

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE NANTES

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux

Spécialité : *Physique Subatomique et Instrumentation*

Par

Flavien RALITE

Développement de méthodes innovantes de dosimétrie en ligne pour l'hadronthérapie et la radiobiologie

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 18 novembre 2021

Unité de recherche : SUBATECH – UMR 6457

Rapporteurs avant soutenance :

Régine GSCHWIND Professeur de l'Université de Franche-Comté, Laboratoire Chrono-Environnement

Joël HERAULT Physicien médical, Institut Méditerranéen de Protonthérapie

Composition du Jury :

Président : Férid HADDAD Professeur Université de Nantes, Laboratoire SUBATECH, GIP ARRONAX

Examineurs : Andrea DENKER Professeur, Helmholtz Zentrum Berlin

Etienne TESTA Maître de Conférences de l'Université de Lyon, IP2I

Dir. de thèse : Vincent METIVIER Professeur, IMT Atlantique, Laboratoire SUBATECH

Co-encadrant : Charbel KOUMEIR Ingénieur de Recherche, GIP ARRONAX

Développement de méthodes innovantes
de dosimétrie en ligne pour
l'hadronthérapie et la radiobiologie

Flavien RALITE

Mots clés : Hadronthérapie, Contrôle de faisceau, Méthodes non-invasives, Bremsstrahlung, Lumière

L'hadronthérapie utilise des faisceaux d'ions pour délivrer de manière intense et localisée (pic de Bragg) une dose d'irradiation à un volume tumoral. Cette propriété nécessite un contrôle renforcé du dépôt de dose pour éviter toute erreur sur le traitement. Les méthodes non-invasives proposent une approche pour contrôler les faisceaux d'ions pendant l'irradiation sans engendrer de perturbation sur ce dernier. La modélisation de la dose biologique est également indispensable pour éviter des erreurs de plusieurs ordres de grandeur sur la dose d'irradiation délivrée. Dans ce cadre, le cyclotron ARRONAX développe une plateforme d'irradiation dédiée aux mesures radiobiologiques nécessaires à la construction des modèles de simulation. Cette thèse s'inscrit dans l'élaboration de cette plateforme en proposant des méthodes non-invasives de contrôle du faisceau et de la dose délivrée aux échantillons biologiques. Deux approches ont été étudiées, qui reposent sur la détection du rayonnement de freinage (bremsstrahlung) et de la lumière émise par le milieu sous l'effet de l'irradiation. Une étude de faisabilité d'utilisation du bremsstrahlung est présentée, s'appuyant sur la mesure de données expérimentales (spectres de rayons X et sections efficaces) et la conception d'un modèle analytique de simulation. Un dispositif a été conçu pour reconstruire le parcours de faisceaux de protons dans une cuve à eau par la détection de la lumière émise par le milieu. La combinaison des deux méthodes a été étudiée dans l'objectif d'ouvrir les possibilités d'utilisation du bremsstrahlung vers des applications pré-cliniques voire cliniques.

ABSTRACT

Keywords : Hadrontherapy, Beam monitoring, Non-invasive methods, Bremsstrahlung, Light

Particle therapy uses ions beams to deliver a high and localised (Bragg peak) radiation dose to the tumour. This property requires enhanced dose monitoring to avoid treatment errors. Non-invasive methods allow online beam monitoring without causing disturbances. Biological dose modelling is also essential to avoid uncertainties of several orders of magnitude on the delivered radiation dose. In this frame, the ARRONAX facility develops a radiation platform dedicated to radiobiological experiments needed to build simulation models. This thesis takes part in the platform development by giving non-invasive methods to monitor the ion beam and the deposited dose to the biological samples. Two ways were studied, based on the measure of the bremsstrahlung X-rays and the light emitted directly from the irradiated medium. A feasibility study on the use of the bremsstrahlung X-rays is presented, based on experimental measurements (X-rays spectra and cross-sections) and the building of an analytical model of simulation. An experimental setup specially designed measures the proton beam range in a water tank using the detection of the light emitted by the medium. Both methods were combined and studied to open the possibilities to use the bremsstrahlung X-rays for preclinical and clinical applications.

REMERCIEMENTS

En préface de cet ouvrage, il est de coutume de remercier les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce travail scientifique. Ces pages laissent également un espace d'expression plus personnel, me permettant de mettre à l'honneur celles et ceux qui auront accompagné ce parcours universitaire. Loin de moi l'idée d'en faire un exercice de politesse pure, bien qu'elle soit de mise, mais je souhaite rassurer le lecteur sur la sincérité de la reconnaissance exprimée par les propos qui vont suivre.

Mes proches vous le confirmeront, le problème lorsqu'on a la mauvaise idée de me laisser la parole, est que l'on sait lorsque cela commence, mais jamais lorsque cela se termine. À l'inverse du discours oral, l'avantage de l'écriture est de pouvoir laisser au lecteur la discrétion de sélectionner les parties de la tirade qu'il souhaite conserver.

À l'ensemble des membres du jury : Mme Régine GSCHWIND, Mme Andrea DENKER, M. Etienne TESTA et M. Joël HERAULT, merci d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Je tiens également à vous remercier pour les échanges que nous avons pu avoir.

À M. Férid HADDAD, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Également merci d'avoir suivi ce travail durant ces quatre ans. Tes remarques et discussions auront été un plaisir et m'auront sans nul doute aidé dans ma formation.

À M. Noel SERVAGENT, merci pour ton encadrement, pour tes discussions, ta rigueur et ton aide sur l'ensemble des expériences réalisées. J'aurais beaucoup appris à tes côtés. Je tiens également à souligner tes qualités humaines qui m'auront fait passer quatre excellentes années à tes côtés.

À M. Charbel KOUMEIR, merci d'avoir suivi de très près ce travail qui n'aurait pas pu être aussi abouti sans toi. Nos discussions, échanges, et divergences scientifiques m'auront beaucoup apporté. Merci pour ton soutien sans faille dans ce projet de thèse, en espérant que notre collaboration ne s'arrête pas ici. Je ne pourrais pas non plus oublier ces moments de vies qui auront ponctué cette thèse et qui ne me laissent pas indifférent.

À M. Vincent METIVIER, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir accordé ta confiance dans ce projet. Mes remerciements ne s'arrêtent pas à ces quatre années à tes côtés, puisque notre rencontre dans mon parcours universitaire est antérieure. Tu auras énormément contribué à ma formation. Merci encore de m'avoir permis d'effectuer cette thèse comme je l'entendais, de

m'avoir permis de m'exprimer bien que je sois sorti des schémas conventionnels. Rien n'aurait été possible sans ta compréhension et ton accompagnement.

À M. Arnaud GUERTIN, merci de m'avoir accompagné pendant ces années. Tu auras fait beaucoup pour moi dans cette thèse, me permettant d'enseigner, m'aidant d'un point de vue logistique et bien sûr en t'intéressant à ce projet. Les discussions que j'ai pu avoir avec toi ont toujours été riches et auront fortement contribué à ma formation. Enfin je ne peux que souligner ta bonne humeur, qui m'aura tant accompagné et fait sourire pendant ces années.

À l'ensemble de l'équipe PRISMA de SUBATECH et du GIP ARRONAX, qui m'aura chaleureusement accueilli pendant ces années. Votre bonne humeur, votre soutien, et votre intérêt auront toujours été un plaisir à partager avec vous. Merci pour vos qualités humaines qui font que venir au sein de vos équipes ne peut être qu'un plaisir! Mention spéciale pour mes partenaires de bureau! À Etienne avec qui j'aurais beaucoup échangé tant scientifiquement qu'humainement! Tu resteras le « Chef » où personne ne t'arrive à la « cheville »! À Quentin, merci à toi pour ta disponibilité, pour ta bonne humeur, et ta bienveillance! Enfin un grand merci à la bouteille de « Jus d'Orange » qui aura animé ce bureau entre nous pendant ces années pour nous en faire voir de toutes les couleurs!

Au service de radiothérapie de l'Institut Bergonié, merci pour votre soutien, qui se sera exprimé au plus haut pendant les étapes de « Ma thèse en 180 secondes », mais également dans vos petits messages quotidiens. Merci en particulier à l'équipe de physique : À M. Jérôme CARON, pour ton œil bienveillant qui m'aura accompagné de la fin du DQPRM et pendant ces années de thèse. À Mme Sarah BELHOMME qui m'aura permis d'exercer une activité clinique tout en continuant ces travaux de recherches. Je ne peux oublier mes collègues acolytes, physiciens et amis! À Damien, coach sportif, qui pour sûr ne se trompe jamais de taille tant pour ses tee-shirts que pour son bureau! À Mathieu qui ne suze pas que des glaçons, et dont les talents d'home staging ne sont plus à prouver! À Quentin, grand critique culinaire des jurys agricoles dont la prose se sera distinguée jusque dans les sphères du net! À Fanny dit « La Bogonus », groupie d'un soir à ses dépens, dont la plus grande contribution à ce travail de thèse aura été de remettre « la boule à zéro »! À Anne-Lise, qui nous aura rejoints en cours de route et qui apparemment a pris son pied! Merci pour ces soirées, votre soutien et votre compréhension au quotidien! Enfin merci au « shark » de nous aider à trancher les décisions difficiles sans avoir une dent contre nous!

Aux amis de promo qui se seront embarqués dans la même entreprise et pour qui le soutien mutuel m'aura été cher. À Pauline, sûrement la meilleure ambassadrice de l'Aveyron! À Christian, et son déhanché légendaire qui réchauffe si bien le dancefloor avec le soleil des îles! À Alexandre pour son fabuleux parrainage lors de ma première conférence dont le final s'est envolé! À Fanny, Marie, Tiphaine et Miguel pour votre soutien et ces années nantaises partagées entre les salles de TD, le LU et Bouffay! Merci pour vos appels réguliers et votre bonne humeur!

À Thomas merci pour ces soirées nantaises en particulier celle où un live YouTube s'est transformé en victoire de coupe du monde! Tu aurais quand même pu pour l'occasion me laisser gagner à Mario Rugby! À Alexandre et Clarisse qui m'auront soutenu et accueilli lors de mes passages nantais! Merci à vous pour votre présence et ces soirées mémorables!

Aux amis de toujours, Clément, Ben et Romain, qui désespéraient de ne jamais me voir finir un jour! Merci d'être là depuis toutes ces années, pour tous ces moments de folies, de blagues, et de bienveillance! Une pensée pour Cassandra, Emeline, Cléo, et Arsène! Vivement les prochaines vacances, pour un max de badges à gagner!

À l'ensemble de ma famille qui m'aura soutenu et aura suivi ce parcours de près ou de loin ! Merci pour votre bienveillance en espérant que cet ouvrage puisse vous éclairer davantage sur mes activités. À mes parents, à qui je peux enfin annoncer que l'école est terminée. Rassurez-vous moi aussi je n'étais pas au courant que cela durerait si longtemps. Merci de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce parcours.

Enfin à toi Sabrina, qui m'aura soutenu et supporté quotidiennement ! Une fois n'est pas coutume, je vais faire preuve de sobriété, ce qui ne sera pas pour te déplaire. Simplement merci pour ces années et celles à venir.

MA THÈSE EN 180 SECONDES

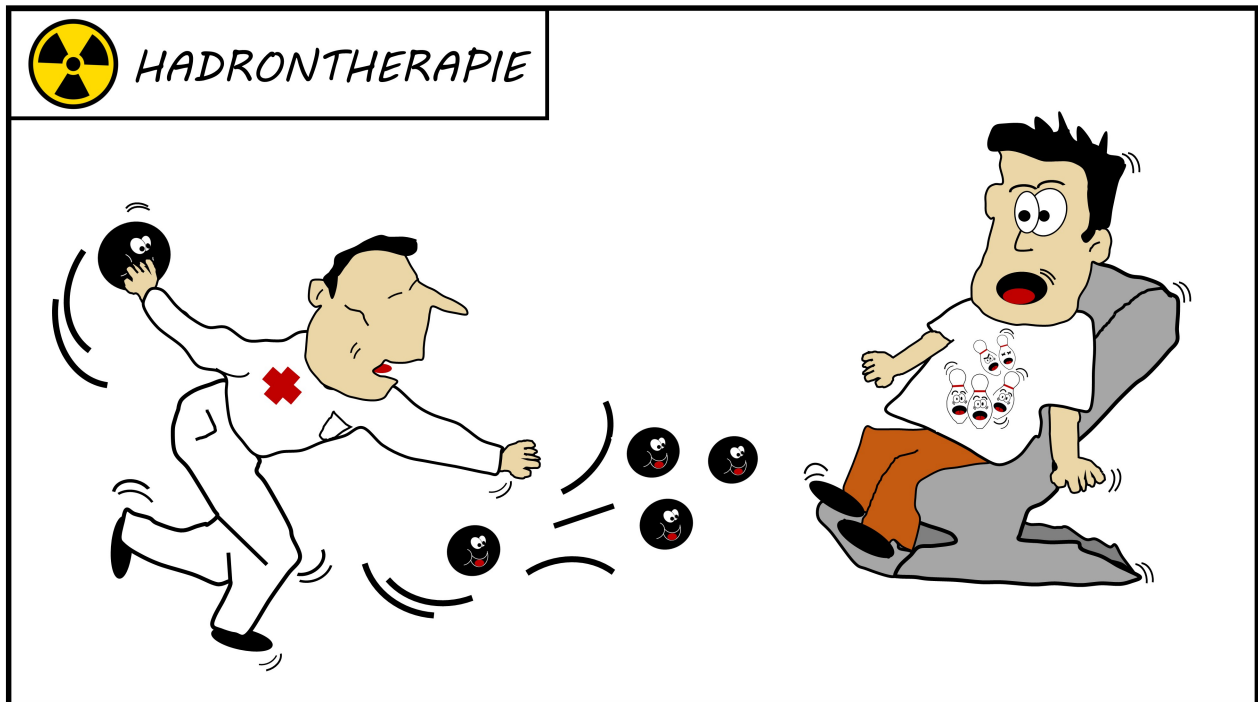
Hé PAF ! Vous avez vu cette partie ? Strike, strike, spare, spare, strike ! Encore un et on aura gagné contre un cancer.

Alors ça ne se voit peut-être pas, mais je travaille. Pourtant je ne suis ni joueur de bowling ni médecin. Je suis physicien nucléaire et savez-vous que le nucléaire peut aussi traiter le cancer ? Comme en radiothérapie par exemple, où le médecin prescrit une dose de radiation à délivrer à un volume tumoral. Pour l'aider dans sa tâche, des physiciens médicaux, comme moi, utilisent des rayons pour déposer la dose de radiation sur la tumeur. Et ça tombe bien parce que sur le sujet j'en connais un rayon ! Enfin plutôt trois, et ceux-ci sont composés de particules invisibles. D'abord, il y a les photons qui sont petits et tellement légers qu'on peut les voir comme des boules de cotillons. Ensuite les électrons, de taille moyenne et un peu plus lourd, que l'on peut assimiler à une balle de hand. Ce sont les deux particules les plus utilisées en radiothérapie actuellement. Et enfin, il y a les hadrons, qui sont beaucoup plus gros, beaucoup plus lourds et que l'on peut voir comme ces fameuses boules de bowling.

L'intérêt d'utiliser les hadrons est qu'ils sont capables de déposer la dose de radiation sur la tumeur, favorisant sa destruction et réduisant davantage la dose d'irradiation reçue par les organes à risque voisins. Mais attention ! Ceci n'est vrai que si les hadrons sont envoyés dans le patient avec une très grande précision, au risque d'avoir des conséquences dramatiques pour le patient. Bref, les physiciens jouent donc au bowling à l'intérieur du patient. Ils cherchent à faire un strike, détruire la tumeur, tout en évitant les gouttières, les organes à risques voisins. Vous comprendrez donc que pour résoudre ce problème mieux vaut ne pas perdre la boule ! Sinon il faudrait recommencer et remettre la boule à zéro !

Au bowling, c'est facile parce que vous voyez ce que vous faites. Mais dans le patient, comment fait-on ? Aujourd'hui, pour garantir le traitement, les physiciens tirent le plan de traitement dans un mannequin disposant d'une multitude de détecteurs. Dans notre jargon, on appelle ce mannequin "fantôme". On considère ensuite que si la mesure est correcte dans le fantôme, elle le sera également dans le patient. Sinon on serait dans de beaux draps ! Mais comment en être sûr ?

C'est tout l'objet de ma thèse, de développer des méthodes de mesure de la dose de radiation administrée au patient pendant sa séance de traitement. Pour ce faire, les hadrons créent dans le patient des photons. Vous vous souvenez ? Ce sont les boules de cotillons. Les photons ainsi créés sont capables de sortir du patient et portent la signature de la dose déposée. J'essaye donc de reconstruire



cette dose en mesurant ces rayons.

Alors mesdames et messieurs si pendant ma thèse je ne peux pas bronzer beaucoup, j'espère quand même pouvoir attraper quelques rayons !

