation nécessaires pour délivrer la dose planifiée au volume cible, en fonction de la fréquence respiratoire de l'animal et du temps de présence du volume cible dans le faisceau. Plusieurs développements technologiques sont encore nécessaires pour synchroniser l'irradiation aux mouvements pulsatiles et très rapides des animaux et nécessitent la mise en place d'un obturateur capable de couper le faisceau [7]. La dosimétrie en temps réel pourrait également être utilisée pour mettre en place des techniques d'irradiation dynamique inédites en préclinique, comme la radiothérapie avec modulation d'intensité.

Avec l'amélioration de sa sensibilité, le dosimètre DosiRat serait également à même d'effectuer des mesures en imagerie, à faible débit de dose. L'imagerie est en effet indispensable pour guider la radiothérapie avec un micro-irradiateur. La mesure de la dose délivrée par les différentes procédures (scanner, fluoroscopie) est une donnée importante pour les études radiobiologiques sur l'effet des faibles doses. Dans leurs travaux, Jeong *et al* ont mesuré à l'aide d'OSL un débit de dose de 12 cGy/min lors d'une acquisition CBCT avec un X-Rad 225Cx [29]. Des mesures de dose en surface et en profondeur dans un fantôme pourraient être effectuées avec DosiRat. Des simulations Monte Carlo avec les spectres en énergie simulés dans ce travail pour les qualités de faisceau d'imagerie permettraient de comparer les mesures aux distributions de dose calculées dans un animal.

Du point de vue de la dosimétrie *in vivo*, les mesures se font généralement à la surface de l'animal. Il serait par ailleurs intéressant de mesurer la dose délivrée au plus proche des organes à risques ou de la tumeur. La réduction de la dimension de la fibre scintillante du prototype permettrait notamment de l'utiliser pour des mesures intra-cavitaires, ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale, le dosimètre étant facile à insérer et à extraire. La mise en place de cette pratique nécessiterait la définition d'un protocole spécifique

définissant notamment dans quel milieu exprimer la dose. Elle pourrait être mesurée en dose dans l'eau. Cela nécessiterait d'effectuer la planification de traitement avec le dosimètre en place afin de l'assimiler à un volume d'eau dans le TPS. Une alternative serait d'exprimer la dose dans les tissus. En effet, les calculs Monte Carlo fournissent des distributions de dose dans différents tissus. La mesure de dose avec DosiRat nécessiterait donc d'être convertie en dose dans le milieu pour effectuer une comparaison cohérente avec celle calculée par le TPS. Ceci pourrait être effectué par le calcul de facteurs correctifs à partir des spectres en énergie du faisceau de traitement, simulés dans ce travail. Cela ajouterait néanmoins une incertitude supplémentaire sur la dose mesurée, d'autant que la composition des tissus animaux n'est pas encore parfaitement connue [84].

En plus des applications précliniques, l'utilisation de DosiRat pourrait être étendue à la clinique et notamment en imagerie, où la dosimétrie est aussi d'un grand intérêt. Elle permet d'évaluer les doses administrées au patient lors de procédures de radio-diagnostic ou de radiologie interventionnelle, où les expositions peuvent dépasser les seuils recommandés. La dosimétrie personnalisée permet notamment d'approfondir les études sur les risques de cancer radio-induits par l'imagerie. Plusieurs prototypes de dosimètre à fibre scintillante se sont avérés performants dans ce domaine [77] [78]. DosiRat serait donc un dosimètre tout à fait adéquat pour cette utilisation, ayant déjà été caractérisé dans cette gamme d'énergie (40 - 120 kV) et offrant une lecture directe. Une fois sa sensibilité optimisée, il pourra effectuer des mesures *in vivo* pour les expositions courtes et les faibles débits de dose rencontrés en imagerie.

Une autre utilisation de DosiRat dans le domaine des moyennes énergies concernerait la dosimétrie *in vivo* en curiethérapie à haut débit de dose, utilisant des sources d' ^{192}Ir . Il a l'avantage d'être indépendant de l'angle d'incidence du faisceau et sa petite dimension lui permettrait d'être inséré dans un cathéter, pour la curiethérapie de la prostate ou dans un applicateur de curiethérapie gynécologique par exemple. Ceci permettrait d'effectuer une mesure au plus proche du volume à traiter et des organes à risques. La dose chutant rapidement à distance de la source à cause de l'atténuation de tissus, l'amélioration de la sensibilité de DosiRat sera aussi nécessaire dans ce cas. L'énergie de la source d' ^{192}Ir étant assez élevée (380 keV en moyenne), la dépendance en énergie du dosimètre serait négligeable, ce qui a déjà été observé pour le dosimètre à scintillateur plastique développé par Lambert *et al* [125]. En contrepartie, une méthode de suppression du rayonnement Čerenkov serait à mettre en place, compte tenu de l'énergie supérieure à son seuil de production dans le plastique (178 keV dans le PMMA).

Ce travail de thèse a donc permis de développer l'utilisation des dosimètres à scintillateur pour une application inédite en radiothérapie préclinique. Il constitue un outil dosimétrique de grand intérêt pour l'établissement des relations entre les doses et les effets biologiques, dans un contexte où la recherche est guidée par l'innovation et l'optimisation des traitements du cancer.

Bibliographie

- [1] Institut National du Cancer. Les chiffres du cancer;. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France>.
- [2] Delpon G, Frelin-Labalme AM, Heinrich S, Beaudouin B, Noblet C, Begue M, et al. Radiothérapie guidée par l'image pour les petits animaux : une nouvelle ère pour les études précliniques. *Cancer Radiother.* 2016;20 :43–53. <http://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.08.001>.
- [3] Tillner F, Thute P, Bütof R, Krause M, Enghardt W. Preclinical research in small animals using radiotherapy technology – a bidirectional translational approach. *Z Med Phys.* 2014;24(4) :335 – 351. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939388914000956>.
- [4] Koontz BF, Verhaegen F, Ruyscher DD. Tumour and normal tissue radiobiology in mouse models : how close are mice to mini-humans? *The British Journal of Radiology.* 2017;90(1069) :20160441. PMID : 27612010. <http://doi.org/10.1259/bjr.20160441>.
- [5] Verhaegen F, Granton P, Tryggestad E. Small animal radiotherapy research platforms. *Phys Med Biol.* 2011;56(12) :R55. <http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=12/a=R01>.
- [6] Schyns LEJR, Almeida IP, van Hoof SJ, Descamps B, Vanhove C, Landry G, et al. Optimizing dual energy cone beam CT protocols for preclinical imaging and radiation research. *The British Journal of Radiology.* 2017;90(1069) :20160480. PMID : 27683003. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160480>.
- [7] Hill MA, Vojnovic B. Implications of respiratory motion for small animal image-guided radiotherapy. *The British Journal of Radiology.* 2017;90(1069) :20160482. PMID : 27384471. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20160482>.
- [8] Noblet C, Chiavassa S, Smekens F, Sarrut D, Passal V, Suhard J, et al. Validation of fast Monte Carlo dose calculation in small animal radiotherapy with EBT3 radiochromic films. *Physics in Medicine and Biology.* 2016;61(9) :3521. <http://stacks.iop.org/0031-9155/61/i=9/a=3521>.
- [9] Reinhart AM, Fast MF, Ziegenhein P, Nill S, Oelfke U. A kernel-based dose calculation algorithm for kV photon beams with explicit handling of energy and material dependencies. *The British Journal of Radiology.* 2017;90(1069) :20160426. PMID : 27785933. <http://doi.org/10.1259/bjr.20160426>.
- [10] Desrosiers M, DeWerd L, Deye J, Lindsay P, Murphy MK, Mitch M, et al. The Importance of Dosimetry Standardization in Radiobiology. *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology.* 2013;118 :403–18. <http://doi.org/10.6028/jres.118.021>.