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
1 De l'intérêt des faisceaux d'ions en thérapie externe	3
1.1 Introduction à l'hadronthérapie	3
1.1.1 Généralités sur le traitement du cancer	3
1.1.2 La Radiothérapie	8
1.1.3 Hadronthérapie	12
1.2 Physique des faisceaux d'ions	16
1.2.1 Dépôt de la dose physique dans le milieu	16
1.2.2 Utilisation clinique des faisceaux d'ions	25
1.3 Modélisation de la dose biologique	29
1.3.1 Radiobiologie des ions	29
1.3.2 Approche par le modèle linéaire quadratique (MLQ)	34
1.3.3 Approche par les modèles de trace	39
1.3.4 Approche par des modèles microdosimétriques	42
1.3.5 Conclusion sur les modèles mMKM et LEM	44
1.3.6 Approche nanodosimétrique : le modèle NanOx	44
1.3.7 Les plateformes expérimentales pour le développement des modèles radiobiologiques	47
1.4 Dosimétrie et Contrôle du faisceau	49
1.4.1 Définition de la dose absorbée	49
1.4.2 Méthodes invasives de mesure de la dose absorbée pour les faisceaux d'ions	50
1.4.3 Méthodes non invasives de contrôle du faisceau en ligne	54

1.4.4	Méthodes non invasives alternatives et Conclusion	59
2	La Plateforme de radiobiologie d'ARRONAX	61
2.1	ARRONAX : le cyclotron nantais	61
2.1.1	Présentation	61
2.1.2	Principe de fonctionnement d'un cyclotron	63
2.1.3	Les faisceaux délivrés par ARRONAX	64
2.1.4	La casemate AX	64
2.2	La plateforme d'irradiation	65
2.2.1	Réglages et mise en forme du faisceau	66
2.2.2	Mesure de l'intensité de faisceau	69
2.2.3	Mesure des particules émises par le milieu	71
2.3	Acquisitions de données en radiobiologie avec la plateforme	79
2.3.1	Faisabilité des expériences de radiobiologie	79
2.3.2	Évaluation des incertitudes de la plateforme	82
2.3.3	Irradiation dans des conditions particulières	84
2.4	Irradiation de cellules au pic de Bragg étalé avec des particules alpha	85
2.4.1	Dispositif expérimental	85
2.4.2	Simulation du pic de Bragg étalé (SOBP)	88
2.4.3	Détermination des paramètres expérimentaux pour la construction du SOBP	94
2.4.4	Résultats des simulations et conception du dispositif	95
2.4.5	Validation expérimentale du dispositif	100
2.4.6	Résultats des mesures radiobiologiques	100
2.5	Motivations concernant le développement de méthodes non-invasives de dosimétrie	102
3	Le bremsstrahlung : Une approche non invasive pour le contrôle de faisceaux d'ions en ligne	105
3.1	Revue théorique du bremsstrahlung des faisceaux d'ions	106
3.1.1	QFEB : Quasi-Free Electron Bremsstrahlung	106
3.1.2	SEB : Secondary Electron Bremsstrahlung	107
3.1.3	AB : Atomic Bremsstrahlung	108
3.1.4	NB : Nuclear Bremsstrahlung	109
3.1.5	Section efficace totale du bremsstrahlung	110
3.2	Simulation du spectre bremsstrahlung	111
3.2.1	Perte d'énergie des ions dans le milieu	111

3.2.2	Auto-Absorption de la cible et atténuation du milieu	112
3.2.3	Efficacité de détection	112
3.2.4	Développement d'un outil de simulation	113
3.3	Étude de faisabilité	113
3.3.1	Mesure des sections efficaces du bremsstrahlung	113
3.3.2	Calcul des sections efficaces du bremsstrahlung	115
3.3.3	Spectre bremsstrahlung émis par une cible de carbone	115
3.3.4	Comparaison des sections efficaces mesurées aux données de la littérature	117
3.3.5	Comparaison des mesures avec le modèle	117
3.4	Application à des conditions proches d'expériences de radiobiologie	119
3.4.1	Dispositif expérimental	119
3.4.2	Détermination de la dose	120
3.4.3	Spectre bremsstrahlung émis par une cible de PMMA	120
3.4.4	Comparaison des données expérimentales avec les données simulées	121
3.4.5	Sensibilité du signal bremsstrahlung	122
3.4.6	Effet de saturation du rendement bremsstrahlung	122
3.4.7	Contrôle de l'énergie des faisceaux d'ions	124
3.4.8	Discussion et conclusion sur l'utilisation du bremsstrahlung dans des expériences de radiobiologie	126
4	La lumière émise par le milieu : une seconde approche	129
4.1	Les scintillateurs organiques pour le contrôle de faisceaux d'ions	130
4.1.1	Les mécanismes de luminescence des scintillateurs plastiques	130
4.1.2	Effet de quenching et modèle de correction	131
4.1.3	Applications en dosimétrie des scintillateurs plastiques	135
4.2	Mesure du pic de Bragg via la scintillation de l'eau	137
4.2.1	Dispositif expérimental	137
4.2.2	Cuve à eau	138
4.2.3	Contrôle du nombre de protons incidents	139
4.2.4	Méthode de mesure et d'analyse du pic de Bragg par la lumière	140
4.2.5	Simulation de la perte d'énergie des protons dans l'eau	141
4.2.6	Résultats et discussion	142
4.3	Étude de la réponse impulsionnelle du dispositif optique	145
4.3.1	Définition du système et grandeurs optiques	146

4.3.2	Méthode d'étude de la réponse impulsionnelle	149
4.3.3	Réponse impulsionnelle pour un objet test	150
4.3.4	Application à l'irradiation de l'eau par les protons de 68 MeV	155
5	Utilisation combinée de la lumière et du Bremsstrahlung	159
5.1	Dispositif expérimental	159
5.2	Acquisition des mesures et méthode d'analyse	162
5.3	Résultats et Discussion	163
5.3.1	Observations préliminaires sur la variation du spectre Bremsstrahlung	163
5.3.2	Approche par la simulation du spectre Bremsstrahlung	163
5.3.3	Corrélation du spectre Bremsstrahlung avec l'énergie du faisceau	167
5.3.4	Estimation de l'énergie du faisceau par simulation du spectre Bremsstrahlung	168
5.4	Ouverture vers les milieux hétérogènes	173
5.5	Conclusion	178
	Conclusion	181
	Liste des acronymes	185
	Table des figures	187
	Liste des tableaux	195
	Bibliographie	197

INTRODUCTION

Le cancer est un enjeu de santé publique mondiale [1]. De par l'augmentation de la population et de l'espérance de vie, les prévisions du nombre de cas diagnostiqués tendent à accroître [2]. La prise en charge des patients atteints de cette maladie est donc de première importance. La radiothérapie est une des modalités de traitement fréquemment proposé notamment pour son action locorégionale (démarche curative) et ses propriétés antalgiques (démarche palliative) [3]. Son principe est d'utiliser des [Rayonnements Ionisants \(RI\)](#) afin de déposer une dose de radiation tumoricide tout en limitant les toxicités aux organes voisins. Différentes techniques d'irradiation existent, dont la plus répandue est la radiothérapie externe. Cette dernière a recours à des accélérateurs afin de produire des faisceaux de particules en direction du volume tumoral.

L'hadronthérapie est une branche de la radiothérapie externe, et utilise des faisceaux de protons et d'ions contrairement à la radiothérapie conventionnelle ayant recours à des faisceaux de photons et d'électrons [4]. De par la nature de ces particules et leurs modes d'interactions, le dépôt de dose est intense et localisé (pic de Bragg) favorisant le compromis dose tumoricide/limitation des toxicités. Cependant, cette technique nécessite un contrôle renforcé du faisceau et du dépôt de dose. Des méthodes s'appuyant sur la détection de particules émises par le milieu ont été développées dans ce sens pour proposer un contrôle du faisceau en ligne, c'est-à-dire pendant l'irradiation. De plus, l'hadronthérapie offre une gamme d'utilisation de particules plus large, dont les actions biologiques sont encore à étudier. La modélisation de la dose biologique délivrée par des hadrons représente un enjeu scientifique fort notamment pour accroître la précision des systèmes de planification de traitements [5]. La validation et le développement de ces modèles nécessitent des campagnes de mesures expérimentales [6]. Afin de proposer des conditions de mesures diverses, notamment en termes de particules et d'énergie, des plateformes d'irradiation sont requises [7].

Dans ce cadre, le groupe [Physique des Rayonnements Ionisants avec la Matière et Applications \(PRISMA\)](#) du [Laboratoire de physique SUBAtomique et des TECHNOlogies associées \(SUBATECH\)](#) participe avec le [Groupe d'Intérêt Public \(GIP\) Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et en Oncologie à Nantes Atlantique X \(ARRONAX\)](#) au développement de la plateforme d'irradiation pré-clinique du cyclotron ARRONAX [8]. Ce dernier permet notamment de délivrer des faisceaux de protons, de deutons et de particules α dans une gamme d'énergie allant de 17 MeV à 70 MeV [9]. La plateforme d'irradiation s'inscrit dans l'axe de recherche de l'équipe PRISMA qu'est l'hadronbiologie, et qui étudie les effets des hadrons sur des échantillons biologiques. Dans ce cadre, de premiers travaux issus de collaboration avec des équipes de radiobiologistes ont permis de démontrer

la faisabilité de la plateforme à réaliser des irradiations de cellules. Des travaux sont en cours pour augmenter et améliorer l'offre des conditions d'irradiations que peut proposer le cyclotron ARRONAX, dans le souci d'approcher les conditions utilisées cliniquement. L'objectif de cette thèse est donc de participer aux développements de cette plateforme en proposant des méthodes de contrôle du faisceau en ligne via la détection de photons émis aux énergies des Ultra-Violets/visible et **Rayons X (RX)**. Ces méthodes sont nécessaires pour garantir la dose délivrée aux échantillons biologiques, la mesure de la dose à l'entrée du milieu et le suivi de l'évolution de l'énergie du faisceau en profondeur. Ce dernier point est essentiel lorsqu'il s'agit d'irradiations d'échantillons biologiques hétérogènes (petit animal).

Ce manuscrit comporte différentes parties :

- **Chapitre 1** : Le premier chapitre permet de situer le contexte scientifique dans lequel ce travail de thèse s'inscrit. La maladie du cancer y est abordée dans ses grandes lignes afin d'introduire les intérêts physiques et biologiques de l'hadronthérapie. Quelques rappels sur l'interaction des particules avec la matière, et l'utilisation clinique de l'hadronthérapie sont présentés. Les différentes approches concernant la modélisation de la dose biologique sont également explicitées. Ces points permettent de justifier l'intérêt du développement de méthodes non invasives en ligne pour le contrôle de faisceau dans le cadre de plateforme d'irradiation pré-clinique d'une part et d'utilisation clinique d'autre part. Un état des lieux des méthodes existantes est proposé.
- **Chapitre 2** : Le second chapitre concerne le développement de la plateforme d'irradiation pré-clinique du cyclotron ARRONAX. Une description de la ligne d'irradiation est présentée, en explicitant les caractéristiques des éléments utilisés ainsi que les différentes techniques d'irradiation proposées. Dans ce cadre, une partie du travail de thèse a été consacré à l'irradiation de cellules avec des particules α au pic de Bragg étalé. Enfin, les motivations concernant le développement de méthodes non invasives en ligne de contrôle du faisceau sont explicitées, fixant les objectifs du travail de cette thèse.
- **Chapitre 3** : Le troisième chapitre présente la faisabilité d'utiliser le rayonnement de freinage (Bremsstrahlung) des particules chargées comme un outil non invasif de contrôle de faisceaux d'ions. Une étude sur la validité des modèles théoriques du Bremsstrahlung dans la gamme d'énergie de faisceau disponible à ARRONAX est présentée. Pour ce faire, des mesures expérimentales de sections efficaces et un travail de simulation analytique ont été comparés. Les possibilités qu'offre le Bremsstrahlung pour le contrôle de faisceau d'ions dans des conditions d'expérience de radiobiologie sont ensuite explicitées.
- **Chapitre 4** : Le quatrième chapitre propose une approche basée sur la détection de la lumière émise par le milieu irradié pour contrôler le faisceau d'ions. Pour ce faire, un dispositif expérimental a spécialement été conçu et l'étude de l'influence de la réponse impulsionnelle de ce dernier sur le signal lumineux mesuré est présentée.
- **Chapitre 5** : Le cinquième chapitre combine les méthodes du Bremsstrahlung et de la détection de lumière en s'inscrivant dans un cadre proche d'irradiation pré-clinique. L'objectif de ce chapitre est d'investiguer les possibilités d'utilisation du Bremsstrahlung dans le cadre d'irradiation pré-clinique, en s'appuyant sur la méthode lumière. Ce travail représente une première étape dans le déploiement des méthodes développées sur la ligne d'ARRONAX vers des applications cliniques.

Une conclusion finale clôt ce manuscrit. Cette dernière recueille l'ensemble des résultats obtenus au cours de cette thèse en discutant des différentes limites. Les perspectives concernant la continuité des travaux y sont explicitées.

CHAPITRE 1

DE L'INTÉRÊT DES FAISCEAUX D'IONS EN THÉRAPIE EXTERNE

1.1 Introduction à l'hadronthérapie

1.1.1 Généralités sur le traitement du cancer

Cancérogenèse

L'histoire naturelle d'apparition d'un cancer est appelée cancérogenèse. Elle résulte d'une succession d'événements qui transforment un tissu physiologique en un tissu cancéreux. C'est un processus long basé sur l'accumulation de modifications du patrimoine génétique des cellules [10]. Historiquement, la compréhension de la cancérogenèse est basée sur des observations cliniques corrélées à des expériences sur des modèles animaux. Ainsi l'existence d'agents cancérogènes a pu être mise en évidence [11]. Ceux-ci peuvent avoir plusieurs origines : physique (exposition aux rayonnements ionisants, ultraviolets, etc.), chimique (exposition à des substances chimiques cancérogènes telles que le tabac, les hydrocarbures ou les espèces radicalaires de l'oxygène), et virale (rôles des virus oncogènes : virus d'Epstein-Barr ([Epstein-Barr virus \(EBV\)](#)) ou Papillomavirus humain ([Human Papilloma Virus \(HPV\)](#))). Des travaux pionniers [12] ont permis de décrire la cancérogenèse en différentes étapes [11] :

Initiation : Une cellule saine est exposée à des agents cancérogènes provoquant une altération ponctuelle et définitive de l'[Acide DésoxyriboNucléide \(ADN\)](#) via une mutation par exemple. Cette modification que l'on nomme mutation initiatrice n'est pas suffisante à elle seule pour transformer la cellule en une cellule cancéreuse [10]. Cependant, son action sur des gènes majeurs favorise les propriétés de prolifération (via des oncogènes) et de survie cellulaire (via des gènes de réparation de l'ADN).

Promotion : Lorsque la cellule mutée est exposée de manière prolongée à des agents favorisant la division cellulaire (facteurs de croissance, cytokines, hormones), l'expression de la mutation initiatrice augmente [11]. À travers les différentes divisions cellulaires, les modifications génétiques s'accumulent jusqu'à obtenir une cellule cancéreuse.

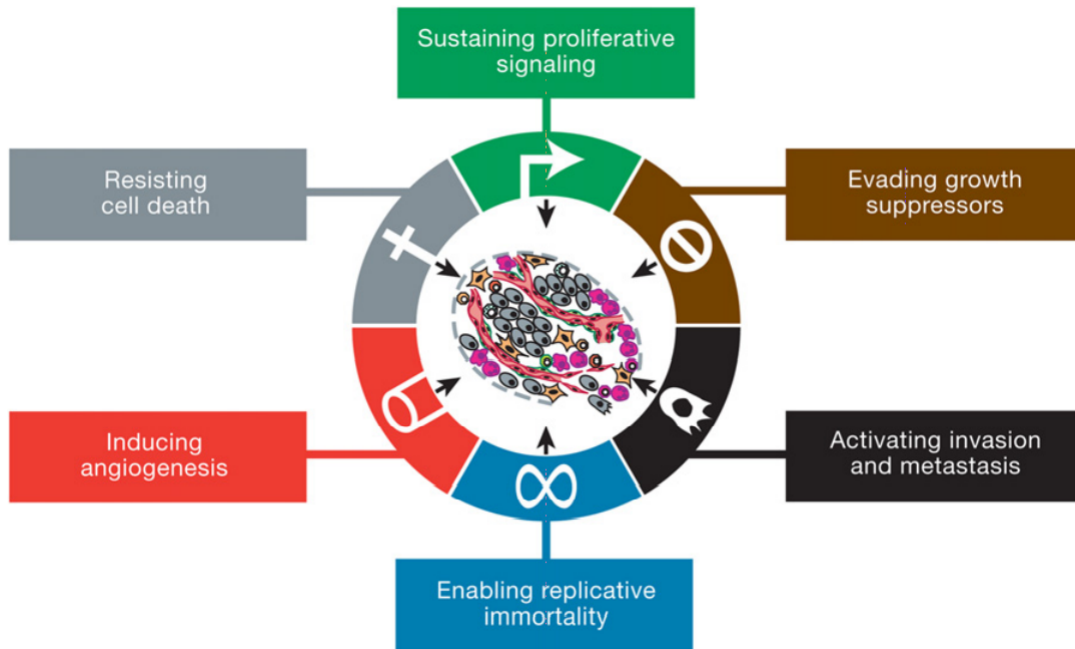


FIGURE 1.1 – Les caractéristiques de la cellule cancéreuse [14, 13]

Progression : Cette étape concerne la prolifération des cellules anormales aboutissant à un clone tumoral qui est un agrégat de cellules disposant d'anomalies génétiques identiques. En d'autres termes, elles proviennent de la même cellule mère. De nouvelles anomalies génétiques apparaissent au cours des divisions cellulaires favorisées par l'absence de réparation ou des réparations fautives de l'ADN, et à l'échappement à l'autodestruction de la cellule anormale par l'organisme (apoptose). Ces derniers points sont caractéristiques d'une instabilité génomique. L'accumulation de différents clones tumoraux constitue une lésion précancéreuse qui devient détectable à partir d'un volume de 1 cm^3 environ, soit 10^9 cellules.

À ce stade, la lésion précancéreuse est strictement intraépithéliale. En d'autres termes, ces lésions ne touchent que les cellules qui tapissent l'intérieur d'un organe creux. Le développement de la lésion précancéreuse se déroule en deux étapes [11] :

Invasion : La prolifération tumorale engendre localement l'apparition d'une tumeur infiltrante. Cet envahissement peut être local atteignant l'organe concerné en profondeur puis les organes avoisinants. Il est également possible de parler de carcinome infiltrant, lorsque les cellules cancéreuses passent la membrane basale (milieu extracellulaire séparant l'épithélium du tissu conjonctif).

Dissémination : La tumeur primitive migre dans l'ensemble de l'organisme soit par voie lymphatique (de proche en proche après envahissement du premier relais ganglionnaire), soit par voie hématogène (système veineux ou artériel). Les tumeurs résultant de cet envahissement à l'ensemble de l'organisme sont appelées métastases [11].

De par les différents travaux réalisés sur la compréhension des mécanismes de la cancérogenèse, les caractéristiques fondamentales de la cellule cancéreuse, comme décrits par *Hanahan et al.*, ont pu être synthétisées dans une publication datant de 2000 [13]. La figure 1.1 illustre ces différentes caractéristiques.

— **Autonomie de croissance** : La cellule cancéreuse est capable de croître indépendam-

ment des signaux biologiques de croissance cellulaire.

- **Résistance à l'apoptose** : La cellule cancéreuse échappe à la mort cellulaire programmée par l'organisme suite à la détection de l'anomalie cellulaire.
- **Néo-Angiogenèse** : La cellule cancéreuse est capable de créer des vaisseaux sanguins afin d'assurer l'apport en nutriment et oxygène favorable à la prolifération cellulaire.
- **Réplication à l'infini** : La cellule cancéreuse échappe aux mécanismes intracellulaires limitant le nombre de fois que la cellule peut se reproduire.
- **Activation de l'invasion** : La cellule cancéreuse est capable de se propager aux tissus avoisinants (phase de l'invasion dans la cancérogenèse).
- **Insensibilité à la non-prolifération** : La cellule cancéreuse est capable d'ignorer les mécanismes d'arrêt de la croissance cellulaire.

Ces caractéristiques sont complétées dans un second article datant de 2011 [14] par deux autres qui sont qualifiées de "caractéristiques fondamentales émergentes" :

- **Résistance au système immunitaire** : La cellule cancéreuse résiste ou est indétectable par le système immunitaire empêchant l'organisme de détruire ces cellules.
- **Dérégulation de métabolisme** : La cellule cancéreuse est capable d'adapter ses besoins énergétiques (apportés par l'oxygène et les nutriments) nécessaires lors des phases de croissance ou divisions cellulaires afin d'optimiser sa reproduction.

En conclusion, le cancer est une maladie provenant d'anomalies génétiques successives conférant aux cellules cancéreuses des propriétés de reproduction et de survie qui favorisent son expansion. Si dans un premier temps la maladie est contenue localement, sa progression dans le temps augmente la probabilité d'envahissement à l'ensemble de l'organisme [15]. La maladie devient alors hors de contrôle avec comme conséquence potentielle le décès du patient.

Épidémiologie des cancers

Un état des lieux concernant l'incidence et la mortalité mondiale liées au cancer a été produit en 2018 [1]. Ce rapport recense 18,1 millions de nouveaux cas en 2018 pour un nombre de décès attribués au cancer de 9,6 millions. En considérant l'ensemble de la population mondiale, le cancer du poumon est le plus diagnostiqué (11,6% de l'ensemble des cas) et le plus meurtrier (18,4% des cas de décès). Le classement des types de cancer les plus diagnostiqués est complété par les cancers du sein (11,6% des nouveaux cas en 2018), de la prostate (7,1%) et colorectaux (6,1%). Après le cancer du poumon, les cancers engendrant le plus grand nombre de décès sont le cancer colorectal (9,2%), le cancer de l'estomac (8,2%) et le cancer du foie (8,2%).

Qu'en est-il en France ? Un rapport de l'[Institut National du Cancer \(InCa\)](#) publié en juillet 2019 proposent des estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer dans la France métropolitaine entre 1990 et 2018 [2]. Le nombre de nouveaux de cas de cancers sur l'année 2018 est de 382 000 dont 204 600 chez l'homme et 177 400 chez la femme. Le nombre de décès par cancer sur l'année 2018 est estimé à 157 400 dont 89 000 chez l'homme et 67 800 chez la femme. Ces chiffres tiennent compte de l'ensemble des cancers.

Sur l'année 2018, le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme avec 50 430 nouveaux cas estimés devant les cancers du poumon (31 231 nouveaux cas estimés) et colorectal (23 216 nouveaux cas estimés). Chez la femme, le cancer du sein est le plus rependu (58 459 nouveaux cas) suivi du cancer colorectal (20 120 nouveaux cas) et le cancer du poumon (15 132 nouveaux cas). Concernant la mortalité, les cancers du poumon (22 761 décès), colorectal (9 209 décès) et de la

prostate (8 115 décès) sont les plus importants chez l'homme. Les cancers du sein (12 146 décès), du poumon (10 356 décès) et colorectaux (7 908 décès) sont les plus répandus chez la femme [2].

Sur la période comprise entre 1990 et 2018, le nombre de nouveaux cas chez l'homme a augmenté de 65 % et de 93 % chez la femme. Ces chiffres s'expliquent chez l'homme par l'augmentation de la démographie (20 %) et le vieillissement de la population (39 %). À noter que sur cette période, l'accroissement du risque de cancer est de 6 % [2]. Le taux d'incidence en France, standardisé sur la population mondiale, est stable chez l'homme pour la période 1990-2018. Chez la femme le constat diffère, l'augmentation de l'incidence (93 %) est principalement liée à l'accroissement du risque de cancer (45 %) combiné à l'augmentation (25 %) et au vieillissement (23 %) de la population. Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale montre une augmentation de nouveaux cas chez la femme de 1,1 % par an entre 1990 et 2009 et de 0,7 % par an entre 2010 et 2018. Ces chiffres témoignent principalement de l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon, et dans de moindres mesures la continuité du cancer du sein. La mortalité liée au cancer entre 1990 et 2018 a diminué de manière plus prononcée chez l'homme -1,8 % par an alors que chez la femme on observe une diminution de -0,8 % par an. Ces tendances rendent compte des progrès de dépistage et de prise en charge des patients [2].

En conclusion, le cancer est une maladie répandue dans le monde entier. Le nombre de décès liés à cette maladie reste élevé tant à l'échelle mondiale, qu'en France. La tendance démographique et l'amélioration de l'espérance de vie sont les facteurs principaux de l'augmentation de l'incidence du cancer. Pour autant des progrès dans l'innovation thérapeutique et la prise en charge des traitements ont permis de diminuer la mortalité liée directement au cancer.

Traitements des cancers

Lorsqu'un cancer est diagnostiqué chez un patient, la première étape de son parcours de soin est la **Réunion de Concertation pluridisciplinaire (RCP)**. Son objectif est de définir la stratégie thérapeutique la plus adaptée au cas du patient. Pour ce faire des médecins couvrant l'ensemble des spécialités de cancérologie discutent de chaque cas [16]. Dans ses grands principes, l'élaboration du plan thérapeutique tient compte de l'avancement de la maladie :

- **Cancer localisé** : Le traitement proposé à un objectif curatif, avec une action locale. Le recours à la chirurgie et/ou une radiothérapie est le plus souvent préconisé [17, 18]. À noter que des traitements complémentaires, pré et/ou post-intervention peuvent être également proposés (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées).
- **Cancer locorégional avancé** : L'objectif du traitement est généralement curatif. Plusieurs approches sont possibles en associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie concomitante [19, 20]. Dans la majeure partie des cas, le recours à la chimiothérapie est nécessaire, car l'envahissement des ganglions lymphatiques nécessite un traitement pour contrôler les potentielles cellules circulantes [21].
- **Cancer métastatique** : L'objectif du traitement est à visée palliative. Il s'agit de contrôler la maladie afin d'augmenter la durée de vie du patient et de maîtriser les symptômes. De par la dissémination de la maladie dans l'ensemble de l'organisme, les traitements locorégionaux ne sont pas adaptés, car l'ensemble des foyers ne peuvent être traités simultanément. Cependant le recours à la chirurgie et/ou la radiothérapie peut être indiqué dans une visée symptomatique et/ou antalgique. Pour les cancers disposant d'une telle avancée, la chimiothérapie est la thérapie la plus indiquée, car elle permet de traiter l'ensemble des zones tumorales [22].

Ainsi, selon la visée du traitement (curative ou palliative), plusieurs modalités de traitements peuvent être proposées.

La Chirurgie : Il s'agit de l'exérèse complète ou partielle de la tumeur en prenant quelques marges de sécurité afin de tenir compte de l'avancée microscopique éventuelle de la maladie [16, 23]. L'ablation de la tumeur est généralement suivie d'un curage ganglionnaire afin de s'assurer de la non-dissémination de la maladie [24]. Les motivations sur l'utilisation de la chirurgie peuvent être à visée : diagnostique (confirmer le cancer par une biopsie), reconstructrice (pour l'esthétique : cancer du sein, ou fonctionnel : cancer Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) [25]), conservatrice (tumorectomie plutôt que l'ablation complète de l'organe) [26], palliative (soulager les symptômes du patient), préventive (ablation de l'organe avant la survenue fortement probable d'un cancer) [27, 28].

La Chimiothérapie : C'est l'utilisation de molécules ayant une action sur les cellules. L'effet peut être cytostatique (arrêt du cycle cellulaire) et/ou cytotoxique (qui provoque la mort cellulaire). Ce sont des processus chimiques qui créent des lésions sur l'ADN [16]. Il est important de noter que les chimiothérapies ont des actions sur l'ensemble des cellules saines comme tumorales. Cependant, de par l'activité accrue du cycle cellulaire des cellules tumorales, les chimiothérapies sont préférentiellement actives sur ces dernières [29]. L'utilisation de la chimiothérapie peut avoir différentes motivations : néoadjuvantes (diminuer la masse tumorale pour rendre possible une chirurgie) [30], adjuvant (agir sur l'envahissement microscopique restant après une chirurgie), concomitante (augmenter l'effet de la radiothérapie), et de contrôler la maladie sur un ensemble de foyers tumoraux. Les chimiothérapies s'accompagnent également d'effets secondaires plus ou moins aigus selon les molécules utilisées et les toxicités engendrées [31, 32].

Les Thérapies ciblées : C'est l'utilisation de molécules qui agissent sur des mécanismes de prolifération tumorale précis et spécifiques d'un type de cancer [14, 33, 34]. L'avantage des thérapies ciblées vis-à-vis de la chimiothérapie est de diminuer drastiquement les effets secondaires du traitement, car elles ciblent préférentiellement les cellules cancéreuses sans action sur les cellules saines. La compréhension fine de la cancérogenèse a permis l'essor de ce type de traitement [14, 35, 36].

L'Hormonothérapie : Pour certains cancers (prostate, sein, endomètre par exemple), les hormones favorisent la prolifération des cellules cancéreuses, car ces dernières disposent de récepteurs hormonaux [16]. Le principe de l'hormonothérapie est d'éviter la prolifération des cellules cancéreuses, soit en bloquant le récepteur hormonal (anti-hormones), soit en diminuant la production d'hormones [37].

L'Immunothérapie : Lorsque le cancer est à un stade avancé, la réponse immunitaire de l'organisme est inactive et donc inefficace [38]. L'objectif de l'immunothérapie est de réactiver cette réponse en ayant une action sur les lymphocytes T dont les mécanismes d'actions sont inhibés par les cellules cancéreuses [39].

La Radiothérapie : Avec la chirurgie, c'est le second type de traitement locorégional. Son mécanisme d'action repose sur l'utilisation de rayonnements ionisants afin d'engendrer la mort cellulaire en provoquant une altération d'un site sensible de la cellule, tel que l'ADN par exemple [3]. Le recours à la radiothérapie peut être à visée curative (irradiation de l'extension microscopique de la maladie, traitement des tumeurs inopérables [40]) ou palliative de par son effet antalgique. Ce traitement sera davantage développé dans le prochain paragraphe puisque le projet de cette thèse s'inscrit dans le cadre de ce type de traitement.

En conclusion, il existe différents types de traitement permettant d'agir sur un cancer. Selon la stratégie thérapeutique définie vis-à-vis de l'avancement et du type de cancer, plusieurs techniques

sont possibles. Certains ont une action locale (chirurgie, radiothérapie) alors que d'autres ont une action systémique (soit sur l'ensemble de l'organisme).

1.1.2 La Radiothérapie

Principe d'action et radiosensibilité

La radiothérapie utilise l'action des rayonnements ionisants (RI) sur un site sensible d'une cellule. Comme l'indique la figure 1.2, l'endommagement de l'ADN peut avoir lieu selon deux mécanismes d'action : l'effet direct, résultant d'un dépôt d'énergie par le rayonnement directement sur l'ADN ; l'effet indirect, résultant de la radiolyse de l'eau qui forme des espèces radicalaires de l'oxygène (OH^\cdot , H_2O_2 , etc.) fortement oxydo-réductrice endommageant ainsi l'ADN par une réaction chimique [3]. À l'échelle cellulaire, les altérations causées à l'ADN engendrent des réponses différentes. Si les modifications de l'ADN sont trop importantes (cassure double brin), la cellule perd sa capacité de division et l'organisme peut éliminer cette cellule anormale en provoquant l'apoptose. Dans le cas où les lésions de l'ADN sont légères (cassure simple brin), des mécanismes de réparation de l'ADN entrent en jeu, et permettent la survie cellulaire. Selon la qualité de la réparation si celle-ci est fidèle, la survie cellulaire est normale, si la réparation est fautive ou incomplète, cela engendre des modifications fonctionnelles de la cellule, on parle alors de mutation [41, 5].

Le rayonnement ionisant ne peut différencier lui-même la cellule cancéreuse de la cellule saine. Ainsi son action peut aussi bien être cancérogène (mutation d'une cellule saine) ou tumoricide (destruction de l'ADN d'une cellule tumorale) [42]. Pour autant, de par la différenciation des cellules, certains tissus sont davantage sensibles aux RI. En effet, le cycle de vie d'une cellule alterne entre

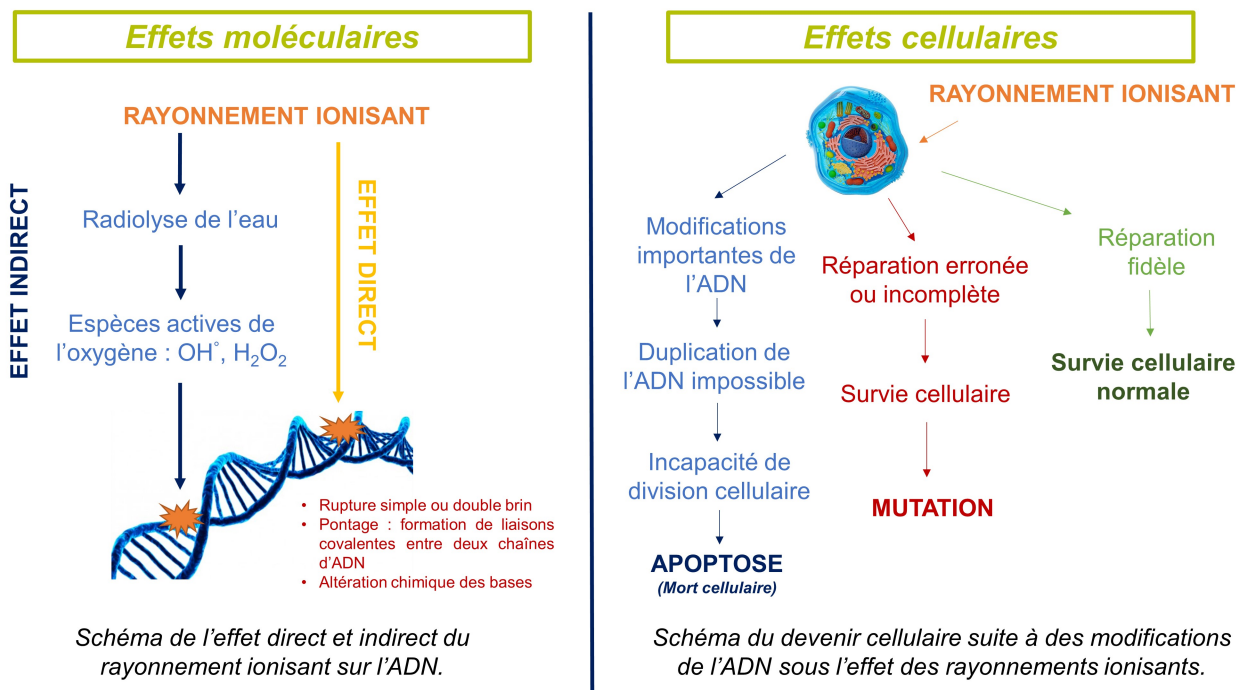


FIGURE 1.2 – Schéma de l'action des rayonnements ionisants à l'échelle moléculaire et cellulaire.

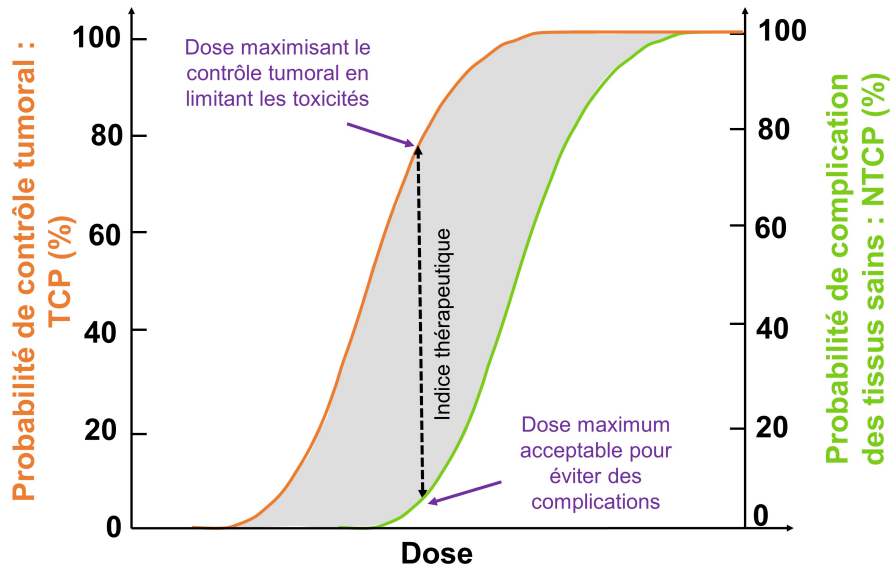


FIGURE 1.3 – Allure de la probabilité de contrôle tumoral (TCP : orange) et de la probabilité de complications aux tissus sains (NTCP : vert) [5].

phases de repos, phases de réplication de l'ADN et divisions cellulaires. Lors de ces dernières, le métabolisme de la cellule est actif, la rendant ainsi plus vulnérable aux RI. Plus un tissu dispose d'un renouvellement cellulaire intense, plus le potentiel de prolifération est important et plus sa sensibilité aux RI est importante (radiosensibilité) [43].

Comme indiqué dans le paragraphe 1.1.1, la reproduction cellulaire intense est une des caractéristiques des cellules cancéreuses. Dès lors, ces dernières sont davantage radiosensibles vis-à-vis des cellules saines. Le principe de la radiothérapie repose sur cette propriété. Il s'agit de trouver un compromis entre la dose de radiation provoquant un maximum de toxicité tumorale tout en limitant la toxicité aux tissus sains : c'est l'indice thérapeutique. Comme indiqué sur la figure 1.3, les probabilités de contrôle tumoral et de complications aux tissus sains suivent des sigmoïdes [5]. L'objectif est donc de maximiser l'indice thérapeutique, revenant à augmenter le gap entre les deux courbes. À titre d'exemple, une chimiothérapie peut favoriser la radiosensibilité des cellules tumorales [20]. Ainsi pour une dose considérée, la toxicité tumorale sera accrue pour des effets secondaires identiques [41].

Les différentes techniques de radiothérapie

Une fois l'indice thérapeutique définit, soit le choix de la dose de prescription, comment fait-on pour délivrer celle-ci ? De par les différentes sources de rayonnements ionisants (source radioactive, tube à RX, accélérateurs de particules), il existe différentes modalités de radiothérapie.

La Curiethérapie [44, 45] : Ce traitement utilise des sources radioactives scellées que l'on positionne au contact de la tumeur. L'intérêt de cette technique est d'apporter un traitement très localisé limitant la toxicité aux organes à risques avoisinants. Ainsi la dose à délivrer peut être maximisée afin d'augmenter la probabilité de contrôle tumoral. L'utilisation de la Curiethérapie est privilégiée pour les cancers du col de l'utérus (curiethérapie endocavitaire à l'Iridium 192), ou de la prostate (curiethérapie interstitielle avec des grains d'Iode 125).

La Radiothérapie Interne Vectorisée [46, 45] : Cette technique d'irradiation se situe davantage dans le domaine d'activité de la médecine nucléaire. Il s'agit de coupler un radioisotope à une molécule vectrice. Cette dernière dispose d'affinité chimique avec l'organe atteint d'une tumeur afin de transporter le radioisotope au sein des cellules cancéreuses. Le radioisotope peut alors délivrer une dose tumoricide par désintégration radioactive. Notons qu'il est important de vérifier que la fixation de la molécule vectrice est majoritairement localisée sur la tumeur. Pour ce faire, l'utilisation dans un premier temps d'un radioisotope émetteur gamma et à faible temps de demi-vie est requis afin d'imager la fixation. Si aucune contre-indication n'est constatée, le traitement peut être administré. On parle alors d'approche theranostique [47]. Le cancer de la thyroïde peut avoir recours à ce type de traitement avec l'utilisation de l'Iode 131. Dans cet exemple, aucune molécule vectrice n'est nécessaire puisque l'iode a directement des affinités chimiques avec les hormones thyroïdiennes.