- [11] Birks JB. The theory and practice of scintillation counting. Pergamon Press; 1964.
- [12] Williamson JF, Dempsey JF, Kirov AS, Monroe JI, Binns WR, Hedtjärn H. Plastic scintillator response to low-energy photons. *Phys Med Biol.* 1999;44(4) :857. <http://stacks.iop.org/0031-9155/44/i=4/a=004>.
- [13] Jan S, Benoit D, Becheva E, Carlier T, Cassol F, Descourt P, et al. GATE V6 : a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2011 ;56(4) :881. <http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=4/a=001>.
- [14] Sarrut D, Bardiès M, Boussion N, Freud N, Jan S, Létang JM, et al. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *Med Phys.* 2014;41(6) :064301–n/a. 064301. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871617>.
- [15] Institut National du Cancer. L'organisation de l'offre de soins ;. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins>.
- [16] Suntharalingam N, Podgorsak EB, Hendry JH. Basic Radiobiology. In : Radiation Oncology Physics. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY; 2005. p. 485–504. <http://www-pub.iaea.org/books/IAEABooks/7086/Radiation-Oncology-Physics>.
- [17] Institut de Radioprotection et de Surêté Nucléaire (IRSN). Les principes de la radiothérapie ;. <http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/radiotherapie-generalites>.
- [18] Gerber DE, Chan T. Recent advances in radiation therapy. *American Family Physician.* 2008;78(11) :1254–1262. <http://www.aafp.org/afp/2008/1201/p1254.html>.
- [19] van Elmpt W, McDermott L, Nijsten S, Wendling M, Lambin P, Mijnheer B. A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry. *Radiotherapy and Oncology.* 2008 ;88 :289–309. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.07.008>.
- [20] Gurjar O, Mishra S, Bhandari V, Pathak P, Pant S, Patel P. A study on the necessity of kV-CBCT imaging compared to kV-Orthogonal portal imaging based on setup errors : Considering other socioeconomical factors. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2014;10(3) :583–586. <http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2014;volume=10;issue=3;spage=583;epage=586;aulast=Gurjar;t=6>.
- [21] Kinhikar RA, Amol ABP, Mahantshetty U, Murthy V, Dheshpande DD, Shrivastava S. Rapid Arc, helical tomotherapy, sliding window intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiation for localized prostate cancer : A dosimetric comparison. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2014;10 :575–582. <http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2014;volume=10;issue=3;spage=575;epage=582;aulast=Kinhikar>.
- [22] Welsh JS, Patel RR, Ritter MA, Harari PM, Mackie TR, Mehta MP. Helical Tomotherapy : An Innovative Technology and Approach to Radiation Therapy. *Technology in Cancer Research & Treatment.* 2002;1(4) :311–316. PMID : 12625791. <http://dx.doi.org/10.1177/153303460200100413>.

- [23] Lafond C, Simon A, Henry O, Péricchon N, Castelli J, Acosta O, et al. Radiothérapie adaptative en routine ? État de l'art : point de vue du physicien médical. *Cancer/Radiothérapie*. 2015;19 :450–457. <http://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.06.006>.
- [24] American Association of Physicists in Medicine. Tissue Inhomogeneity Corrections For Megavoltage Photon Beams. Medical Physics Publishing. 2004; Report of Task Group No. 65 of the Radiation Therapy Committee of the AAPM :1–142. <http://www.aapm.org/pubs/reports/detail.asp?docid=86>.
- [25] Moignier C. Dosimétrie des faisceaux de photons de petites dimensions utilisés en radiothérapie stéréotaxique : détermination des données dosimétriques de base et évaluation des systèmes de planification de traitement. Université Paris Sud ; 2014. <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01126853/>.
- [26] Pisaturo O, Miéville F, Tercier PA, s Allal A. An efficient procedure for Tomotherapy treatment plan verification using the on-board detector. *Phys Med Biol*. 2015;60 :1625. <http://doi.org/10.1088/0031-9155/60/4/1625>.
- [27] Jaffray D. Image-guided radiotherapy : from current concept to future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2012;9(12) :688–699. <http://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.194>.
- [28] Supiot S, Lisbona A, Paris F, Azria D, Fenoglietto P. «Dose-painting» : mythe ou réalité ? *Cancer Radiother*. 2010;14 :554–562. <http://doi.org/10.1016/j.canrad.2010.06.005>.
- [29] Jeong J, Chen Q, Febo R, Yang J, Pham H, Xiong JP, et al. Adaptation, Commissioning, and Evaluation of a 3D Treatment Planning System for High-Resolution Small-Animal Irradiation. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2016;15(3) :460–471. PMID : 25948321. <http://dx.doi.org/10.1177/1533034615584522>.
- [30] Pidikiti R, Stojadinovic S, Speiser M, Song KH, Hager F, Saha D, et al. Dosimetric characterization of an image-guided stereotactic small animal irradiator. *Phys Med Biol*. 2011;56(8) :2585. <http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=8/a=016>.
- [31] Butterworth KT, Prise KM, Verhaegen F. Small animal image-guided radiotherapy : status, considerations and potential for translational impact. *The British Journal of Radiology*. 2015;88(1045) :20140634. PMID : 25387486. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20140634>.
- [32] Lindsay PE, Granton PV, Gasparini A, Jelveh S, Clarkson R, van Hoof S, et al. Multi-institutional dosimetric and geometric commissioning of image-guided small animal irradiators. *Med Phys*. 2014;41(3) :031714–1. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/3/10.1118/1.4866215>.
- [33] Tryggestad E, Armour M, Iordachita I, Verhaegen F, Wong JW. A comprehensive system for dosimetric commissioning and Monte Carlo validation for the small animal radiation research platform. *Physics in Medicine and Biology*. 2009;54(17) :5341. <http://stacks.iop.org/0031-9155/54/i=17/a=017>.
- [34] Attix FH. Chapter 7 : Gamma- and X-Ray Interactions in Matter. In : *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. Wiley ; 1986. p. 124–159.
- [35] Berger M, Hubbell J, Seltzer S, Chang J, Coursey J, Sukumar R, et al. XCOM : Photon Cross Section Database (version 1.5). National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD ; 2010. <http://physics.nist.gov/xcom>.

- [36] Podgorsak EB. Basic Radiation Physics. In : Radiation Oncology Physics. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY ; 2005. p. 1–43. <http://www-pub.iaea.org/books/IAEABooks/7086/Radiation-Oncology-Physics>.
- [37] Berger M, Coursey J, Zucker M, Chang J. ESTAR, PSTAR, and ASTAR : Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions (version 1.2.3) ; 2005. <http://physics.nist.gov/Star>.
- [38] Nguyen-Truong HT. Modified Bethe formula for low-energy electron stopping power without fitting parameters. Ultramicroscopy. 2015;149 :26 – 33. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304399114002095>.
- [39] Hubbell JH, Seltzer SM. Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients (version 1.4). National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD ; 2004. <http://physics.nist.gov/xaamdi>.
- [40] Bazalova M, Graves EE. The importance of tissue segmentation for dose calculations for kilovoltage radiation therapy. Med Phys. 2011;38(6) :3039–3049. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/38/6/10.1118/1.3589138>.
- [41] Bazalova M, Zhou H, Keall PJ, Graves EE. Kilovoltage beam Monte Carlo dose calculations in submillimeter voxels for small animal radiotherapy. Med Phys. 2009;36(11) :4991–4999. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/36/11/10.1118/1.3238465>.
- [42] Marsolat F. Développement d’un dosimètre diamant pour une mesure de la dose absorbée dans mini-faisceaux utilisés en radiothérapie stéréotaxique. Université Pierre et Marie Curie, Paris VI ; 2014. <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00957871/>.
- [43] Seuntjens JP, Strydom W, Shorrit KR. Dosimetric Principles, Quantities and Units. In : Radiation Oncology Physics. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY ; 2005. p. 45–70. <http://www-pub.iaea.org/books/IAEABooks/7086/Radiation-Oncology-Physics>.
- [44] Attix FH. Introduction to radiological physics and radiation dosimetry. Wiley ; 1986.
- [45] Bouchard H, Seuntjens J, Duane S, Kamio Y, Palmans H. Detector dose response in megavoltage small photon beams. I. Theoretical concepts. Medical Physics. 2015;42(10) :6033–6047. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4930053>.
- [46] Martens C, Wagter CD, Neve WD. The value of the PinPoint ion chamber for characterization of small field segments used in intensity-modulated radiotherapy. Physics in Medicine and Biology. 2000 ;45(9) :2519. <http://stacks.iop.org/0031-9155/45/i=9/a=306>.
- [47] Chiavassa S, Noblet C, Suhard J, Lisbona A, Delpon G. A comparative study of detectors for relative dose measurements in kilovoltage small beams. Physica Medica. 2013;29 :e9 –. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1120179713002846>.
- [48] Chung E, Davis S, Seuntjens J. Experimental analysis of general ion recombination in a liquid-filled ionization chamber in high-energy photon beams. Medical Physics. 2013;40(6Part1) :062104. 062104. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4805109>.
- [49] Morales JE, Crowe SB, Hill R, Freeman N, Trapp JV. Dosimetry of cone-defined stereotactic radiosurgery fields with a commercial synthetic diamond detector. Me-

- dical Physics. 2014;41(11) :111702–n/a. 111702. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4895827>.
- [50] Laub WU, Kaulich TW, Nüsslin F. Energy and dose rate dependence of a diamond detector in the dosimetry of 4-25 MV photon beams. Medical Physics. 1997;24(4) :535–536. <http://dx.doi.org/10.1118/1.597902>.
- [51] Fidanzio A, Azario L, Miceli R, Russo A, Piermattei A. PTW-diamond detector : Dose rate and particle type dependence. Medical Physics. 2000;27(11) :2589–2593. <http://dx.doi.org/10.1118/1.1318218>.
- [52] De Angelis C, Onori S, Pacilio M, Cirrone GAP, Cuttone G, Raffaele L, et al. An investigation of the operating characteristics of two PTW diamond detectors in photon and electron beams. Medical Physics. 2002;29(2) :248–254. <http://dx.doi.org/10.1118/1.1446101>.
- [53] Knöös T, af Rosenschöld PM, Wieslander E. Modelling of an Orthovoltage X-ray Therapy Unit with the EGSnrc Monte Carlo Package. Journal of Physics : Conference Series. 2007;74(1) :021009. <http://stacks.iop.org/1742-6596/74/i=1/a=021009>.
- [54] Yin Z, Hugtenburg RP, Beddoe AH. Response corrections for solid-state detectors in megavoltage photon dosimetry. Phys Med Biol. 2004;49 :3691–3702. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15446798>.
- [55] Ehringfeld C, Schmid S, Poljanc K, Kirisits C, Aiginger H, Georg D. Application of commercial MOSFET detectors for in vivo dosimetry in the therapeutic x-ray range from 80 kV to 250 kV. Physics in Medicine and Biology. 2005;50(2) :289. <http://stacks.iop.org/0031-9155/50/i=2/a=008>.
- [56] Devic S, Seuntjens J, Sham E, Podgorsak EB, Schmidtlein CR, Kirov AS, et al. Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner. Medical Physics. 2005;32(7) :2245–2253. <http://dx.doi.org/10.1118/1.1929253>.
- [57] Soares CG. New developments in radiochromic film dosimetry. Radiation Protection Dosimetry. 2006;120 :100–106. <http://doi.org/10.1093/rpd/nci698>.
- [58] Borca VC, Pasquino M, Russo G, Grosso P, Cante D, Sciacero P, et al. Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification. Journal of Applied Clinical Medical Physics. 2013;14(2) :158–171. <http://dx.doi.org/10.1120/jacmp.v14i2.4111>.
- [59] Martisikova M, Ackermann B, Jäkel O. Analysis of uncertainties in Gafchromic® EBT film dosimetry of photon beams. Physics in Medicine and Biology. 2008;53(24) :7013. <http://stacks.iop.org/0031-9155/53/i=24/a=001>.
- [60] Gotanda T, Katsuda T, Gotanda R, Kuwano T, Akagawa T, Tanki N, et al. Energy response of the GAFCHROMIC EBT3 in diagnosis range. IFMBE Proceedings. 2015;51 :752–755. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-19387-8_185.
- [61] Rodriguez M, Zhou H, Keall P, Graves E. Commissioning of a novel microCT/RT system for small animal conformal radiotherapy. Phys Med Biol. 2009;54(0031-9155) :3727–3740. <http://doi.org/10.1088/0031-9155/54/12/008>.
- [62] Felix MC, Glatting G, Giordano FA, Brockmann MA, Wenz F, Fleckenstein J. Collimator optimization for small animal radiation therapy at a micro-CT. Zeitschrift für Medizinische Physik. 2017;27(1) :56 – 64. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939388916300344>.

- [63] Newton J, Oldham M, Thomas A, Li Y, Adamovics J, Kirsch D, et al. Commissioning a small-field biological irradiator using point, 2D, and 3D dosimetry techniques. *Medical Physics*. 2011 12 ;38(12) :6754–6762. <http://doi.org/10.1118/1.3663675>.
- [64] Costa AM, Barbi GL, Bertucci EC, Ferreira H, Sansavino SZ, Colenci B, et al. In vivo dosimetry with thermoluminescent dosimeters in external photon beam radiotherapy. *Applied Radiation and Isotopes*. 2010;68(4) :760 – 762. The 7th International Topical Meeting on Industrial Radiation and Radio isotope Measurement Application(IRRMA-7). <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969804309005764>.
- [65] Hill R, Healy B, Holloway L, Kuncic Z, Thwaites D, Baldock C. Advances in kilovoltage x-ray beam dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*. 2014 ;59(6) :R183. <http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=6/a=R183>.
- [66] Boissonnat G, Chesneau H, Barat E, Bellec J, Berger L. Développement et validation expérimentale d'un simulateur Monte Carlo d'examen kV-CBCT basé sur la méthode des sources virtuelles. In : *sciencesconf.org :sfpm-js2017* :150206 ; 2017. <http://sfpm-js2017.sciencesconf.org/150206>.
- [67] Chesneau H, Lazaro D, Blideanu V, Lafond C. SU-G-IeP2-04 : Dosimetric Accuracy of a Monte Carlo-Based Tool for Cone-Beam CT Organ Dose Calculation : Validation Against OSL and XRQA2 Film Measurements. *Medical Physics*. 2016 ;43(6Part26) :3656–3656. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4957009>.
- [68] Beddar AS, Mackie TR, Attix FH. Water-equivalent plastic scintillation detectors for high-energy beam dosimetry : I. Physical characteristics and theoretical considerations. *Phys Med Biol*. 1992 ;37(10) :1883–1900. <http://stacks.iop.org/0031-9155/37/i=10/a=006>.
- [69] Beddar AS, Mackie TR, Attix FH. Water-equivalent plastic scintillation detectors for high-energy beam dosimetry : II. Properties and measurements. *Phys Med Biol*. 1992 ;37(10) :1901. <http://stacks.iop.org/0031-9155/37/i=10/a=007>.
- [70] Fontbonne JM, Iltis G, Ban G, Battala A, Vernhes JC, Tillier J, et al. Scintillating fiber dosimeter for radiation therapy accelerator. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*. 2002 October ;49(5) :2223–2227. <http://doi.org/10.1109/TNS.2002.803680>.
- [71] Frelin AM, Fontbonne JM, Ban G, Colin J, Labalme M, Batalla A, et al. Spectral discrimination of Čerenkov radiation in scintillating dosimeters. *Med Phys*. 2005 ;32(9) :3000–3006. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/32/9/10.1118/1.2008487>.
- [72] Guillot M, Gingras L, Archambault L, Beddar S, Beaulieu L. Spectral method for the correction of the Cerenkov light effect in plastic scintillation detectors : A comparison study of calibration procedures and validation in Cerenkov light-dominated situations. *Med Phys*. 2011 ;38(4) :2140–2150. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/38/4/10.1118/1.3562896>.
- [73] Girardi A, Fiandra C, Gallio E, Giglioli FR, Ragona R. Small fields dosimetry : Output factors and correction factors determination for an elketa axesse medical linac equipped with circular cones. *Physica Medica*. 2016 ;32 :292. Abstracts from the 1st European Congress of Medical Physics. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1120179716302526>.