La Radiothérapie peropératoire [3] : Cette technique de traitement nécessite une intervention chirurgicale. L'objectif est d'irradier l'extension microscopique de la maladie directement au bloc opératoire après l'exérèse de la tumeur. La source de RI est un tube à rayons X (RX) de faible énergie (50 kV) permettant un dépôt de dose locale de par la forte atténuation des RX de faible énergie dans les tissus. Cette technique d'irradiation est principalement utilisée pour le cancer du sein et permet d'éviter de réduire la durée du traitement vis-à-vis de la solution alternative qui est la radiothérapie externe. Le patient gagne en confort de traitement. De plus, la toxicité aux organes à risque est considérablement réduite.

La Radiothérapie externe [3, 48] :

Comme l'indique son nom, cette technique a recours à des rayonnements produits à l'extérieur du patient par des accélérateurs de particules. La radiothérapie conventionnelle utilise principalement des faisceaux de photons (RX) de haute énergie (de l'ordre du méga-électron-volt : MeV) qui sont produits par des accélérateurs linéaires (LINAC) d'électrons. L'interaction des électrons avec une cible de tungstène à l'intérieur de la tête de l'accélérateur permet de créer les photons par rayonnements de freinage. L'avantage de ces photons de haute énergie est de pouvoir atteindre des tumeurs en profondeur dans le patient sans chirurgie.

La figure 1.4 montre les différentes étapes du processus de la radiothérapie externe. Dans un premier temps l'acquisition des images tomodensitométriques (scanner) du patient sont acquises dans la position de traitement. Cette dernière doit être la plus reproductible possible afin qu'elle reste à l'identique lors des différentes séances de traitements. Ces images scanner permettent également d'obtenir la cartographie des différences de densité dans le patient. Le médecin définit ensuite les volumes cibles à irradier ainsi que les **Organes à Risques (OAR)** voisins. Notons que la zone à irradier se distingue en différents volumes : **Gross Tumor Volume (GTV)**, correspondant au lit tumoral ; **Clinical Target Volume (CTV)**, marges supplémentaires par rapport au GTV correspondant à l'extension microscopique de la maladie ; **Planning Target Volume (PTV)**, marges supplémentaires par rapport au CTV afin de tenir compte du mouvement du patient et des erreurs systématiques de positionnement [49, 50, 51]. Une fois les volumes définis, il s'agit de réaliser le plan de traitement. Cette étape consiste à définir la balistique d'irradiation (planification directe, ou inverse) afin de calculer la distribution de la dose d'irradiation dans le patient. Le calcul de dose repose sur des algorithmes tenant compte de l'interaction des rayonnements avec les hétérogénéités du patient (image scanner). La distribution de dose calculée doit être en accord avec la prescription médicale, c'est-à-dire délivrer le maximum de dose au PTV tout en limitant la dose reçue par les OARs afin de réduire les toxicités (effets secondaires du traitement). Ce compromis à trouver fait partie de l'évaluation du plan de traitement qui doit être validé par un médecin (aspect clinique) et un physicien (aspect technique). À ce stade, le plan de traitement est purement virtuel, ainsi pour les techniques d'irradiation complexes (utilisant

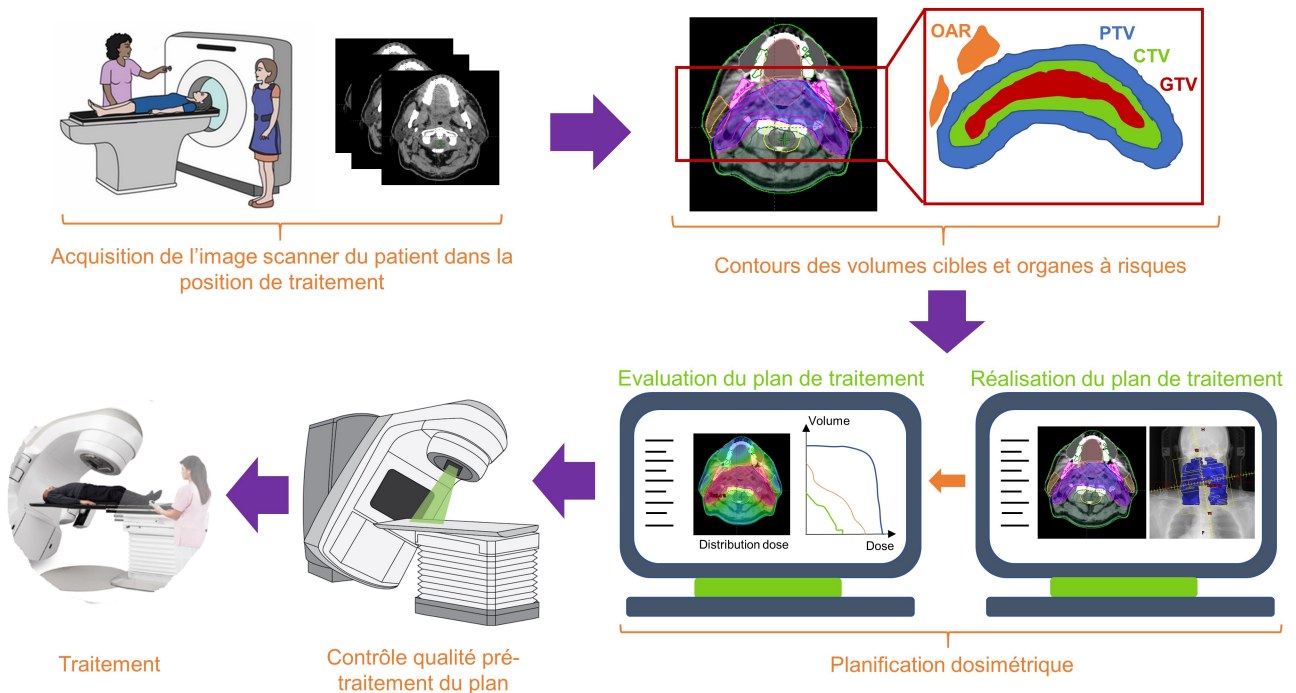


FIGURE 1.4 – Processus de la radiothérapie externe.

la modulation d'intensité) un contrôle de qualité pré-traitement est nécessaire afin de vérifier la faisabilité du plan par l'accélérateur. En effet, une sollicitation trop importante des éléments de ce dernier peut induire des erreurs sur la dose délivrée, dues aux diverses contraintes mécaniques. Cette étape constitue la dernière étape de vérification du plan de traitement avant que le patient puisse en disposer.

Les faisceaux de photons de haute énergie (de l'ordre du MeV) sont actuellement les plus utilisés dans les traitements de radiothérapie externe. Cependant, d'autres faisceaux de particules présentent une alternative afin d'obtenir des distributions de dose différentes de par les différences d'interactions avec la matière. Les faisceaux d'électrons permettent de concentrer la dose dans les premiers centimètres du patient. Leur utilisation est intéressante notamment pour des tumeurs superficielles ou peu profondes afin de limiter la dose en profondeur. Les faisceaux de particules chargées lourdes tels que les protons ou les ions lourds sont également une alternative de traitement [52, 53]. Dans le milieu médical, la protonthérapie fait référence à l'utilisation des faisceaux de protons tandis que l'hadronthérapie fait référence aux ions lourds (et neutrons). Dans la mesure où les protons sont des ions, nous définissons l'utilisation des faisceaux de protons et d'ions lourds en thérapie externe par le terme hadronthérapie, dans ce manuscrit. La suite de ce chapitre est consacrée à cette technique d'irradiation puisque le travail de cette thèse s'inscrit dans cette thématique.

1.1.3 Hadronthérapie

Historique

Les premières applications de radiothérapie externe ont eu lieu peu de temps après la découverte des rayons X par Roentgen en 1895 [54]. Ces traitements pionniers n'utilisaient que des photons. En 1911, Ernest Rutherford découvre le proton en mettant en évidence la charge électrique du noyau de l'atome en observant la diffusion de particules alpha sur une feuille d'or [55, 56]. Dans le souci de pouvoir produire des faisceaux d'ions d'énergie plus importante, Lawrence et Livingstone mirent au point en 1936 le premier prototype de cyclotron qui est un accélérateur circulaire de particules. Cette invention vaudra à Lawrence le prix Nobel de physique en 1939 [4].

Ce n'est qu'en 1946 que Robert Wilson émet l'idée d'utiliser les protons à des fins thérapeutiques [57]. L'idée principale est d'utiliser les propriétés du pic de Bragg qui traduit un dépôt de dose intense et localisé des protons dans la matière. Ce point représente un avantage balistique majeur vis-à-vis des photons, afin d'augmenter le contrôle tumoral et de réduire les toxicités aux OARs [54]. Nous reviendrons plus en détail sur ce point dans les paragraphes suivants. Les bases de l'hadronthérapie étant posées, les premiers patients ont été traités en 1954 [58] aux États-Unis et 1957 en Suède. De par la complexité de la technique et la nécessité de disposer d'un cyclotron afin de réaliser les traitements, les premiers centres d'hadronthérapie sont créés principalement au sein de laboratoire de recherche en physique nucléaire [4]. Parmi ceux-ci nous pouvons noter la collaboration entre le Massachusetts General Hospital (MGH) et le Harvard Laboratory en 1961 [59, 60], les premiers traitements en Russie entre 1967 (Dubna) et 1975 (St Petersburg), au Japon entre 1979 (Chiba) et 1983 (Tsubuka) et à Villigen en Suisse (1984) [54, 61]. Ces premières expériences ont confirmé l'efficacité des ions légers (protons, hélium) à augmenter la dose à la tumeur tout en épargnant davantage les

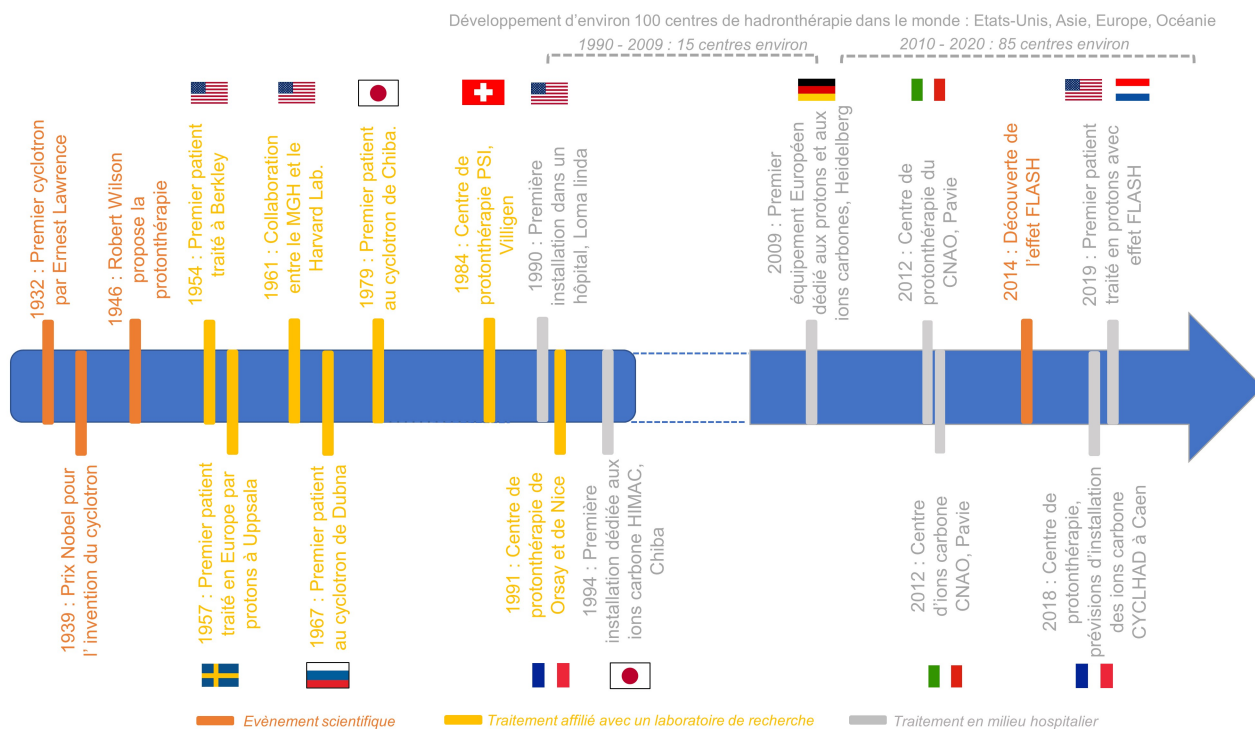


FIGURE 1.5 – Quelques dates concernant le développement de l'hadronthérapie.

tissus sains.

À partir des années 90, les cyclotrons dédiés aux activités d'hadronthérapie se multiplient. Les centres pionniers se modernisent pour être entièrement consacrés aux applications médicales [62], à l'image des centres de protonthérapie d'Orsay (**Centre Protonthérapie d'Orsay (CPO)**) et de Nice. Le CPO fut créé en 1991 suite à l'inutilisation du synchrocyclotron du Laboratoire de Physique et Chimie nucléaire (rebaptisé Irène Joliot-Curie Lab) devenu obsolète pour la recherche nucléaire. C'est en 2004 que le CPO intègre l'Institut Curie, engendrant la rénovation de l'accélérateur afin d'obtenir des énergies de faisceaux jusqu'à 230 MeV [63]. Le centre de protonthérapie de Nice (Institut Méditerranéen de protonthérapie) a effectué le premier traitement en France par protonthérapie (17 juin 1991), à l'aide d'un cyclotron (MEDiCYC) conçu par les équipes du centre en collaboration avec le CERN (Centre d'Études et de Recherches Nucléaires). Ce cyclotron permet de délivrer des protons de 65 MeV et est dédié au traitement du mélanome de l'œil. Enfin, l'installation en 2016 d'un cyclotron de 230 MeV permet au centre d'étoffer ses activités cliniques [64].

Les années 2010 marquent l'expansion l'hadronthérapie avec la création de 85 centres environ à travers le monde avec une concentration importante aux États-Unis, Japon et Europe. Selon les installations, les centres actuels disposent principalement soit de protons soit d'ions carbone [62]. En France, il existe trois centres de protonthérapie à Orsay (1991), Nice (2 cyclotrons respectivement en 1991 et 2016) et Caen (mis en service en 2018).

Les centres en activité

La figure 1.6 illustre la répartition géographique des centres en activité en janvier 2021. Il existe 103 centres recensés dont 91 utilisent des faisceaux de protons et 12 des faisceaux d'ions carbone [62]. L'ensemble des localisations géographiques se partagent entre les États-Unis, l'Europe et en Asie. À noter que les centres utilisant des ions carbone ne sont présents qu'au Japon, en Europe et un en Chine. La carte montre les difficultés de démocratisation de l'hadronthérapie. Les raisons sont multiples :

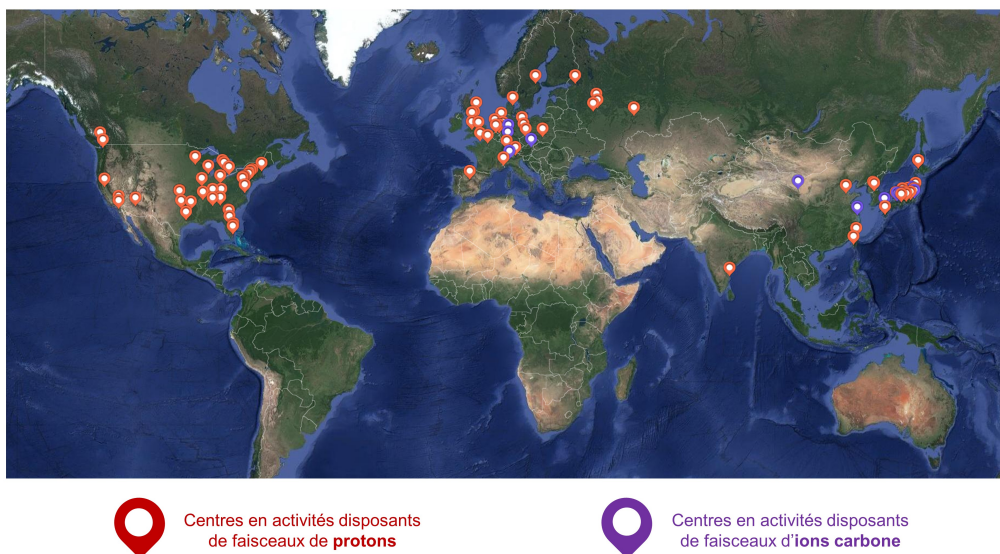


FIGURE 1.6 – Positions géographiques des centres d'hadronthérapie en activité en janvier 2021 [62].

- Le manque d'études validant l'efficacité de l'hadronthérapie notamment vis-à-vis de la radiothérapie externe par faisceaux de photons [52, 53].
- L'évolution technique des machines de traitements. De par l'utilisation de machines d'abord dédiées à la recherche en physique, celles-ci n'étaient pas adaptées aux besoins cliniques (bras isocentrique, gestion du mouvement du patient, etc.) [52]. D'autant plus que les années 2000 ont vu l'avènement de la radiothérapie par modulation d'intensité avec des faisceaux de photons répondant aux problématiques de distribution de dose.
- Le coût onéreux des accélérateurs qui restent un investissement difficilement rentable au vu du nombre de patients traités. D'après le [Particle Therapy Co-Operative Group \(PTCOG\)](#), le nombre de patients traités à l'échelle mondiale est de 260 150 entre 1954 et 2019 [62]. À titre de comparaison, le nombre de patients traités par radiothérapie conventionnelle en France sur l'année 2018 est de 220 300 patients environ [2].

Ces points non exhaustifs montrent les difficultés d'accès à l'hadronthérapie. Il est compréhensible que les manques de preuve d'efficacité de traitement vis-à-vis des faisceaux de photons soit préjudiciables, pour autant il est difficile d'effectuer des études randomisées si le nombre de patients candidats à ce type de traitement reste trop peu important. Il semble tout de même que l'hadronthérapie présente un avenir prometteur avec le nombre de centres en construction augmentant ces dix dernières années. Quelle est donc la place de l'hadronthérapie actuellement et quelles en sont ses perspectives ?

Place et perspectives de l'hadronthérapie en France

Les Indications :

La rénovation récente du parc de protonthérapie français (Orsay : 2010, Nice : 2016 et Caen : 2018) permet d'augmenter le nombre de localisations prises en charge [65]. La protonthérapie est en France une technique d'irradiation prioritaire pour les cancers pédiatriques et chez le jeune adulte, du fait de la diminution de la dose délivrée limitant le risque de cancer radio-induit [66]. Chez l'enfant, elle permet également de limiter les effets secondaires et les séquelles à long terme pouvant agir sur les fonctions cognitives, cardiaques, endocriniennes et la croissance [67]. Chez l'adulte, les indications dont le recours à la protonthérapie est nécessaire concernent les tumeurs proches d'organes à risque dont les contraintes de doses sont strictes [65]. Le mélanome oculaire entre dans ce cas de figure, et est devenu une indication fréquente à l'utilisation de la protonthérapie. Les autres localisations prises en charge en France concernent les sarcomes de la base du crâne et du rachis/sacrum dont la dose curative nécessaire doit être supérieure à 70 grays (Gy) nécessitant des gradients de dose stricte pour la protection des OARs. Les indications dont les résultats cliniques restent encore à prouver, mais pour lesquelles la protonthérapie est une modalité pertinente, concerne les tumeurs des sinus ou encore les réirradiations de plus en plus fréquentes dues à l'allongement de l'espérance de vie. Enfin les tumeurs de bons pronostics (maladie de Hodgkin, tumeurs bénignes : méningiomes, adénomes hypophysaires, etc.) dont il est impératif de limiter les toxicités à long terme en réduisant les faibles doses, sont de bons candidats à l'utilisation de la protonthérapie. L'augmentation du nombre de localisations pouvant être pris en charge par l'hadronthérapie influe directement sur l'activité de cette technique. Aujourd'hui, une coopération entre les différents centres permet d'ouvrir l'accessibilité de ce type de traitement, permettant d'augmenter le nombre d'essais pour vérifier la validité clinique de l'hadronthérapie [52, 65].