- [74] Chaudhari S, Dobhal R, Kinhikar R, Kadam S, Deshpande D. Measurement of total scatter factor for stereotactic cones with plastic scintillation detector. *Journal of Medical Physics*. 2017;42 :9–13. <http://www.jmp.org.in/article.asp?issn=0971-6203;year=2017;volume=42;issue=1;spage=9;epage=13;aulast=Chaudhari;t=6>.
- [75] Burke E, Poppinga D, Schönfeld AA, Harder D, Poppe B, Looe HK. The practical application of scintillation dosimetry in small-field photon-beam radiotherapy. *Zeitschrift für Medizinische Physik*. 2017;p. –. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939388916300964>.
- [76] Hyer DE, Fisher RF, Hintenlang DE. Characterization of a water-equivalent fiber-optic coupled dosimeter for use in diagnostic radiology. *Med Phys*. 2009;36(5) :1711–1716. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/36/5/10.1118/1.3116362>.
- [77] Yoo WJ, Jeon D, Seo JK, Shin SH, Han KT, Youn WS, et al. Development of a scintillating fiber-optic dosimeter for measuring the entrance surface dose in diagnostic radiology. *Radiat Meas*. 2013;48(0) :29 – 34. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448712003174>.
- [78] Boivin J, Beddar S, Guillemette M, Beaulieu L. A novel tool for in vivo dosimetry in diagnostic and interventional radiology using plastic scintillation detectors. In : Jaffray DA, editor. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, June 7–12, 2015, Toronto, Canada. IFMBE Proceedings, vol 51. Cham : Springer International Publishing; 2015. p. 680–684. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-19387-8_167.
- [79] Lessard F, Archambault L, Plamondon M, Després P, Therriault-Proulx F, Beddar S, et al. Validating plastic scintillation detectors for photon dosimetry in the radiologic energy range. *Med Phys*. 2012;39(9) :5308–5316. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/39/9/10.1118/1.4738964>.
- [80] Therriault-Proulx F, Beaulieu L, Archambault L, Beddar S. On the nature of the light produced within PMMA optical light guides in scintillation fiber-optic dosimetry. *Phys Med Biol*. 2013;58(7) :2073–2084. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/58/7/2073>.
- [81] Le Deroff C, Frelin-Labalme AM, Ledoux X. Characterization of a scintillating fibre detector for small animal imaging and irradiation dosimetry. *The British Journal of Radiology*. 0;0(0) :20160454. PMID : 27556813. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20160454>.
- [82] Ebenau M, Radeck D, Bambynek M, Sommer H, Flühs D, Spaan B, et al. Energy dependent response of plastic scintillation detectors to photon radiation of low to medium energy. *Med Phys*. 2016;43(8) :4598–4606. http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/43/8/10.1118/1.4957348;jsessionid=xFdeZKPd_d4e1YYZAI2A_zPk.x-aip-live-03.
- [83] Boivin J, Beddar S, Bonde C, Schmidt D, Culberson W, Guillemette M, et al. A systematic characterization of the low-energy photon response of plastic scintillation detectors. *Phys Med Biol*. 2016;61(15) :5569. <http://stacks.iop.org/0031-9155/61/i=15/a=5569>.

- [84] Verhaegen F, van Hoof S, Granton PV, Trani D. A review of treatment planning for precision image-guided photon beam pre-clinical animal radiation studies. *Z Med Phys.* 2014;24(4) :323 – 334. Schwerpunkt : Medizinphysik in der prä-klinischen Forschung. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939388914000312>.
- [85] van Hoof SJ, Granton PV, Verhaegen F. Development and validation of a treatment planning system for small animal radiotherapy : SmART-Plan. *Radiother Oncol.* 2013;109(3) :361 – 366. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814013004969>.
- [86] Granton PV, Podesta M, Landry G, Nijsten S, Bootsma G, Verhaegen F. A combined dose calculation and verification method for a small animal precision irradiator based on onboard imaging. *Med Phys.* 2012;39(7) :4155–4166. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/39/7/10.1118/1.4725710>.
- [87] Precision X-Ray I. Manuel d'utilisation du logiciel X-Rad 225Cx; 2012.
- [88] Ma CM, Coffey CW, DeWerd LA, Liu C, Nath R, Seltzer SM, et al. AAPM protocol for 40–300 kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology. *Med Phys.* 2001;28(6) :868–893. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/28/6/10.1118/1.1374247>.
- [89] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. No. 398 in Technical Reports Series. Vienna : INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY; 2000. <http://www-pub.iaea.org/books/IAEABooks/5954/Absorbed-Dose-Determination-in-External-Beam-Radiotherapy>.
- [90] Regô F, Peralta L, Gomes M. Can the HVL help the mechanical X-ray tube characterization? *X-Ray Spectrometry.* 2011;40(4) :235–239. <http://dx.doi.org/10.1002/xrs.1318>.
- [91] Noblet C. Calcul tridimensionnel de la dose absorbée par simulation Monte Carlo GATE pour la radiothérapie guidée par l'image dédiée au petit animal. Université Nantes Angers Le Mans; 2014. <http://www.theses.fr/2014NANT45VS>.
- [92] Podgorsak EB. External photon beams : Physical aspects. In : *Radiation Oncology Physics*. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY; 2005. p. 161–217. <http://www-pub.iaea.org/books/IAEABooks/7086/Radiation-Oncology-Physics>.
- [93] Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ : 25 years of image analysis. *Nature Methods.* 2012;9 :671–675. <http://doi.org/10.1038/nmeth.2089>.
- [94] Micke A, Lewis DF, Yu X. Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction. *Medical Physics.* 2011;38(5) :2523–2534. <http://dx.doi.org/10.1118/1.3576105>.
- [95] van Hoof SJ, Granton PV, Landry G, Podesta M, Verhaegen F. Evaluation of a novel triple-channel radiochromic film analysis procedure using EBT2. *Physics in Medicine and Biology.* 2012;57(13) :4353. <http://stacks.iop.org/0031-9155/57/i=13/a=4353>.
- [96] Palmer AL, Bradley D, Nisbet A. Evaluation and implementation of triple-channel radiochromic film dosimetry in brachytherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics.* 2014;15(4) :280–296. <http://dx.doi.org/10.1120/jacmp.v15i4.4854>.