L'évolution technique :

Nous faisons référence à la mise à jour des accélérateurs dédiés à l'hadronthérapie. Celle-ci s'est accompagnée de développements techniques favorisant les libertés d'irradiations. À titre d'exemple, la méthode du *Pencil Beam Scanning (PBS)* s'est imposée comme la technique de référence pour délivrer l'irradiation, car elle permet de moduler l'intensité de la dose déposée (*Intensity Modulated ProtonTherapy (IMPT)*). Cette méthode peut venir concurrencer l'irradiation par modulation d'intensité (*Intensity Modulated RadioTherapy (IMRT)*) largement développée dans l'utilisation des faisceaux de photons, afin d'obtenir des distributions de doses comparables, sans le détriment d'un bain de faibles doses irradiant les tissus sains. L'apparition de bras isocentrique a également permis de diversifier les complexités d'irradiation autrefois cantonnée à une ligne de faisceau horizontale [52].

La gestion des mouvements internes et externes du patient a également été améliorée [53]. L'imagerie embarquée s'est installée dans les salles de traitements d'hadronthérapie, permettant la vérification du positionnement du patient par une imagerie tridimensionnelle (tomographie conique). Cependant, la gestion des mouvements du patient pendant l'irradiation reste encore un challenge pour des localisations pulmonaires par exemple, où le mouvement respiratoire doit être pris en compte (imagerie 4D). D'autant plus que les erreurs sur le positionnement du patient ont davantage de conséquences avec des protons ou ions lourds qu'avec des faisceaux de photons à cause du parcours fini des ions chargés. Plusieurs modalités sont à l'étude telles que le contrôle par fluoroscopie, ou par fiduciaires implantés sur la tumeur par exemple [68].

Enfin, il est pertinent de noter que les systèmes proposés par les constructeurs sont plus compacts. L'idée étant de diminuer les coûts de construction d'un centre vis-à-vis de l'activité que l'hadronthérapie peut engendrer [52]. L'aspect économique ne sera pas abordé dans ce manuscrit. Toutefois, il est pertinent de noter cet aspect qui pèse sur les décisions d'implantation de centre.

La recherche :

Nous avons souligné que l'un des freins de développement de l'hadronthérapie est le manque de preuve clinique concurrencée par l'IMRT des faisceaux de photons. Si les difficultés d'effectuer des études randomisées sont évidentes au vu du nombre de patients traités, les comparaisons de qualité de plans traitements obtenus entre faisceaux de photons et faisceaux d'ions sont possibles. Ceci représente un point clef pour consolider les indications privilégiées actuelles et ouvrir vers d'autres localisations [65]. La coopération entre les différents centres de radiothérapie français ne peut également qu'aller dans ce sens en générant de nouveaux essais cliniques.

Au-delà de la recherche clinique, des problématiques scientifiques propres à l'hadronthérapie sont posées. Dans ce contexte, le réseau national de radiothérapie oncologique pré-clinique (Radio-TransNet) a été créé fin 2018 [69]. L'objectif étant de favoriser les échanges entre les acteurs de la recherche académique et la pratique clinique. Quatre axes de travail ont donc été définis :

- La définition des volumes cibles
- Les interactions avec les tissus sains
- L'apport des thérapies combinées
- Les approches modernes de calcul de dose

La radiobiologie des ions s'inscrit dans ces axes, notamment pour les approches modernes de calculs de la dose [69]. En effet de par le nombre d'ions qui peuvent être utilisés (protons, hélium, carbone, néon, etc.) et de par la complexité de l'effet de ces particules dans les milieux biologiques, il est nécessaire de comprendre ces phénomènes [70]. L'intérêt étant d'adapter la dose de prescription en fonction de la dose biologique délivrée [71]. Pour ce faire, la modélisation des effets biologiques des ions est un enjeu [41, 72]. Afin de construire ou vérifier les modèles, il est nécessaire d'acquérir des données expérimentales, d'où l'intérêt de disposer de plateforme pré-clinique d'irradiation [73].

Le travail proposé dans cette thèse s'inscrit dans cette optique.

Le contrôle dosimétrique in vivo et en temps réel est une thématique s'inscrivant dans les axes de RadioTransNet. Ce domaine de recherche est en particulier très actif [74] puisque le dépôt de dose des ions intense et localisé justifie de développer des moyens de contrôle de la dose déposée [75, 76]. Ce point est essentiel pour les centres cliniques d'une part, afin de garantir la qualité du traitement, et pour les plateformes pré-cliniques d'autre part, car la précision des modèles de calculs biologiques dépend également des incertitudes expérimentales sur la dose délivrée aux échantillons biologiques. Le cœur de travail de cette thèse fait partie intégrante de ces axes de recherches.

1.2 Physique des faisceaux d'ions

Dans les paragraphes précédents, nous avons vu que l'hadronthérapie est une technique de traitement du cancer s'inscrivant dans la radiothérapie externe et présentant des avantages en termes de distribution de dose vis-à-vis des faisceaux de photons notamment. Les points suivants vont expliciter les processus physiques qui confèrent aux ions les propriétés justifiant leur intérêt à les utiliser en radiothérapie.

1.2.1 Dépôt de la dose physique dans le milieu

Intérêt balistique des faisceaux d'ions

Le principal intérêt des faisceaux d'ions vis-à-vis des faisceaux de photons est balistique. La figure 1.7 A [77] montre les rendements en profondeur de faisceaux de photons, ions carbone, ions hélium, et protons. Le rendement en profondeur décrit le dépôt de dose sur l'axe d'un faisceau de particules en fonction de la profondeur du milieu irradié. Le pic de Bragg décrit par les rendements en profondeur des différents ions traduit un dépôt de dose intense et localisé. À l'inverse d'un faisceau de

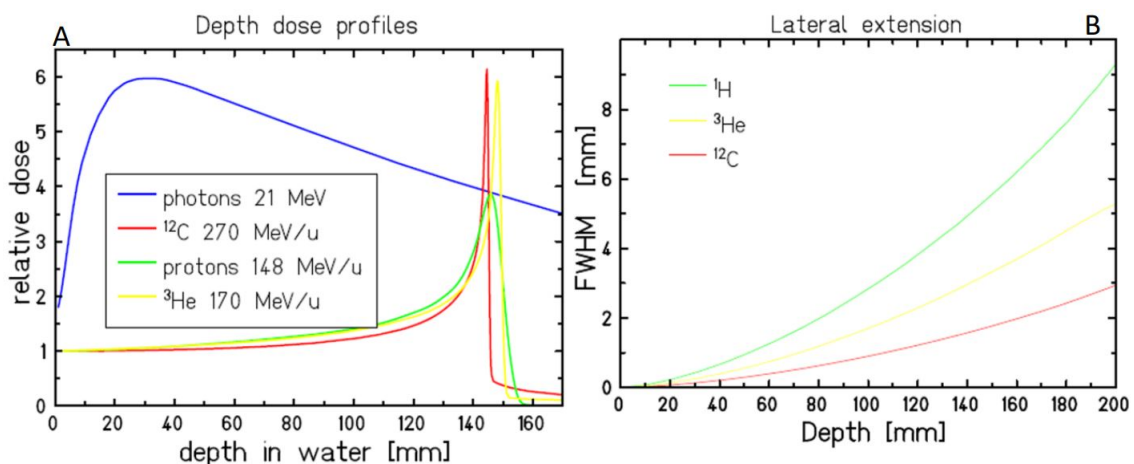


FIGURE 1.7 – Propriétés physiques de quelques ions (Carbone : rouge, Hélium : jaune, Protons : vert) vis-à-vis de photons. (A) Rendements en profondeurs montrant les pics de Bragg et la réduction de la dispersion longitudinale lorsque la masse de l'ion augmente. (B) Réduction de la dispersion latérale avec la masse de l'ion. [77]

photons dont le dépôt de dose augmente jusqu'à atteindre un maximum dans les premiers centimètres du milieu (conditions d'équilibre électronique atteint) puis décrit une diminution du dépôt de dose avec la profondeur du milieu dû à l'atténuation. En comparaison avec les faisceaux de photons, si l'on fait correspondre la position du pic Bragg avec la profondeur d'un volume tumoral situé dans un patient, le dépôt de dose d'irradiation est maximisé d'une part et limité sur les OARs en amont de la tumeur d'autre part. En d'autres termes, cette propriété physique est intéressante pour augmenter le contrôle tumoral tout en réduisant les toxicités. Également, la forme du pic de Bragg est différente selon le faisceau d'ions utilisé. Plus la masse de l'ion est importante, plus la dispersion (straggling) longitudinale et latérale du dépôt de dose est réduite (figure 1.7 B). Ainsi le pic de Bragg des ions carbone est plus intense et plus affiné que pour des ions hélium et que pour des protons. Cependant, la dose résiduelle au-delà du pic de Bragg augmente avec la masse de l'ion dû au phénomène de fragmentation [78, 79].

Interactions des ions avec le milieu

Le dépôt de dose dans le milieu sous la forme d'un pic de Bragg réside dans les processus d'interaction des ions avec le milieu irradié [54] :

- **La diffusion coulombienne inélastique** : C'est le principal mode d'interaction des ions avec le milieu. Ces derniers entrent en collision avec les électrons des atomes du milieu. Il en résulte un transfert d'énergie entre le projectile incident et l'électron mis en jeu. Si l'énergie apportée est supérieure à l'énergie de liaison de l'électron à l'atome, ce dernier est éjecté du cortège électronique : on parle d'ionisation. Sinon l'électron transite vers une couche électronique énergétiquement supérieure : c'est l'excitation. L'ion incident a un parcours quasi rectiligne (dû à sa masse plus importante que celle de l'électron) en perdant successivement de l'énergie à chaque collision.
- **La diffusion coulombienne élastique** : Lorsque l'ion incident passe à proximité d'un noyau des atomes du milieu, celui-ci est dévié de sa trajectoire initiale par une déflexion coulombienne due à la masse du noyau plus importante que celle de l'ion.
- **Les réactions nucléaires** : L'ion incident interagit avec le noyau d'un atome (absorption, fragmentation, etc.). Ces réactions nucléaires peuvent s'accompagner de l'émission de photons γ (désexcitation), de protons, neutrons, et/ou rendre le noyau fils radioactif.
- **Rayonnement de freinage (Bremsstrahlung)** : Ce rayonnement est relié à la perte d'énergie d'une particule chargée suite à sa décélération et sa déviation lorsqu'elle passe au voisinage des noyaux et des électrons des atomes. Nous expliciterons plus précisément les différents processus de rayonnements de freinage générés dans un chapitre consacré exclusivement à l'utilisation de ce mode d'interaction.

Le tableau 1.1 résume ces différentes interactions et détaille l'impact dosimétrique de chacun de ces phénomènes [54].

Pouvoir d'arrêt massique

La perte d'énergie moyenne dE des ions dans le milieu par unité de longueur dx relatif à la masse volumique du milieu ρ est appelée pouvoir d'arrêt S massique. La description de ce dernier a été établie classiquement par Bohr en s'appuyant sur le calcul du moment impulsif d'un électron libre et du paramètre d'impact [80]. Cette théorie a par la suite été corrigée en tenant compte des effets quantiques. Ce modèle est couramment appelé équation de Bethe-Bloch [81, 82] :

Type d'interaction	Élément de la cible en interaction	Particules secondaires émises	Influence sur le projectile	Conséquence dosimétrique
Diffusion coulombienne inélastique	Cortège électronique	ion incident et électrons d'ionisation	Perte d'énergie quasi continue	La perte d'énergie détermine le parcours dans le patient
Diffusion coulombienne élastique	Noyaux des atomes	Ion incident et noyau de recul	Changement de trajectoire	Détermine la forme de la pénombre latérale
Réactions nucléaires	Noyaux des atomes	Ions secondaires, neutrons et rayons γ	Suppression de l'ion incident du faisceau	Diminution de la fluence primaire, génération de neutrons parasites
Rayonnements de freinage (Bremsstrahlung)	Noyaux des atomes et cortège électronique	Ion incident et photon X	Perte d'énergie continue et changement de trajectoire	Négligeable

TABLEAU 1.1 – Résumé des types d'interaction des ions avec le milieu [54].

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \frac{Zz^2}{A\beta^2} \left[\ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (1.1)$$

Où N_A est le numéro d'Avogadro, r_e est le rayon classique de l'électron, m_e est la masse d'un électron, z est la charge du projectile, Z est le numéro atomique du milieu, A est la masse atomique du milieu, c est la célérité de la lumière, $\beta = v/c$ avec v la vitesse du projectile, $\gamma = 1/\sqrt{1-\beta^2}$, I est le potentiel moyen d'ionisation du milieu, δ est un facteur correctif quantique tenant compte du cortège électronique des atomes du milieu, et C est un terme correctif tenant compte des couches électroniques de l'atome. Notons que δ induit une réduction de la perte d'énergie pour de hautes énergies d'ions et C est important pour de faibles énergies lorsque la vitesse de la particule incidente est proche de la vitesse de l'électron d'un atome.

Il est pertinent de noter que l'équation de Bethe-Bloch (eq. 1.1) dépend fortement des caractéristiques physiques du projectile. En effet, la perte d'énergie est proportionnelle à l'inverse carré de la vitesse ($1/\beta^2$) et au carré de la charge du projectile (z^2). Il n'y a pas de dépendance vis-à-vis de la masse du projectile. La perte d'énergie dépend fortement du milieu irradié également. En effet, le pouvoir d'arrêt (non massique) est proportionnel à la densité d'électrons du milieu ($N_A \rho Z/A$), dont dépend la section efficace d'interaction par ionisation/excitation. Le pouvoir d'arrêt dépend aussi de l'énergie moyenne d'ionisation I qui dépend en particulier du numéro atomique Z du milieu. Pour fixer les idées, I varie de 19 eV pour l'hydrogène à 820 eV pour le plomb [54]. Cependant, l'importance de la dépendance à I est atténuée par le logarithme.

La perte d'énergie des ions dans le patient peut varier d'un facteur 1000 de par les hétéro-

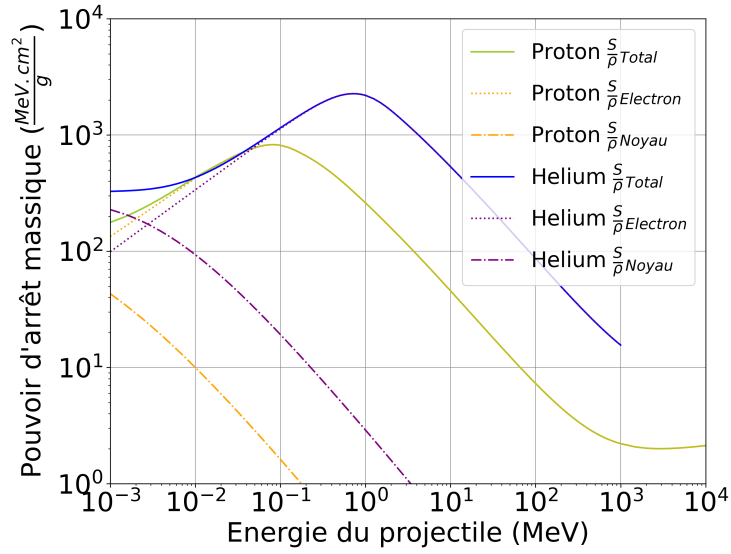


FIGURE 1.8 – Variations du pouvoir d'arrêt massique de l'eau pour des particules alpha (hélium) et des protons. [84]

généités (de l'air à l'os) [54]. Le pouvoir d'arrêt est également dépendant de la nature et de la vitesse du projectile. Le modèle de Bethe-Bloch a été affiné au fil des années en tenant compte de données expérimentales afin d'établir des termes correctifs selon les gammes d'énergie des particules considérées [83, 84, 85]. Le domaine de validité de l'équation de Bethe-Bloch s'étend uniquement entre 1 MeV et quelques centaines de MeV. Pour des énergies inférieures (25 keV à 1 MeV) c'est le modèle de Ziegler [83] qui fait référence actuellement. Ce modèle introduit la notion de charge effective et considère que le pouvoir d'arrêt d'un ion lourd est proportionnel au pouvoir d'arrêt inélastique d'un proton de même énergie [86, 87]. Pour des énergies supérieures à quelques centaines de MeV (ce qui n'est pas le cas en hadronthérapie), le modèle de Bethe-Bloch n'est plus valide, car il ne tient pas compte des pertes d'énergie radiative des ions. La figure 1.8 montre la variation du pouvoir d'arrêt massique dans l'eau pour des particules alpha et des protons [84]. L'une des premières observations est que la perte d'énergie provient essentiellement de la diffusion coulombienne inélastique (interactions avec le cortège électronique des atomes du milieu) pour de hautes énergies de faisceaux (> 1 MeV). La perte d'énergie est plus importante pour les particules alpha que pour les protons (pour une même énergie cinétique) de par la dépendance de la charge au carré du projectile ($z = 2$ pour les alpha, $z = 1$ pour les protons). Notons que les pouvoirs d'arrêts des deux particules passent par un maximum correspondant à l'énergie des projectiles pour laquelle il existe un maximum d'ionisation dans le milieu considéré (pic de Bragg).

Transfert d'Énergie Linéique : TEL

De par les processus précédemment énoncés, le pouvoir d'arrêt massique peut être exprimé par la somme de deux composantes : le pouvoir d'arrêt massique collisionnel (région d'ionisation/excitation) et le pouvoir d'arrêt massique radiatif (rayonnement de freinage). Pour les ions, le pouvoir d'arrêt massique radiatif est négligeable. Ainsi le pouvoir d'arrêt massique total est quasiment égal au pouvoir d'arrêt massique collisionnel que l'on appelle également **Transfert d'Énergie Linéique (TEL)**. Le TEL étant la perte d'énergie des projectiles incidents par unité de longueur.

$$\left(\frac{S}{\rho}\right)_{Total} = \left(\frac{S}{\rho}\right)_{Coll} + \left(\frac{S}{\rho}\right)_{Rad} \quad ; \quad TEL = \rho \times \left(\frac{S}{\rho}\right)_{Coll} = \left(-\frac{dE}{dx}\right)_{Coll} \quad (1.2)$$

Parcours des ions dans le milieu

Le parcours des projectiles (range en anglais) est défini comme la profondeur du milieu pour laquelle 50% des particules incidentes ont perdu toute leur énergie sans subir de réaction nucléaire [54], comme indiqué par la figure 1.9. De par les fluctuations statistiques des pertes d'énergies individuelles de chaque projectile, il en résulte une dispersion du parcours maximum de chaque ion composant le faisceau (straggling longitudinal). Ainsi le "range" fait plutôt référence à un ensemble de particules (faisceau) qu'à des projectiles considérés individuellement.

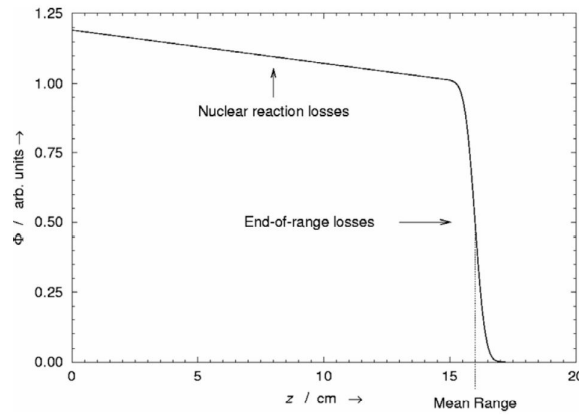


FIGURE 1.9 – Représentation schématique de la variation de la fraction du nombre de particules incidentes dans le milieu. La diminution du nombre de projectiles dans la première partie de la courbe est due aux réactions nucléaires. La forme sigmoïde en fin de parcours du faisceau résulte des fluctuations statistiques des pertes d'énergies de chaque particule. [54]

Dans des travaux pionniers, Bragg et Kleeman [88] ont trouvé une relation empirique pour calculer le parcours d'ions dans la matière, en étudiant des particules alpha émises par une source de radium.

$$R(E) = \alpha E^p \quad (1.3)$$

Où $R(E)$ est le parcours des ions qui dépend de leur énergie initiale E , α et p sont deux constantes dépendant respectivement du milieu traversé et de la vitesse du projectile. Une seconde manière de calculer le parcours est d'utiliser directement l'équation de Bethe-Bloch (eq. 1.1).

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-1} dE \quad (1.4)$$

Les équations 1.3 et 1.4 indiquent une dépendance du parcours à l'énergie initiale du faisceau d'ions. Pour illustrer ces propos, la figure 1.10 présente les rendements en profondeur de faisceaux de

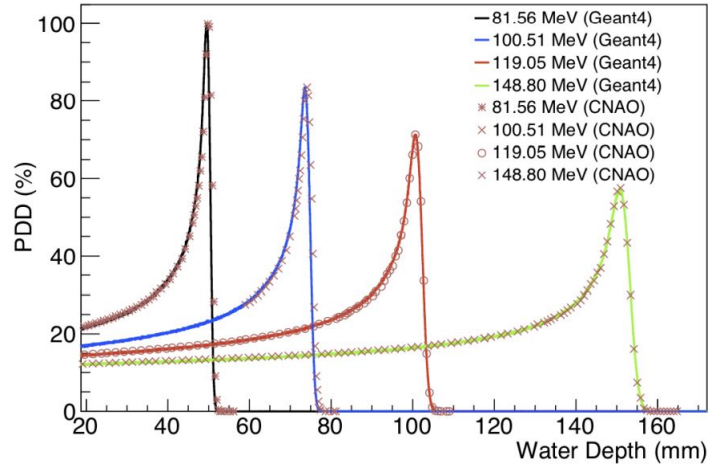


FIGURE 1.10 – Parcours de faisceaux de protons avec des énergies de 81,56 MeV, 100,51 MeV, 119,05 MeV et 148,80 MeV dans un fantôme d'eau. Les lignes correspondent aux résultats de simulations Monte-Carlo avec GEANT4 et les points correspondent aux mesures. [89]

protons dans un fantôme d'eau avec différentes énergies. Plus l'énergie du faisceau est importante, plus grand est le parcours des projectiles dans le milieu, car il faut davantage de collisions avec le cortège électronique pour induire une perte d'énergie totale. Sur cette figure, on observe également que la dispersion longitudinale du dépôt de dose est plus importante, car les fluctuations statistiques d'interaction de chaque particule composant le faisceau augmentent [54]. Ces fluctuations suivent des lois de probabilité selon l'épaisseur de milieu irradié [54]. Pour des épaisseurs importantes (telles que dans les patients), Bohr a montré que la densité de probabilité d'interaction des ions avec le milieu suit une fonction gaussienne [80]. Ces travaux permettent aussi de modéliser le straggling latéral du faisceau induit par la diffusion coulombienne élastique (figure 1.7B).

Interaction des particules secondaires

Par la diffusion inélastique coulombienne des ions dans le milieu, des électrons du cortège électronique des atomes sont mis en mouvement : ce sont les électrons secondaires. Ces particules chargées légères interagissent selon les mêmes processus que les ions (particules chargées lourdes). Cependant, la prédominance des processus est fondamentalement différente, car la masse des électrons secondaires est identique à celle des particules rencontrées (électrons du cortège électronique) ou largement inférieure (noyaux des atomes). La figure 1.11 schématise les différents processus d'interactions des électrons.

Pour de faibles énergies, les électrons secondaires perdent de l'énergie dans le milieu par collision (ionisation/excitation) avec un transfert d'énergie plus important. Ainsi, sous l'effet du choc, l'électron secondaire incident change de trajectoire. À l'inverse des ions où l'approximation d'une trajectoire rectiligne du faisceau (en particulier à l'entrée du milieu où l'énergie du faisceau est importante) est valable, les trajectoires des électrons sont erratiques [90]. De plus, avec leur masse plus légère, les électrons secondaires deviennent relativistes à une énergie moindre que celle des ions, ayant pour conséquence que la perte d'énergie par rayonnement de freinage a une forte prédominance dès que l'énergie des électrons augmente (> 50 keV) [91, 92, 93]. La décélération de la particule chargée (par déflexion coulombienne) émet un rayonnement électromagnétique qui dispose d'une

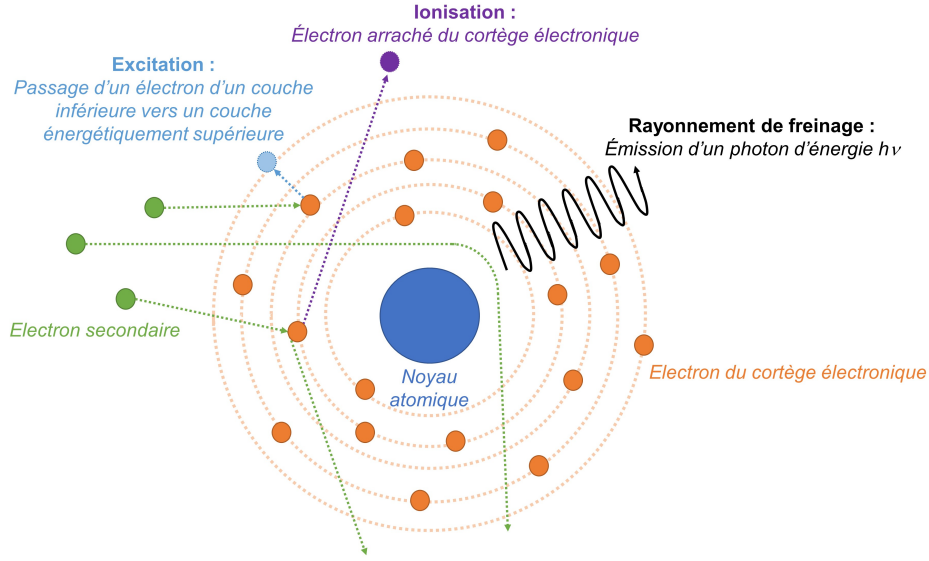


FIGURE 1.11 – Schéma des principales interactions des électrons avec la matière

énergie proportionnelle à la perte d'énergie de la particule (conservation de l'énergie). L'angle de déviation dépendant de la distance entre l'électron secondaire et le noyau d'un atome. La perte d'énergie subie par l'électron peut aller de 0 (distance lointaine) à l'énergie cinétique T_{e^-} de l'électron (distance proche du noyau). Ainsi les photons par rayonnement de freinage émis peuvent donc avoir une énergie comprise entre 0 et T_{e^-} . Si l'on mesure le spectre de rayons X émis, le rayonnement de freinage participe à la composante continue du spectre [90].

La perte d'énergie des électrons peut être aussi calculée à partir de la formule de Bethe-Bloch, en tenant compte de leur masse. Comme mentionné ci-dessus, il faut considérer la perte d'énergie par collision et la perte d'énergie radiative.

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{Total} = \left(-\frac{dE}{dx}\right)_{Coll} + \left(-\frac{dE}{dx}\right)_{Rad} \quad (1.5)$$

Avec

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{Coll} = \frac{2\pi e^4 AZ}{m_e v^2} \left(\ln \frac{m_e v^2 E}{2I^2(1-\beta^2)} - \ln 2(2\sqrt{1-\beta^2} - 1 + \beta^2) + 1(1-\beta^2) + \frac{1}{8} \left(1 - \sqrt{1-\beta^2}\right)^2 \right) \quad (1.6)$$

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{Rad} = \frac{AEZ(Z+1)e^4}{137m_e^2 c^4} \left(4 \ln \frac{2E}{m_e c^2} - \frac{4}{3} \right) \quad (1.7)$$

Il est tout de même pertinent de noter que le processus principal de perte d'énergie des électrons est le régime d'ionisation/excitation (collisions) à "faible énergie". La fraction de perte d'énergie radiative devient plus importante à haute énergie. Bien qu'il ne soit pas négligeable, le rayonnement de freinage n'est pas prépondérant pour des énergies d'ions inférieures à 100 MeV.

À haute énergie (> 100 MeV), il devient prépondérant. À noter que cette énergie est un ordre de grandeur, car l'énergie de faisceau à partir de laquelle le bremsstrahlung prédomine varie en fonction de la nature chimique du milieu.

L'interaction des particules chargées lourdes (ions) et légères (électrons secondaires) avec le milieu irradié induit l'émission de photons : soit par rayonnement de freinage, soit par ré-arrangement du cortège électronique suite à une excitation d'un atome, ou la désexcitation d'un noyau. De par leurs caractéristiques physiques (pas de charge électrique, masse nulle), les photons ont des processus d'interaction avec la matière qui sont différents des particules chargées :

- **Diffusion Rayleigh** : Il s'agit d'un choc élastique d'un photon incident avec un électron fortement lié à l'atome. Dans ce cas, l'électron reste lié à l'atome et il en résulte la déviation du photon sans transfert d'énergie à l'atome.
- **L'effet photoélectrique** : L'énergie du photon incident est totalement transférée à un électron d'une couche interne (souvent la couche K, car le recul du noyau cible est la conservation de l'impulsion). La vacance créée est comblée par un électron situé sur une couche énergétiquement supérieure. Cette transition fait donc perdre de l'énergie à ce dernier qui se traduit en l'émission d'un photon X ou d'un électron Auger. L'énergie $h\nu'$ du photon émis est égale à la différence d'énergie des deux couches électroniques entre lesquelles l'électron de réarrangement transite. L'effet photoélectrique est schématisé en figure 1.12.
- **L'effet Compton** : C'est la diffusion d'un photon incident d'énergie $h\nu$ sur un électron lié à l'atome de telle sorte que ce dernier soit considéré comme libre et au repos. Il en résulte un photon diffusé d'énergie $h\nu'$ et la mise en mouvement de l'électron avec une énergie cinétique T_{e^-} . L'effet Compton est schématisé en figure 1.12.
- **Création de paires** : Lorsqu'un photon pénètre dans le champ Coulombien d'un noyau d'un atome composant le milieu, le photon peut se matérialiser en une paire électron / positon. À noter que cet effet est prédominant pour de hautes énergies et ne peut avoir

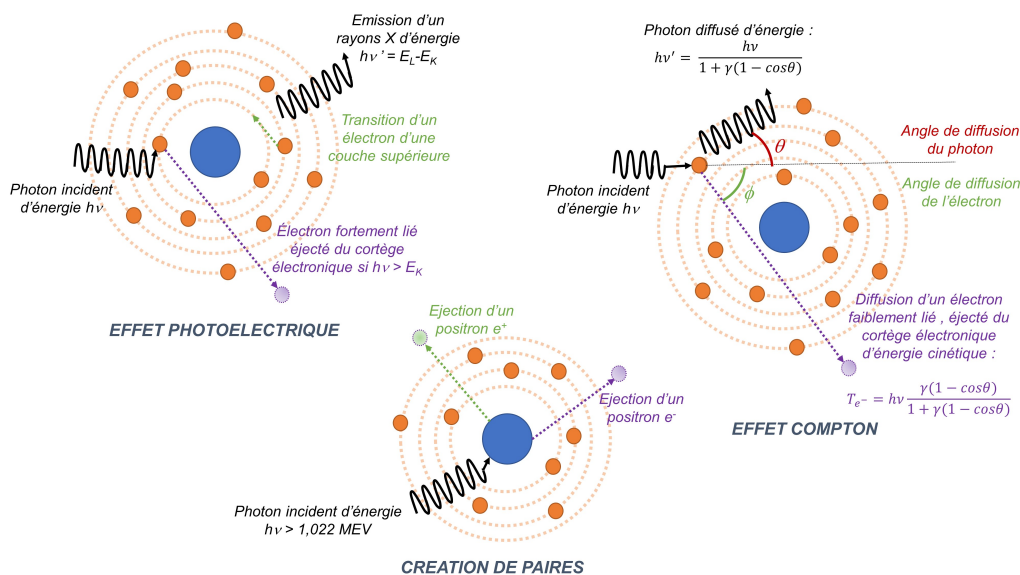


FIGURE 1.12 – Schéma des principales interactions des photons avec la matière : effet photoélectrique, effet Compton, création de paires.

lieu que si le photon incident a une énergie supérieure au seuil de 1,022 MeV (somme des masses du couple électron/positon). La création de paires est schématisée en figure 1.12.

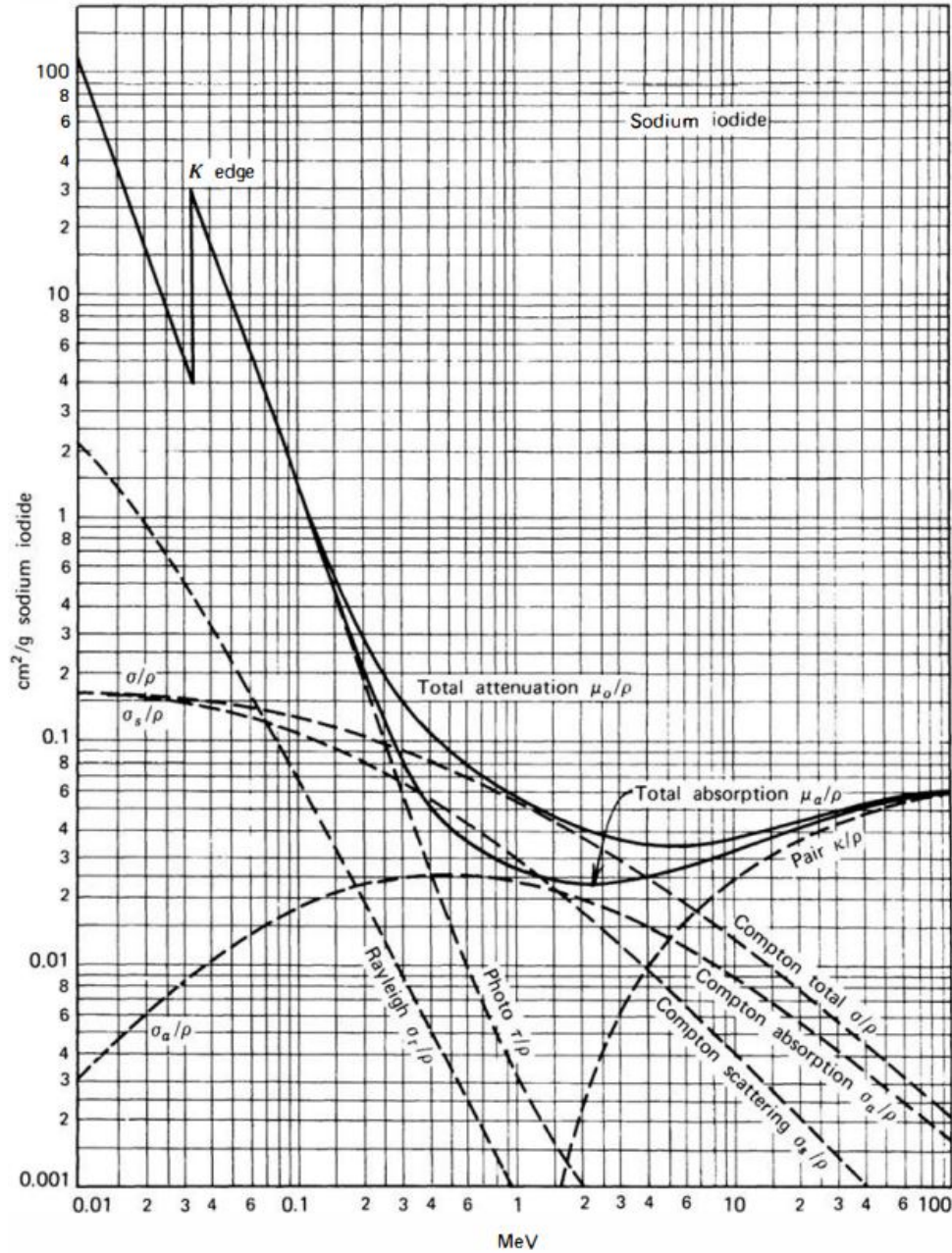


FIGURE 1.13 – Dépendance en énergie des photons interagissant dans l'iodure de sodium (NaI) [90].

La figure 1.13 montre la dépendance en énergie de l'atténuation des photons dans l'iodure de sodium (NaI) [90]. En d'autres termes, cette figure reflète la perte d'énergie des photons dans le NaI, selon les différents processus d'interaction décrits ci-dessus. Lorsque le photon communique toute son énergie au milieu, on parle d'absorption (effet photoélectrique, création de paires principalement). Lorsque le photon communique en partie son énergie au milieu, on parle de diffusion (effet Compton). L'atténuation des photons dans le milieu est la somme des photons absorbés et diffusés par le milieu.

Le détail de la contribution des différents processus est reporté sur la figure 1.13. Dès lors, nous pouvons observer que l'effet photoélectrique prédomine pour des photons de faibles énergies (< 300 keV dans le NaI). À noter que la diffusion Rayleigh s'exerce également pour de faibles énergies, mais est négligeable devant l'effet photoélectrique. L'effet Compton contribue majoritairement à l'atténuation des photons quand ces derniers disposent d'une énergie de l'ordre du MeV. Pour les hautes énergies (quelques MeV dans le NaI), c'est la création de paires qui prédomine.

En conclusion, les ions créent dans le milieu des particules secondaires : des électrons principalement par ionisation/excitation et des photons par rayonnement de freinage. Ces particules secondaires vont également interagir et communiquer de l'énergie au milieu (dépôt de dose) selon leurs modes d'interaction. Pour les énergies considérées en hadronthérapie, le rayonnement de freinage et la perte d'énergie par collisions des électrons secondaires, associés à l'effet Compton des photons, sont les modes d'interaction prédominants.