- [97] van Battum LJ, Hoffmans D, Piersma H, Heukelom S. Accurate dosimetry with GafChromic™ EBT film of a 6MV photon beam in water : What level is achievable? Medical Physics. 2008 ;35(2) :704–716. <http://dx.doi.org/10.1118/1.2828196>.
- [98] Noblet C, Chiavassa S, Paris F, Supiot S, Lisbona A, Delpon G. Underestimation of dose delivery in preclinical irradiation due to scattering conditions. Physica Medica. 2014;30(1) :63 – 68. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1120179713000288>.
- [99] Granton PV, Verhaegen F. On the use of an analytic source model for dose calculations in precision image-guided small animal radiotherapy. Physics in Medicine and Biology. 2013 ;58(10) :3377. <http://stacks.iop.org/0031-9155/58/i=10/a=3377>.
- [100] Bazalova M, Verhaegen F. Monte Carlo simulation of a computed tomography x-ray tube. Physics in Medicine and Biology. 2007 ;52(19) :5945. <http://stacks.iop.org/0031-9155/52/i=19/a=015>.
- [101] X-Ray Spectrometer X-123 CdTe specifications. Amptek Inc. ;. <http://www.amptek.com/pdf/x123cdte.pdf>.
- [102] Plagnard J. Comparison of measured and calculated spectra emitted by the X-ray tube used at the Gustave Roussy radiobiological service. X-Ray Spectrometry. 2014 July ;43 :298–304. <http://doi.org/10.1002/xrs.2554>.
- [103] Poludniowski G, Landry G, DeBlois F, Evans PM, Verhaegen F. SpekCalc : a program to calculate photon spectra from tungsten anode x-ray tubes. Phys Med Biol. 2009 ;54(19) :N433–N438. <http://stacks.iop.org/0031-9155/54/i=19/a=N01>.
- [104] Nikjoo H, Uehara S, Emfietzoglou D, Cucinotta FA. Track-structure codes in radiation research. Radiation Measurements. 2006 ;41 :1052 – 1074. Space Radiation Transport, Shielding, and Risk Assessment Models. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448706001338>.
- [105] Kim J, Hill R, Mackonis EC, Kuncic Z. An investigation of backscatter factors for kilovoltage x-rays : a comparison between Monte Carlo simulations and Gafchromic EBT film measurements. Physics in Medicine and Biology. 2010 ;55(3) :783. <http://stacks.iop.org/0031-9155/55/i=3/a=016>.
- [106] Hill R, Kuncic Z, Baldock C. The water equivalence of solid phantoms for low energy photon beams. Med Phys. 2010 ;37(8) :4355–4363. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/37/8/10.1118/1.3462558>.
- [107] Croce O, Hachem S, Franchisseur E, Marcié S, Gérard JP, Bordy JM. Contact radiotherapy using a 50 kV X-ray system : Evaluation of relative dose distribution with the Monte Carlo code {PENELOPE} and comparison with measurements. Radiation Physics and Chemistry. 2012 ;81(6) :609 – 617. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X12000515>.
- [108] Verhaegen F, Nahum AE, de Putte SV, Namito Y. Monte Carlo modelling of radiotherapy kV X-ray units. Phys Med Biol. 1999 ;44(7) :1767. <http://stacks.iop.org/0031-9155/44/i=7/a=315>.
- [109] Penchev P, Mäder U, Fiebich M, Zink K. Design and evaluation of a Monte Carlo based model of an orthovoltage treatment system. Z Med Phys. 2015 December ;25 :341–352. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939388915000689>.

- [110] The OpenGate Collaboration. 2014 ;<http://www.opengatecollaboration.org>.
- [111] Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, et al. Geant4 - a simulation toolkit. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. 2003 ;506(3) :250 – 303. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900203013688>.
- [112] Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assié K, Autret D, et al. GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT. Physics in Medicine and Biology. 2004 ;49(19) :4543. <http://stacks.iop.org/0031-9155/49/i=19/a=007>.
- [113] Salvat F, Fernandez-Varea JM, Acosta E, Sempau J. PENELOPE, A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport. In : Proceedings of a Workshop/Training Course, OECD/NEA 5-7 November 2001 NEA/NSC/DOC(2001)19 ; 2001. <http://www.oecd-nea.org/tools/abstract/detail/NEA-1525>.
- [114] Bernal MA, Bordage MC, Brown JMC, Davidková M, Delage E, Bitar ZE, et al. Track structure modeling in liquid water : A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. Physica Medica : European Journal of Medical Physics. 2015 ;31 :861–874. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.10.087>.
- [115] Incerti S, Douglass M, Penfold S, Guatelli S, Bezak E. Review of Geant4-DNA applications for micro and nanoscale simulations. Physica Medica. 2016 ;32 :1187–1200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.09.007>.
- [116] Brun R, Rademakers F. ROOT - An object oriented data analysis framework. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. 1997 ;389(1) :81 – 86. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016890029700048X>.
- [117] Camarasu-Pop S, Glatard T, Mościcki JT, Benoit-Cattin H, Sarrut D. Dynamic Partitioning of GATE Monte-Carlo Simulations on EGEE. Journal of Grid Computing. 2010 ;8(2) :241–259. <http://dx.doi.org/10.1007/s10723-010-9153-0>.
- [118] Das IJ, Cheng CW, Watts RJ, Ahnesjö A, Gibbons J, Li XA, et al. Accelerator beam data commissioning equipment and procedures : Report of the TG-106 of the Therapy Physics Committee of the AAPM. Medical Physics. 2008 ;35(9) :4186–4215. <http://dx.doi.org/10.1118/1.2969070>.
- [119] Beddar AS. Plastic scintillation dosimetry and its application to radiotherapy. Radiat Meas. 2006 ;41, Supplement 1(0) :S124 – S133. The 2nd Summer School on Solid State Dosimetry : Concepts and Trends in Medical Dosimetry. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448707000108>.
- [120] Beaulieu L, Goulet M, Archambault L, Beddar S. Current status of scintillation dosimetry for megavoltage beams. J Phys Conf Ser. 2013 ;444(1) :012013. <http://stacks.iop.org/1742-6596/444/i=1/a=012013>.
- [121] Carrasco P, Jornet N, Jordi O, Lizondo M, Latorre-Musoll A, Eudaldo T, et al. Characterization of the Exradin W1 scintillator for use in radiotherapy. Med Phys. 2015 ;42(1) :297–304. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/42/1/10.1118/1.4903757>.

- [122] Klein DM, Taylor RC, Archambault L, Wang L, Therriault-Proulx F, Beddar AS. Measuring output factors of small fields formed by collimator jaws and multileaf collimator using plastic scintillation detectors. *Med Phys.* 2010;37(10) :5541–5549. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/37/10/10.1118/1.3488981>.
- [123] Morin J, Béliveau-Nadeau D, Chung E, Seuntjens J, Thériault D, Archambault L, et al. A comparative study of small field total scatter factors and dose profiles using plastic scintillation detectors and other stereotactic dosimeters : The case of the CyberKnife. *Med Phys.* 2013;40(1) :011791–1 – 011719–11. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/40/1/10.1118/1.4772190>.
- [124] Beaulieu L, Lambert J, Lee B, Yoo WJ. Čerenkov and its solutions. In : Beddar S, Beaulieu L, editors. *Scintillation Dosimetry*. CRC Press; 2016. p. 73–83.
- [125] Lambert J, McKenzie DR, Law S, Elsey J, Suchowerska N. A plastic scintillation dosimeter for high dose rate brachytherapy. *Phys Med Biol.* 2006;51(21) :5505. <http://stacks.iop.org/0031-9155/51/i=21/a=008>.
- [126] Boivin J, Beddar S, Guillemette M, Beaulieu L. Systematic evaluation of photodetector performance for plastic scintillation dosimetry. *Med Phys.* 2015;42(11) :6211–6220. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/42/11/10.1118/1.4931979>.
- [127] Robertson D, Beddar S. Quenching of scintillation light. In : Beddar S, Beaulieu L, editors. *Scintillation Dosimetry*. CRC Press; 2016. p. 21–36.
- [128] Beddar AS, Mackie TR, Attix FH. Čerenkov light generated in optical fibres and other light pipes irradiated by electron beams. *Phys Med Biol.* 1992;37(4) :925–935. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/37/4/007>.
- [129] Nowotny R. Radioluminescence of some optical fibres. *Phys Med Biol.* 2007;52(4) :N67–N73. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/52/4/N01>.
- [130] Marckmann CJ, Aznar MC, Andersen CE, Bøtter-Jensen L. Influence of the stem effect on radioluminescence signals from optical fibre Al₂O₃ :C dosimeters. *Radiation Protection Dosimetry.* 2006;119(1-4) :363. <http://dx.doi.org/10.1093/rpd/nci507>.
- [131] Boivin J. Conception et caractérisation d'un dosimètre à fibre scintillante pour des applications en imagerie diagnostique et interventionnelle. Université de Laval, Québec; 2016. <http://theses.ulaval.ca/archimede/meta/32534>.
- [132] Saint-Gobain Crystals. Technical Data. *Scintillation Products*; 2005.
- [133] Archambault L, Arsenault J, Gingras L, Sam Beddar A, Roy R, Beaulieu L. Plastic scintillation dosimetry : Optimal selection of scintillating fibers and scintillators. *Med Phys.* 2005;32(7) :2271–2278. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/32/7/10.1118/1.1943807>.
- [134] Beierholm AR, Behrens CF, Andersen CE. Dosimetric characterization of the Exradin W1 plastic scintillator detector through comparison with an in-house developed scintillator system. *Radiat Meas.* 2014;69(0) :50 – 56. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135044871400239X>.
- [135] Ayotte G, Archambault L, Gingras L, Lacroix F, Beddar AS, Beaulieu L. Surface preparation and coupling in plastic scintillator dosimetry. *Med Phys.* 2006;33(9) :3519–

3525. <http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/33/9/10.1118/1.2256300>.
- [136] FASTER project - IN2P3;. <http://faster.in2p3.fr/>.
- [137] Fontbonne C. Acquisition multiparamétrique de signaux de décroissance radioactive pour la correction de défauts instrumentaux : application à la mesure de la durée de vie du ^{19}Ne . Université de Caen-Normandie; 2017. <http://www.theses.fr/2017NORMC204>.
- [138] Wang LLW, Perles LA, Archambault L, Sahoo N, Mirkovic D, Beddar S. Determination of the quenching correction factors for plastic scintillation detectors in therapeutic high-energy proton beams. *Physics in Medicine and Biology*. 2012;57(23):7767. <http://stacks.iop.org/0031-9155/57/i=23/a=7767>.
- [139] Nowotny R. XMuDat : photon attenuation data on PC. IAEA-NDS-195, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria; 1998. <https://www-nds.iaea.org/publications/iaea-nds/iaea-nds-0195.htm>.
- [140] Akkerman A, Akkerman E. Characteristics of electron inelastic interactions in organic compounds and water over the energy range 20-10000 eV. *Journal of Applied Physics*. 1999;86(10):5809–5816. <http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jap/86/10/10.1063/1.371597>.
- [141] Francis Z, Incerti S, Karamitros M, Tran HN, Villagrasa C. Stopping power and ranges of electrons, protons and alpha particles in liquid water using the Geant4-DNA package. *Nucl Instrum Methods Phys Res, Sect B*. 2011;269(20):2307 – 2311. 12th International Conference on Nuclear Microprobe Technology and Applications. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168583X1100214X>.
- [142] Frelin-Labalme AM, Fontbonne JM, Ban G, Colin J, Labalme M. Comparative study of plastic scintillators for dosimetric applications. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2008;55:2749–2756. <http://hal.in2p3.fr/in2p3-00354851>.
- [143] Mizuno T, Kanai Y, Kataoka J, Kiss M, Kurita K, Pearce M, et al. A Monte Carlo method for calculating the energy response of plastic scintillators to polarized photons below 100 keV. *Nucl Instrum Methods Phys Res, Sect A*. 2009;600(3):609 – 617. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900208017920>.
- [144] Zhang X, Xiao H, Yu B, Orsi S, Wu B, Hu W, et al. Study of non-linear energy response of POLAR plastic scintillators to electrons. *Nucl Instrum Methods Phys Res, Sect A*. 2015;797:94 – 100. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900215007810>.
- [145] Rankine LJ, Newton J, Bache ST, Das SK, Adamovics J, Kirsch DG, et al. Investigating end-to-end accuracy of image guided radiation treatment delivery using a micro-irradiator. *Physics in Medicine and Biology*. 2013;58(21):7791. <http://stacks.iop.org/0031-9155/58/i=21/a=7791>.
- [146] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Development of Procedures for In Vivo Dosimetry in Radiotherapy. No. 8 in IAEA Human Health Reports. Vienna : INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY; 2013. <http://www-pub.iaea.org/books/IAEABooks/8962/Development-of-Procedures-for-In-Vivo-Dosimetry-in-Radiotherapy>.

- [147] Mijnheer B, Olaciregui-Ruiz I, Rozendaal R, Sonke JJ, Spreeuw H, Tielenburg R, et al. 3D EPID-based in vivo dosimetry for IMRT and VMAT. *Journal of Physics : Conference Series*. 2013;444(1) :012011. <http://stacks.iop.org/1742-6596/444/i=1/a=012011>.
- [148] Liu HW, Gräfe J, Khan R, Olivotto I, Barajas JEV. Role of in vivo dosimetry with radiochromic films for dose verification during cutaneous radiation therapy. *Radiation Oncology*. 2015;10(1) :12. <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-014-0325-0>.
- [149] Lin MD, Toncheva G, Nguyen G, Kim S, Anderson-Evans C, Johnson GA, et al. Application of MOSFET Detectors for Dosimetry in Small Animal Radiography Using Short Exposure Times. *Radiat Res*. 2008;170(2) :260–263. <http://doi.org/10.1667/RR1328.1>.
- [150] Kuess P, Bozsaky E, Hopfgartner J, Seifritz G, Dorr W, Georg D. Dosimetric challenges of small animal irradiation with a commercial X-ray unit. *Z Med Phys*. 2014;24(4) :363 – 372. Schwerpunkt : Medizinphysik in der pre-klinischen Forschung. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939388914001007>.
- [151] Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76a). *Medical Physics*. 2006;33(10) :3874–3900. <http://dx.doi.org/10.1118/1.2349696>.
- [152] Prise KM, Verhaegen F. Small animal image-guided radiotherapy. *The British Journal of Radiology*. 2017;90(1069) :20160905. PMID : 27998187. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160905>.
- [153] van der Heyden B, van Hoof SJ, Schyns LEJR, Verhaegen F. The influence of respiratory motion on dose delivery in a mouse lung tumour irradiation using the 4D MOBY phantom. *The British Journal of Radiology*. 2017;90(1069) :20160419. PMID : 27626324. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160419>.
- [154] Frelin-Labalme AM, Beaudouin V. Development of a dynamic phantom and investigation of mobile target imaging and irradiation in preclinical small animal research. *The British Journal of Radiology*. 2017;90(1069) :20160442. PMID : 27826982. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160442>.
- [155] Freeman T. Introducing gating to small animal irradiation. 2016;<http://medicalphysicsweb.org/cws/article/opinion/64601>.

Annexes

Intercomparaison des données dosimétriques du X-Rad 225Cx

A

A.1 Couche de demi-atténuation

La CDA mesurée pour la qualité de faisceau d'irradiation (225 kVp, 0,3 mm Cu) du X-Rad 225Cx installé à Cyceron a été comparée à celle mesurée par d'autres centres disposant du même irradiateur (ICO Nantes [8], Maastrro Clinic, the Netherlands Cancer Institute et Princess Margaret Cancer Centre [32]). Le tableau A.1.1 présente les résultats.

Table A.1.1 : Comparaison des couches de demi-atténuation en mm de cuivre, mesurées sur d'autres irradiateurs X-Rad 225Cx.

	CDA (mm de Cu)	Écart de notre CDA par rapport à celle de la réf. citée
Notre mesure	0,91	
Noblet C. [91]	0,92	-0,8 %
Inst. A, Lindsay <i>et al</i> [32]	0,98	-6,8 %
Inst. B, Lindsay <i>et al</i> [32]	0,91	+0,2 %
Inst. C, Lindsay <i>et al</i> [32]	1,02	-10,6 %

La CDA que nous mesurons est cohérente vis-à-vis de celles mesurées par les autres institutions démontrant que les tubes à rayons X présent dans les différents irradiateurs ont une qualité de faisceau similaire.