1.2.2 Utilisation clinique des faisceaux d'ions

Les paragraphes précédents ont mis en évidence les processus physiques qui sont responsables du dépôt de dose intense et localisé (pic de Bragg) des faisceaux d'ions dans un milieu. Pour autant, comment fait-on pour adapter le pic de Bragg à la géométrie d'une tumeur qui peut être complexe ? La distribution de dose sur la tumeur doit être homogène sur l'ensemble de son volume. Il est donc pertinent de détailler les méthodes utilisées pour mettre en forme le faisceau vis-à-vis de la tumeur.

Pic de Bragg étalé (Spread Out Bragg Peak : SOBP)

Dans un premier temps, intéressons-nous à l'adaptation du parcours des ions afin de couvrir longitudinalement l'épaisseur de la tumeur. La caractéristique physique qui définit le parcours des

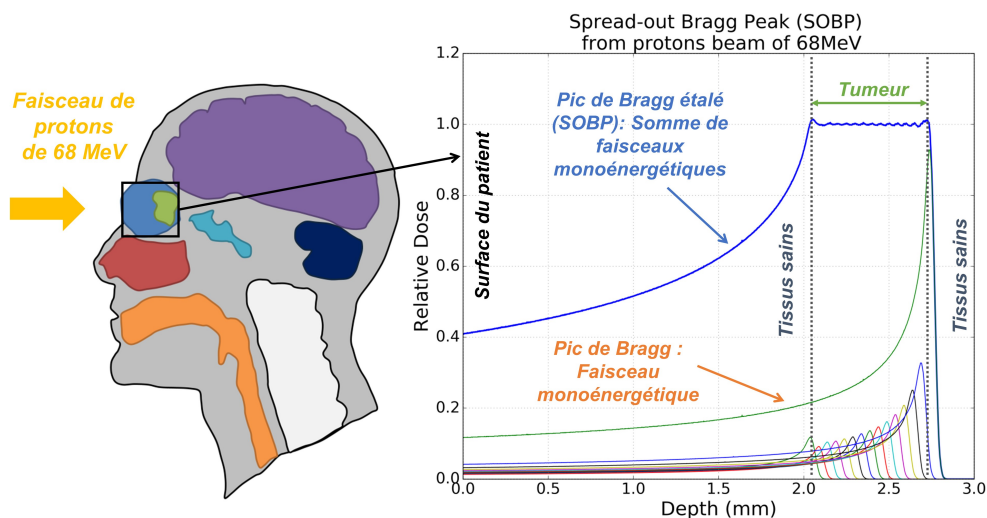


FIGURE 1.14 – Schéma de l'étalement du pic de Bragg pour conformer la dose déposée à la profondeur de la tumeur. Exemple pour un traitement de l'œil avec un faisceau de protons de 68 MeV.

particules est l'énergie du faisceau (cf. paragraphe 1.2.1). Plus l'énergie d'un faisceau est importante, plus les particules (et a fortiori le dépôt de dose) peuvent atteindre une profondeur importante dans le milieu. Ainsi pour obtenir une dose homogène sur la profondeur de la tumeur, il s'agit d'étaler le pic de Bragg en jouant sur l'énergie du faisceau. En d'autres termes, le pic de Bragg étalé se construit comme une somme pondérée de faisceaux d'ions monoénergétiques, tenant compte de la dispersion longitudinale de chaque pic de Bragg, afin d'obtenir un plateau homogène en dose sur la profondeur souhaitée. À noter que chaque pic de Bragg correspond à une énergie différente afin de moduler le parcours des particules. Ainsi la profondeur maximum atteinte par les particules correspond au faisceau disposant de la plus haute énergie. La figure 1.14 illustre ces propos, en prenant l'exemple d'un traitement d'une tumeur oculaire à partir d'un faisceau de protons de 68 MeV.

Technique passive (Passive Scattering)

Dans une utilisation clinique, la première méthode de mise en forme du faisceau mise au point est dite "passive". Il s'agit de construire le pic de Bragg étalé (ou **Spread Out Bragg Peak (SOBP)** en anglais), à partir d'un faisceau d'ions monoénergétique en dégradant pas à pas son énergie nominale afin d'obtenir les différents pics de Bragg. La figure 1.15 propose un exemple de ligne clinique pour un traitement oculaire :

- **La sortie de faisceau** : C'est l'orifice du guide qui achemine les particules après extraction du cyclotron vers la ligne de faisceau. Des quadripôles magnétiques permettent d'orienter les particules dans la direction souhaitée. À cet instant, les particules se propagent dans le vide. C'est pourquoi une fenêtre de sortie généralement en Kapton assure l'interface entre l'intérieur de la ligne sous vide, et la salle de traitement sous pression atmosphérique.
- **Les chambres d'ionisation** : Elles permettent le contrôle du faisceau en amont et en aval des différents éléments de la ligne permettant de mettre en forme le faisceau pour le traitement. L'objectif des chambres d'ionisation est d'établir un profil du faisceau en deux dimensions afin de contrôler la dispersion latérale du faisceau. Enfin, elles servent aussi à contrôler le nombre de particules délivrées.
- **Le premier diffuseur** : C'est une cible généralement composée d'un matériau à numéro atomique élevé (tungstène ou tantalium) [76] favorisant les collisions des ions avec les noyaux des atomes du milieu (collision élastique), afin de dévier une partie des particules de leur trajectoire rectiligne. L'objectif étant de créer une dispersion latérale du faisceau afin de pouvoir adapter ce dernier à la largeur de la tumeur. À ce stade, le profil latéral du faisceau décrit une gaussienne [80].
- **Les dégradeurs d'énergie du faisceau** : Ce sont un ensemble de cibles de différentes épaisseurs généralement disposées dans une roue, permettant d'interagir avec le faisceau afin d'en diminuer l'énergie nominale. Plus la cible est épaisse, plus le faisceau interagit et donc perd de l'énergie. L'intérêt de les disposer dans une roue est de pouvoir construire la pondération de chaque pic de Bragg pour créer un SOBP homogène en dose. Dès lors, chaque dégradeur à l'intérieur de la roue dispose d'une largeur spécifique à sa pondération correspondante. Les matériaux utilisés disposent généralement d'un numéro atomique faible (plexiglas), puisqu'il s'agit de moduler le parcours du faisceau tout en limitant la production de neutrons par réaction nucléaire.
- **Le second diffuseur** : Comme son homologue, c'est une cible composée d'un matériau à Z élevé afin de disperser latéralement le faisceau. Cependant, la géométrie du

second diffuseur est davantage complexe puisqu'il tient compte de la dispersion sous forme gaussienne du faisceau afin d'obtenir un profil latéral de dose homogène à la sortie du diffuseur.

- **Le collimateur** : Il permet de délimiter latéralement le faisceau en fonction du volume de la tumeur à traiter.
- **Le compensateur** : C'est un bloc de **Polyméthyl Métaacrylate d'Acétyle (PMMA)**, servant à adapter le parcours du faisceau à la géométrie de la tumeur dans sa profondeur. Ce matériau à Z faible limite la dispersion latérale du faisceau. Cet élément est donc spécifique au patient, et est généralement suivi d'un bloc en paraffine borée servant à capturer les neutrons créés lors des différentes interactions entre le faisceau et les éléments de la ligne.

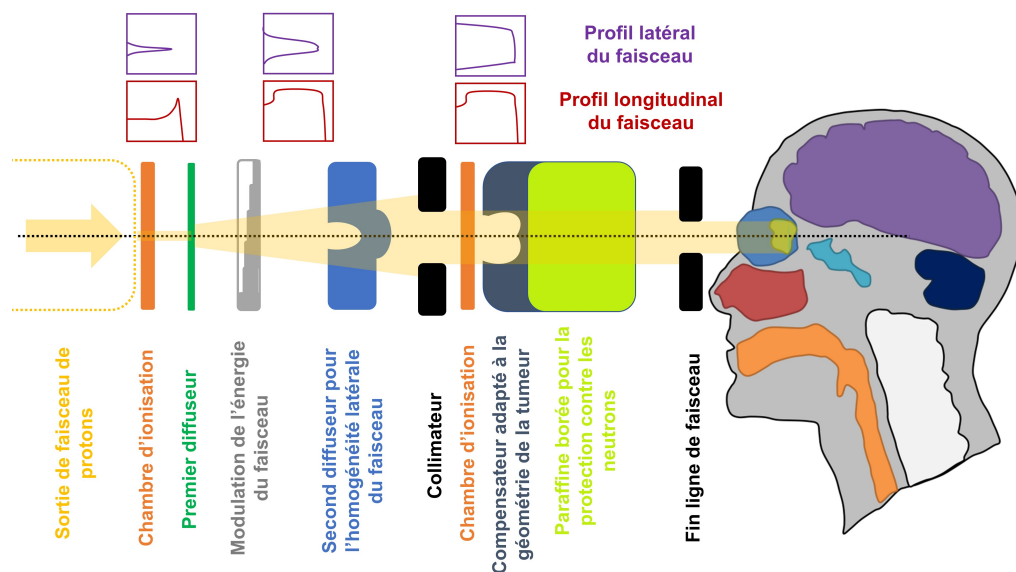


FIGURE 1.15 – Schéma de la technique passive pour adapter le pic de Bragg étalé à la tumeur.

Technique active (Pencil Beam Scanning)

Une méthode alternative afin de délivrer le faisceau est apparue dans les années 90 [94]. Celle-ci est dite active puisqu'elle utilise un faisceau de particules affiné spatialement (spot) afin de délivrer la dose en balayant point par point l'ensemble de la tumeur. En d'autres termes, le faisceau n'est pas éclaté par des diffuseurs, et des dipôles magnétiques orientent le faisceau à chaque point d'irradiation, en tenant compte de la distribution gaussienne du spot (sigma de 3 à 8 mm) afin de garantir une homogénéité latérale. Ces dipôles assurent donc l'homogénéité de l'irradiation latérale. Un changement d'énergie du faisceau est nécessaire pour ajuster la distribution de dose en profondeur. Dès lors, l'irradiation s'effectue coupe par coupe, où chacune de ces dernières correspond à une énergie de faisceau, où un balayage vertical et horizontal est effectué. Le volume tumoral est donc irradié avec un ensemble de spots, dont l'intensité peut être réglée : cette technique permet donc de moduler en intensité la distribution de la dose (IMPT : Intensity Modulated Proton Therapy). La figure 1.16 illustre la méthode active pour délivrer le faisceau. À noter que des chambres d'ionisation sont utilisées sur la ligne pour contrôler la forme et l'intensité du faisceau. Également, en amont des dipôles magnétiques permettant le balayage d'une coupe, un quadripôle permet d'ajuster la largeur

du spot (soit l'écart-type de la gaussienne) et d'aligner le faisceau avec l'isocentre [95].

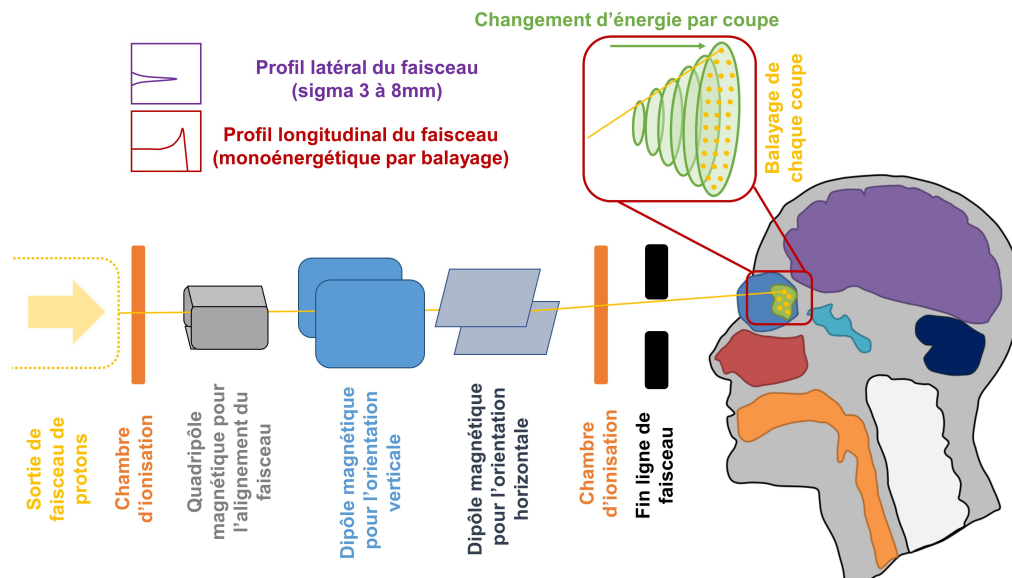


FIGURE 1.16 – Schéma de la technique active pour adapter le pic de Bragg étalé à la tumeur.

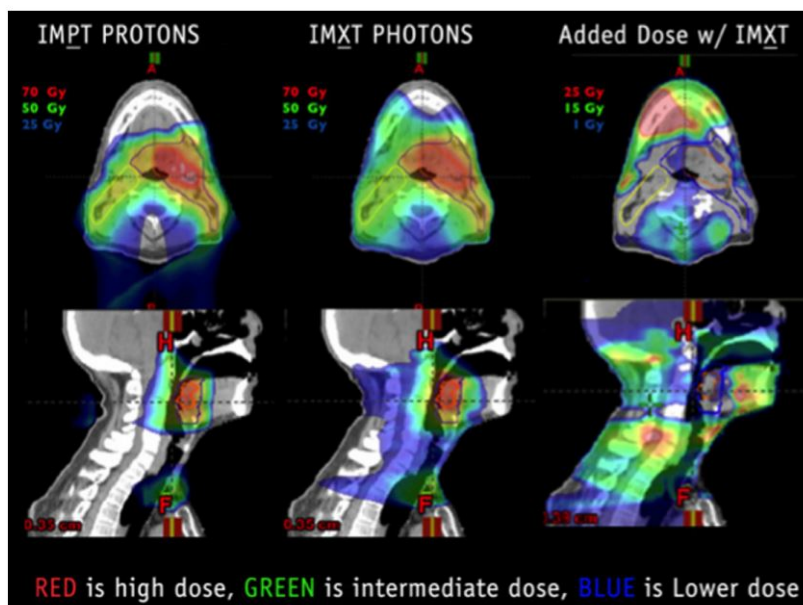


FIGURE 1.17 – Comparaison des distributions de dose obtenues pour un cancer ORL avec des faisceaux de protons par méthode active (IMPT : à gauche) et des faisceaux de photons par modulation d'intensité (IMXT : au centre). La dose additionnelle apportée par un traitement avec des photons (par apport à un traitement avec des protons) est également présentée (à droite). Les faibles doses sont représentées en bleues, les doses intermédiaires en vert et les fortes doses en rouge [96].

Comparaison aux faisceaux de photons

Nous avons vu l'intérêt balistique des faisceaux d'ions vis-à-vis des faisceaux de photons qui restent actuellement les faisceaux de particules de référence. Comment se traduit, en termes de qualité de plan de traitement, l'utilisation des faisceaux d'ions ? Plusieurs études ont comparé les distributions de dose obtenues avec des protons et des photons [97, 96, 98, 99]. La figure 1.17 montre pour un cancer ORL, deux distributions de doses obtenues par modulation d'intensité avec des faisceaux de protons (IMPT) et des faisceaux de photons (IMXT). Ces images illustrent la réduction des faibles doses via l'utilisation des faisceaux de protons et donc la réduction de la toxicité aux tissus sains et OARs avoisinants. Dans l'exemple présenté, la réduction des faibles doses est particulièrement remarquable sur l'axe antéro-postérieur du patient, illustrant ainsi l'intérêt balistique des faisceaux d'ions dans un exercice clinique.

1.3 Modélisation de la dose biologique

Il existe également des intérêts biologiques à l'utilisation des ions. Les prochains paragraphes s'attachent à la description du dépôt de dose biologique pour présenter la pertinence de modéliser ce dépôt de dose en vue d'améliorer la thérapie par faisceaux d'ions.

1.3.1 Radiobiologie des ions

La radiobiologie est l'étude des effets des rayonnements ionisants dans un milieu biologique. Une partie majeure des connaissances acquises dans ce domaine résulte de l'irradiation de cellules *in vitro* (et/ou *in vivo*) à différents niveaux de doses physiques afin de construire des courbes de survie cellulaires. En d'autres termes pour un rayonnement considéré (photons, électrons, ou ions), la fraction de survie des cellules irradiées est évaluée pour chaque niveau de dose délivrée. À noter que la fraction de survie S se définit comme le ratio du nombre de cellules survivantes N_D à une dose de radiation D relativement au nombre total de cellules irradiées N_0 composant l'échantillon (équation 1.8). Rigoureusement, pour qu'une cellule soit considérée comme survivante, il faut qu'elle puisse former une colonie de 50 clones minimum, témoignant ainsi de sa capacité de division cellulaire après irradiation. Il faut également tenir compte du "l'efficacité de placage" qui est une mesure de la croissance de la lignée cellulaire au bout d'un jour dans le milieu de culture, afin de considérer uniquement le nombre de cellules qui réussissent à se développer dans le milieu de culture [100].

$$S = \frac{N_D}{N_0} = \frac{N_{\text{colonies comptées après irradiation}}}{N_{\text{cellulesensemencées}} \times \text{Efficacité de placage}} \quad (1.8)$$

La figure 1.18 illustre différentes courbes de survie cellulaire correspondant à des types de particules différentes : faible TEL (photons) et haut TEL (ions) [101]. Ainsi pour une dose de radiation considérée, la fraction de survie est moindre pour les ions que pour les photons. Ceci s'explique par le fait que les sites sensibles des cellules sont davantage endommagés par les ions, dû au transfert d'énergie linéique (TEL) plus important. Cette conclusion est valide lorsque la lignée cellulaire ainsi que le milieu de culture sont identiques entre les deux cas de figure. Pour autant, si l'on fixe la nature et l'énergie des particules (TEL constant) et que l'on fait varier les lignées de cellules irradiées et/ou les caractéristiques du milieu de culture, des différences sur les courbes de survie peuvent être observées

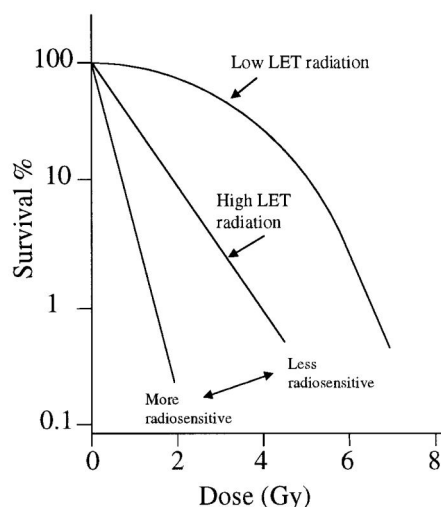


FIGURE 1.18 – Illustration de courbes de survie cellulaire pour des rayonnements de faible TEL (photons) et de haut TEL (ions). Concernant les ions, deux courbes sont présentées correspondant à deux lignées de cellules différentes afin d'illustrer que la survie cellulaire est également liée à la radiosensibilité des cellules. [101]

(figure 1.18). Ces phénomènes résultent de la différence de radiosensibilité qui est soit intrinsèque à la lignée cellulaire, soit due à l'utilisation d'agents tumoricides qui favorisent l'efficacité des radiations.