Notons que les conditions de mesures varient en fonction du montage expérimental (distance source détecteur, distance source atténuateur) et des moyens matériels (chambre d'ionisation) de chaque centre.

A.2 Débit de dose de référence selon le TG-61 de l'AAPM

Nos débits de dose dans l'eau à la surface d'un fantôme d'eau mesurés selon le protocole TG-61 de l'AAPM ont été comparés à ceux obtenus par C. Noblet [91] pour le collimateur $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et par l'étude multicentrique de Lindsay *et al* [32] avec le collimateur $4 \times 4 \text{ cm}^2$. Les résultats présentés dans le tableau A.2.1 montrent une bonne correspondance entre les débits avec des écarts de même ordre de grandeur que l'incertitude sur les débits mesurés.

Table A.2.1 : Comparaison des débits de dose à la surface d'un fantôme d'eau, mesurés sur d'autres irradiateurs X-Rad 225Cx.

Taille de champ (cm × cm)		$D_{eau,z=0}$ (Gy/min)	Écart de notre débit par rapport à celui de la réf. citée
10 × 10	Notre mesure	$4,25 \pm 3,3 \%$	
	Noblet C.	$4,49 \pm 3,1 \%$	-5,3 %
4 × 4	Notre mesure	$3,71 \pm 3,3 \%$	
	Inst. A, Lindsay <i>et al</i>	$3,9 \pm 3,6 \%$	-5,0 %
	Inst. B, Lindsay <i>et al</i>	$3,6 \pm 3,6 \%$	+3,0 %
	Inst. C, Lindsay <i>et al</i>	$3,5 \pm 3,6 \%$	+5,9 %

A.3 Débit de dose de référence selon le TRS-398 de l'IAEA

Nos débits de dose mesurés à 2 cm dans l'eau selon le TRS-398 de l'IAEA en conditions isocentriques ont été comparés à celui obtenu par Noblet *et al* [8] dans les mêmes conditions avec le collimateurs 10 × 10 cm² et ceux de Lindsay *et al* [32] obtenus avec le collimateur 4 × 4 cm². Les écarts par rapports à nos débits sont présentés dans le tableau A.3.1.

Table A.3.1 : Comparaison de débits de dose dans l'eau à z= 2 cm mesurés sur d'autres irradiateurs X-Rad 225Cx.

Taille de champ (cm × cm)		$D_{eau,z=2}$ (Gy/min)	Écart de notre débit par rapport à celui de la réf. citée
10 × 10	Notre mesure	$4,03 \pm 2,4 \%$	
	Noblet C.	$4,06 \pm 1,7 \%$	-0,6 %
4 × 4	Notre mesure	$3,21 \pm 2,4 \%$	
	Inst. A, Lindsay <i>et al</i>	$3,4 \pm 3,6 \%$	-5,6 %
	Inst. B, Lindsay <i>et al</i>	$3,1 \pm 3,6 \%$	+3,5 %
	Inst. C, Lindsay <i>et al</i>	$3,0 \pm 3,6 \%$	+7,0 %

Les écarts obtenus sont similaires à ceux calculés pour le débit de dose selon le TG-61, avec un meilleur accord avec le débit de dose mesuré par Noblet *et al*.

A.4 Facteurs d'ouverture collimateur

Des courbes de FOC ont été mesurées dans les mêmes conditions que celles de différentes équipes travaillant avec des X-Rad 225Cx. Une courbe de FOC a été obtenue en irradiant des films EBT3 à 0,5 cm de profondeur dans un fantôme de RW3 de 30 × 30 11,5 cm² pour les collimateurs carrés de 4 × 4 (référence), 2 × 2, 1 × 1 cm² et circulaires de 10 mm, 5 mm et 2,5 mm de diamètre. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux des 3 institutions figurant dans l'étude multicentrique de Lindsay *et al* [32] et sont présentés dans le tableau A.4.1.

Table A.4.1 : Facteur ouverture collimateur (FOC) mesuré dans un fantôme de RW3 à $z = 0,5$ cm de profondeur. Normalisation à la dose dans le champ 4×4 cm².

Dimension collimateur	FOC de ce travail	FOC Inst. A	FOC Inst. B	FOC Inst. C	Écart type relatif
20×20 mm ²	0,92	0,94	0,89	0,94	2,6 %
10×10 mm ²	0,84	0,85	0,83	0,86	1,5 %
10 mm	0,83	0,83	0,83	0,82	0,6 %
5 mm	0,79	0,79	0,82	0,65	10 %
2,5 mm	0,74	0,27	0,76	0,44	43 %

Une courbe de FOC a aussi été mesurée à 2 cm de profondeur dans ce même fantôme de RW3 et comparée aux résultats de Noblet *et al* [8]. Les collimateurs utilisés étaient uniquement circulaires (15 mm, 10 mm, 5 mm, 2,5 mm et 1 mm de diamètre), en revanche le champ de référence était celui de 10×10 cm². Les FOC obtenus sont présentés dans le tableau A.4.2.

Table A.4.2 : Facteur ouverture collimateur (FOC) mesuré dans un fantôme de RW3 à $z = 2$ cm de profondeur. Normalisation à la dose dans le champ 10×10 cm².

Diamètre collimateur	FOC de ce travail	FOC de Noblet <i>et al</i>	Ecart type relatif
15 mm	0,64	0,66	3,9 %
10 mm	0,59	0,62	5,0 %
5 mm	0,56	0,57	2,7 %
2,5 mm	0,50	0,45	14 %
1 mm	0,47	0,35	48 %

En général l'accord est satisfaisant pour les faisceaux > 5 mm de diamètre avec un écart type ne dépassant pas les 5 %. Pour les champs plus petits, les écarts deviennent importants, surtout pour les collimateurs de 2,5 mm et 1 mm de diamètre (jusqu'à 40 % de dispersion).

Ces différences ont déjà soulevées par Lindsay *et al* [32] et identifiées par Granton *et al* [99]. Elles proviennent de la différence entre la dimension de la tache focale et son alignement avec le collimateur qui sont susceptibles de varier entre les différents systèmes. Cet alignement trouve toute son importance lorsque la dimension du collimateur approche ou est plus petite que la dimension de la tache focale. Afin d'illustrer ce propos, nous avons représenté les taches focales des tubes à rayons X des irradiateurs X-Rad 225Cx installés à Nantes et Caen sur la figure A.4.1. Ces données proviennent du constructeur COMET.

Les distributions de dose au sein de la tache focale sont non uniformes. Ceci explique que le dépôt de dose est fortement influencé par cette distribution lorsque le faisceau est de taille inférieure à la tache focale. La tache focale du tube RX de Caen est plus petite que celle de Nantes d'environ 1,6 mm dans la direction anode cathode. Ceci explique les différences importantes dans les valeurs de FOC pour les faisceaux de 2,5 et 1 mm de diamètre observées

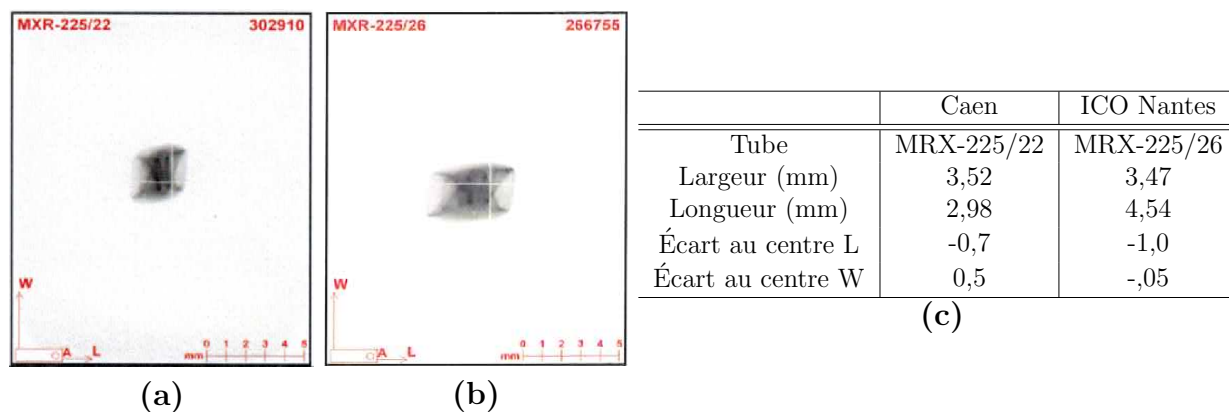


Figure A.4.1 : Taches focales des tubes à rayons X présents dans les irradiateurs XRad 225Cx de Caen (a) et ICO Nantes (b) pour le mode grand foyer. Le centre "théorique" est matérialisé par la croix blanche. (c) Informations du constructeur COMET sur les propriétés de la tache focale des tubes à rayons X présents dans les irradiateurs de Caen et Nantes.

dans le tableau A.4.2.

Données des expériences

in vivo

B

Comparaison entre la dose calculée par SmART-Plan et celle mesurée par DosiRat à la surface du crâne, pour différents plans de traitement délivrés au cerveau de rats à 255 kV, **13 mA**, avec une incidence antérieure.

Courant	∅champ (mm)	$D_{prescrite}$ au cerveau (Gy)	D_{TPS} (Gy)	$D_{DosiRat}$ (Gy)	Écart relatif	Écart absolu (cGy)
13 mA	25	10	11,27	11,98	6,3 %	71,1
			11,17	11,89	6,5 %	72,5
			11,26	11,65	3,5 %	39,4
	10	2	2,42	2,43	0,5 %	1,2
			2,35	2,36	0,6 %	1,3
			2,34	2,35	0,2 %	0,4
		0,5	0,60	0,52	-13,1 %	-7,9
			0,59	0,52	-11,5 %	-6,8
			0,59	0,51	-13,6 %	-7,9
	5	2	2,38	2,41	1,4 %	3,3
			2,34	2,36	0,7 %	1,6
			2,46	2,49	1,4 %	3,5
		0,5	0,59	0,49	-16,9 %	-10,1
			0,58	0,51	- 13,2 %	-7,7
			0,61	0,55	-11,2 %	-6,9
	2,5	2	2,37	1,92	-19,0 %	-44,9
			2,43	1,37	-28,5 %	-69,1
			2,42	1,94	-19,8 %	-47,9
		0,5	0,59	0,42	-29,1 %	-17,2
			0,60	0,38	-36,6 %	-21,9
			0,60	0,43	-28,9 %	-17,5

Données des expériences in vivo

Comparaison entre la dose calculée par SmART-Plan et celle mesurée par DosiRat à la surface du crâne, pour différents plans de traitement délivrés au cerveau de rats à 255 kV, **1,3 mA**, avec une incidence antérieure.

Courant	∅champ (mm)	$D_{prescrite}$ au cerveau (Gy)	D_{TPS} (Gy)	$D_{DosiRat}$ (Gy)	Écart relatif	Écart absolu (cGy)
1,3 mA	25	0,1	0,11	0,10	-6,0 %	-0,65
			0,11	0,11	-2,6 %	-0,29
			0,11	0,11	-4,4 %	-0,49
	10	0,5	0,59	0,57	-2,6 %	-1,51
			0,60	0,61	0,6 %	0,34
			0,58	0,60	2,4 %	1,41
		0,1	0,12	0,12	-3,0 %	-0,36
			0,12	0,11	-4,0 %	- 0,48
			0,11	0,10	-10,5 %	-1,23
	5	0,5	0,59	0,61	2,5 %	1,46
			0,58	0,64	9,6 %	5,59
			0,61	0,63	3,2 %	1,94
		0,1	0,12	0,11	-7,9 %	-0,94
			0,12	0,11	-7,2 %	-0,85
			0,12	0,12	-3,1 %	-0,38
	2,5	0,5	0,59	0,54	-8,3 %	-0,49
			0,60	0,46	-23,3 %	-4,89
			0,60	0,56	-7,7 %	-4,6
		0,1	0,12	0,09	-24,2 %	-2,87
			0,12	0,09	-25,2 %	-3,01
			0,12	0,09	-25,1 %	-3,04

Étude de la dosimétrie par scintillateur plastique pour l'irradiation préclinique du petit animal à moyenne énergie

RÉSUMÉ

Les micro-irradiateurs pour la radiothérapie préclinique du petit animal permettent d'effectuer des irradiations au plus proche des techniques de traitement chez l'homme, facilitant la transposition de résultats d'études radiobiologiques à la clinique. La spécificité des faisceaux millimétriques de moyenne énergie (<300 keV) utilisés génère cependant des problématiques dosimétriques inédites. Ce travail de thèse a consisté à mettre en œuvre la dosimétrie par fibre scintillante plastique pour ce domaine d'utilisation, là où peu de détecteurs conviennent. Dans une première partie, les faisceaux d'un micro-irradiateur ont été caractérisés en dose d'une part et leur spectres en énergie obtenus par simulations Monte Carlo d'autre part, afin d'étudier les performances du dosimètre prototype. La deuxième partie a montré ses excellentes caractéristiques dosimétriques telles que la répétabilité, reproductibilité et linéarité de réponse. Un des enjeux majeurs a alors été de caractériser sa dépendance en énergie, problématique inhérente à la dosimétrie à moyenne énergie et intrinsèque au scintillateur plastique en dessous de 100 keV. Une méthode d'étalonnage a été proposée pour prendre en compte cette dépendance en conditions précliniques (mini-faisceaux et petit volume diffusant), à partir de spectres en énergie simulés. Le dosimètre a ensuite été utilisé pour la vérification de plans de traitement sur fantôme puis *in vivo* sur des rats, avec des résultats très concluants. Il a montré des performances prometteuses pour l'évaluation en temps réel de la dose délivrée aux tumeurs soumises aux mouvements respiratoires des animaux.

Plastic scintillator dosimetry study for small animal preclinical irradiation at medium energy

ABSTRACT

Small animal micro-irradiators designed for preclinical radiotherapy experiments mimic human clinical irradiation techniques thus facilitating the transposition of radiobiological research findings to clinical practice. These devices deliver millimetric x-ray beams of medium-energy (<300 keV) which implies specific dosimetric issues. The objective of this thesis was the implementation of plastic scintillating fiber dosimetry in this specific field of use, for which few existing dosimeters are suitable. In a first part, beams from a micro-irradiator were characterized. Dosimetric measurements along with energy spectra Monte Carlo simulations allowed the study of the dosimeter prototype performances. In the second part of this work, excellent dosimetric properties of the detector such as repeatability, reproducibility and dose response linearity were shown. Then, a major issue was to determine the detector energy dependence, which is inherent to medium-energy dosimetry and also an intrinsic property of plastic scintillator, below 100 keV. A calibration method based on the simulated energy spectra was proposed to correct this dependence in preclinical conditions (mini-beams, small scattering volume). The dosimeter showed very conclusive results for treatment plan verification in a heterogeneous phantom and during rats *in vivo* experiments. The dosimeter also demonstrated promising performances for online control of the delivered dose to mobile tumors, subject to the animal respiratory movements.

Mots-clés Radiothérapie préclinique, dosimétrie, fibre scintillante, quenching, moyenne énergie, mini-faisceaux, Monte Carlo.

Laboratoire

Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL)

CEA/DRF - CNRS/IN2P3

Boulevard Henri Becquerel, BP 55027, 14076 CAEN cedex 5, France