Efficacité Biologique Relative (EBR)

L'Efficacité Biologique Relative (EBR) permet de quantifier les dommages induits par des particules vis-à-vis d'un rayonnement de référence. Le faisceau de référence communément utilisé est un faisceau de rayons X de 220 kV [50, 102]. Pour ce rayonnement en question, la réponse de la survie cellulaire n'est pas linéaire avec la dose déposée et peut être décrite mathématiquement via un **Modèle Linéaire Quadratique (MLQ)** [102], sur lequel nous reviendrons plus en détail. L'EBR (équation 1.9) se définit comme le rapport des doses déposées par des rayons X de 220 kV et des particules étudiées (les ions dans notre cas) afin d'obtenir le même effet biologique (c.-à-d. la même fraction de survie cellulaire). La figure 1.19 illustre la manière de déterminer graphiquement l'EBR entre les deux courbes de survie cellulaire [102]. Dans la littérature, il est courant de considérer l'inactivation cellulaire pour une fraction de survie de 10% et 1% [102, 103]. L'intérêt d'utiliser l'EBR est de pouvoir convertir la dose administrée par des ions en dose équivalente photon [103] qui donnerait un effet biologique identique, dans le souci de comparer différentes qualités de faisceaux. La dose équivalente photon est aussi appelée dose biologique. En plus des comparaisons entre différentes particules, l'EBR peut être utilisée pour comparer différents effets biologiques tels que les ruptures de l'ADN ou les mutations par exemple. Dans le cadre de l'hadronthérapie, il est davantage pertinent d'utiliser l'EBR afin d'apprécier le contrôle tumoral et la toxicité aux organes à risques [103].

$$EBR_S = \frac{D_{RX}}{D_{particule}} \quad (1.9)$$

Où EBR_S est l'efficacité biologique relative pour la fraction de survie S considérée ; D_{RX} est la dose déposée par les rayons X de 220 kV pour obtenir la fraction de survie S ; $D_{particule}$ est la

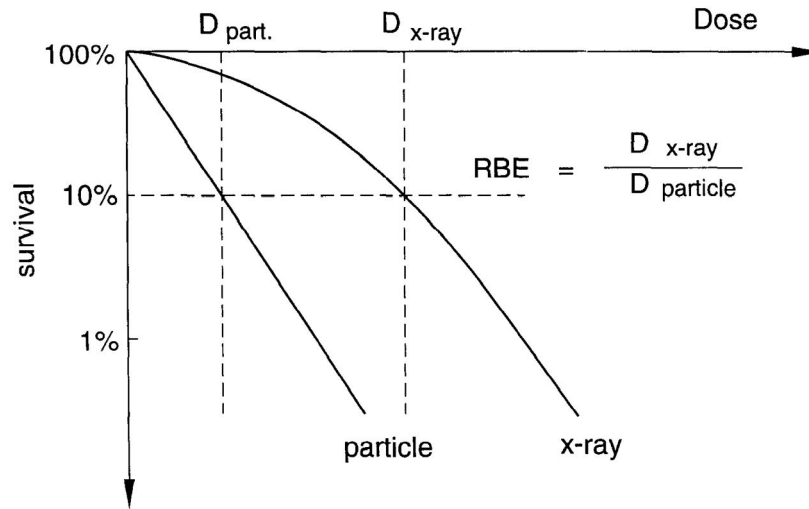


FIGURE 1.19 – Détermination de l'Efficacité Biologique Relative (EBR, ou RBE en anglais) [102].

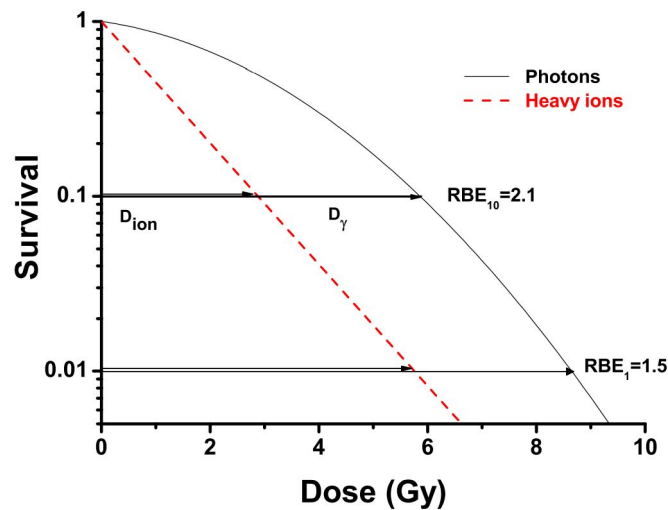


FIGURE 1.20 – Variation de la valeur de l'EBR en fonction de la dose pour des ions lourds [103].

dose déposée par les ions pour obtenir une fraction de survie identique.

Dépendance de l'EBR

Dépendance à la dose : De par l'épaule de la courbe de survie des rayons X, l'EBR varie en fonction de la dose déposée. Comme le montre la figure 1.20, pour les ions lourds l'EBR est plus important pour une dose moindre, soit une fraction de la survie supérieure [103] ($EBR=2,1$ pour $S = 10\%$ et $EBR=1,5$ pour $S = 1\%$). En d'autres termes, l'effet biologique diminue lorsque la dose augmente [102]. Pour une EBR donnée, il est pertinent d'indiquer la fraction de survie regardée. Paganetti [104] a démontré que pour les protons une EBR de 1.1 peut être appliquée indépendamment de la dose administrée due à la faible variation du TEL pour les protons, bien que cette approximation fasse de plus en plus débat [105, 106, 72, 71].

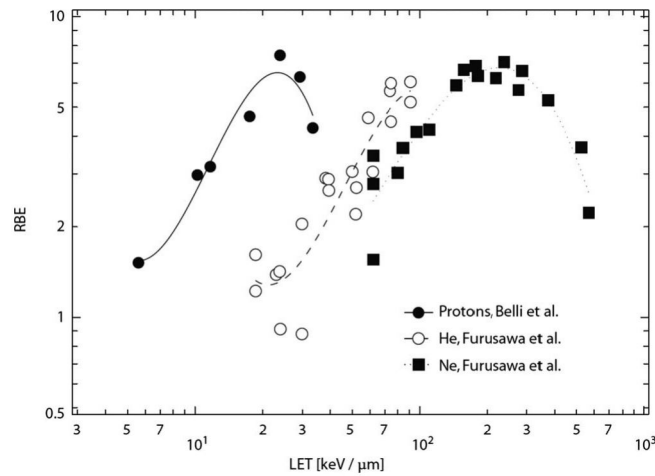


FIGURE 1.21 – Efficacité Biologique Relative en fonction du TEL pour différents ions obtenus à partir de la ligne cellulaire V79 de hamster [103].

Dépendance au TEL : La réponse du système cellulaire est fonction du transfert d'énergie linéique des particules. La figure 1.21 montre que l'EBR en fonction du TEL passe par un maximum avant de décroître fortement [103]. Cette allure de courbe est commune, quel que soit l'ion utilisé. Notons que le TEL permettant d'obtenir le maximum d'EBR augmente avec la masse de la particule (protons : $25 \text{ keV}/\mu\text{m}$, hélium : $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$) [102]. Cette différence indique que la variation du dépôt d'énergie (soit le TEL) ne suffit pas à lui seul pour expliquer la réponse biologique. La densité d'ionisations le long de la trajectoire des particules doit également être considérée. Le TEL est le paramètre indiquant la dose totale déposée, tandis que la distribution radiale de la dose dépend de l'énergie des particules. Ces deux paramètres sont caractéristiques du maximum d'EBR dans le spectre du TEL [102, 103].

Pour une particule de masse donnée, l'allure de la courbe s'explique par le fait que la densité d'ionisations le long des trajectoires des particules augmente lorsque le TEL des particules augmente (réduction du cylindre modélisant la dispersion radiale de la trace et augmentation du dépôt d'énergie). Plus la densité d'ionisations est importante, plus les dommages biologiques le sont également, résultant d'une EBR plus importante [107, 108]. Cependant pour une certaine valeur de TEL le dépôt de dose est tellement intense que le passage d'une particule suffit à créer la mort cellulaire. La dose additionnelle apportée par les particules de plus fort TEL devient inutile et ne créera pas d'effet biologique supplémentaire (effet d'"overkilling"). Ce phénomène explique la diminution de l'EBR pour des valeurs de TEL plus importantes [103]. Dès lors comme pour un même dépôt de dose, moins de particules sont nécessaires, le nombre de cellules évitant toute collision augmente, et donc la fraction de survie augmente, réduisant la valeur de l'EBR [102, 103].

Tenons compte maintenant de la masse de la particule. Pour le TEL correspondant au maximum d'EBR des protons ($25 \text{ keV}/\mu\text{m}$), les ions hélium disposent d'une vitesse plus grande que les protons, résultant en une trace plus large et réduisant la densité d'ionisations en son centre. Ainsi pour un même TEL les dommages biologiques (donc la mort cellulaire) sont plus faibles qu'avec des protons. Pour obtenir le maximum d'EBR des ions hélium, une vitesse moindre ainsi qu'un TEL plus important sont nécessaires afin de réduire la taille de la trace et d'augmenter la densité d'ionisations [103].

Dépendance à la lignée cellulaire : Certaines études ont investigué la dépendance du

TEL pour différentes lignées cellulaires. Il en résulte que la radiosensibilité des cellules est une donnée influençant la valeur de l'EBR [109, 110]. De manière générale, les différences de radiosensibilité entre plusieurs tissus sont davantage réduites en utilisant des ions lourds comparativement aux photons [103].

Effet oxygène

Dans le paragraphe 1.1.1, nous avons vu que les tissus tumoraux peuvent avoir une radiosensibilité différente des tissus mous. L'un des enjeux en radiothérapie est notamment le traitement des tumeurs hypoxiques dont le volume peut être important. En effet, avec la croissance tumorale, de nouveaux vaisseaux sanguins sont requis afin d'apporter suffisamment d'oxygène (angiogenèse). Pour autant, ces vaisseaux ne se développent pas rapidement, obligeant les cellules tumorales à adapter leurs besoins en oxygène. Il en résulte donc des zones d'appauvrissement en oxygène rendant la tumeur radiorésistante [103] (diminution de l'effet indirect des rayonnements par la diminution de la production des espèces radicalaires de l'oxygène).

L'effet oxygène fait référence à la différence de radiosensibilité due aux variations de la concentration en oxygène dans les tissus (normaux ou tumoraux), et est quantifié par l'**Oxygène Enhancement Ratio (OER)**. Ce dernier est le rapport des doses nécessaires sous conditions hypoxique ($D_{hypoxique}$) et en taux d'oxygénation normal ($D_{aerobie}$) pour obtenir le même effet biologique [103].

$$OER = \frac{D_{hypoxique}}{D_{aerobie}} \quad (1.10)$$

La figure 1.22 présente différentes courbes de survie de cellules rénales avec différents taux d'oxygénation, irradiées par des RX et des ions carbone disposant de différents TEL. Ces résultats montrent que plus les particules ont un TEL élevé (diminution de l'énergie des particules), plus l'OER diminue [111]. Ces observations concordent avec les conclusions sur les différences de radiosensibilités des lignées cellulaires. Ces résultats ont été confirmés par de nombreuses études ayant fait varier la nature des particules et les lignées cellulaires [103]. Il est intéressant de noter que plus la masse de la particule est élevée plus l'OER diminue ; montrant que plus l'effet direct prédomine vis-à-vis de l'effet indirect des rayonnements, plus l'effet oxygène se réduit. Ces conclusions témoignent de l'intérêt biologique des ions, et a fortiori des ions lourds, pour le contrôle des tumeurs hypoxiques.

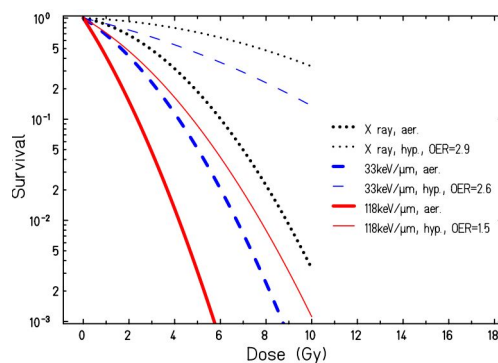


FIGURE 1.22 – Courbes de survie de cellules rénales humaines T-1 irradié avec des RX et des ions carbone de différents TEL montrant l'influence du taux d'oxygène [103, 111].

Conclusion sur les intérêts biologiques des ions

Dans le cadre de thérapies par faisceaux externes, les ions présentent des intérêts biologiques vis-à-vis des faisceaux de photons [103]. Les effets biologiques induits par les particules dépendent de leurs TEL et de leurs énergies. C'est pourquoi les ions sont des particules de choix pour augmenter le contrôle tumoral. À noter que les effets biologiques dépendent également de la différenciation des cellules et de leur environnement (taux d'oxygénation par exemple). L'augmentation du TEL des particules tend à réduire ces différences permettant de proposer une efficacité de traitement accrue par rapport aux photons et aux différences de radiosensibilités personnelles des patients.

Compte tenu des différences des effets biologiques selon les particules utilisées, la modélisation de la dose biologique est un enjeu fort en hadronthérapie, en particulier pour la planification dosimétrique [72, 112, 113]. L'intérêt étant de convertir la distribution de dose physique (calculée à partir des interactions rayonnements/matière) en dose biologique via la modélisation des variations de l'EBR. Ainsi la distribution de dose obtenue tiendra compte des effets biologiques créés. Plusieurs modèles ont été développés s'appuyant sur diverses approches [5, 114], il s'agit dans les prochains paragraphes de les expliciter.

1.3.2 Approche par le modèle linéaire quadratique (MLQ)

L'EBR se détermine à partir de courbes de survie cellulaire (figure 1.18). Une expression exponentielle permet de mettre en relation la fraction de survie avec la dose déposée D :

$$S(D) = \exp\left(-\alpha D - \beta D^2\right) \quad (1.11)$$

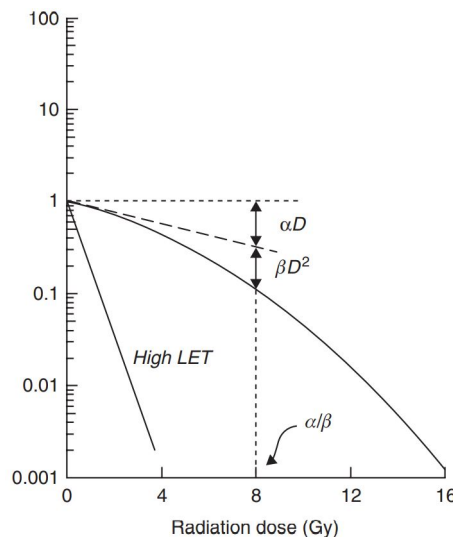


FIGURE 1.23 – Représentation schématisée du modèle linéaire quadratique [5].

Cette loi est appelée modèle linéaire quadratique [115] et indique que la survie cellulaire dépend de deux paramètres α et β qui sont des constantes tenant compte de la nature des cellules et de leurs environnements [116]. Il permet de reproduire la forme d'épaule de la courbe obtenue

notamment pour des faisceaux de particules à faibles TEL tels que les photons. Ce modèle fait également l'hypothèse d'un épaulement continu aux fortes doses. Mathématiquement, l'équation 1.11 dispose d'une composante purement linéaire (en échelle logarithmique) de la fraction de survie dont le coefficient est α d'une part, et d'une composante quadratique dont le coefficient est β d'autre part [115]. Ces propos sont illustrés en figure 1.23. Dans son interprétation phénoménologique, il est considéré qu'une cellule peut mourir suivant deux modes d'action : soit un unique événement est létalement à la cellule (composante purement linéaire), soit deux événements sublétaux sont nécessaires pour engendrer la mort cellulaire (composante quadratique). Ainsi le rapport α/β exprime la dose pour laquelle les événements létaux directs sont égaux aux événements létaux indirects [117]. Ce rapport est spécifique à la radiosensibilité des cellules étudiées. En d'autres termes, les cellules radiorésistantes présentent un large épaulement donc un rapport α/β faible (composante quadratique forte), alors que des cellules radiosensibles présentent un rapport α/β important (composante linéaire forte). Il est pertinent de noter que les mécanismes biologiques létaux ne sont pas tranchés encore à ce jour [5]. C'est pourquoi le modèle linéaire quadratique est empirique, mais la reproduction des courbes de survie expérimentales obtenue in vitro et in vivo fait de ce modèle un des plus utilisés dans la pratique clinique [115].

Curtis [5, 117] a proposé une approche qui pourrait expliquer les mécanismes radiobiologiques mis en jeu. Les courbes de survie ne sont plus vues comme un nombre de cellules survivantes, mais comme des lésions causées aux cellules qui peuvent être létales ou potentiellement létales. Cette approche propose d'intégrer les mécanismes de réparation de l'ADN [118]. Une lésion létale ne peut être réparée (composante linéaire), une lésion potentiellement létale donne l'opportunité à la cellule de se réparer et donc peut engendrer soit la mort cellulaire (réparation incorrecte) soit une survie cellulaire (réparation correcte). Cette compétition entre ces deux processus est traduite par la composante quadratique de la courbe [117]. Ainsi les interprétations radiobiologiques possibles sont données dans le tableau 1.2.

Observations des courbes de survie	Interprétation du point de vue de la lésion	Interprétation du point de vue des mécanismes de réparation
Épaulement de la courbe	Accumulation de lésions sublétales	Saturation des capacités de réparation cellulaire
Fractionnement de la dose	Réparation des lésions sublétales	Non saturation des capacités de réparation cellulaire
Augmentation de l'EBR avec le TEL	Nombre des lésions létales plus importantes avec de fort TEL	Les lésions induites par de fort TEL sont moins réparables
Les faibles débits de dose sont moins tumoricides	Réparations des lésions sublétales pendant l'irradiation	Capacité de réparation cellulaire insaturée

TABLEAU 1.2 – Interprétations possibles des mécanismes radiobiologiques expliquant les courbes de survie cellulaire [5].

Revenons à notre objectif premier qui est de modéliser le dépôt de dose biologique. Pour ce faire, prenons l'exemple des protons qui sont (avec les alpha) les particules utilisées majoritairement dans ces travaux de thèse. Précédemment, nous avons évoqué qu'il est possible d'utiliser pour les faisceaux de protons une valeur d'EBR de 1,1, quel que soit le TEL de ceux-ci. Pour autant, certaines études ont démontré que cette valeur n'est pas invariante avec le TEL [71]. Compte tenu du fait que

la dose biologique est obtenue en multipliant la dose physique par la valeur de l'EBR, ainsi le dépôt de dose biologique est plus important en fin de parcours du faisceau de protons. Soit au niveau du pic de Bragg où le TEL des protons est à son maximum. Afin de tenir compte des variations de l'EBR avec le TEL, plusieurs approches ont été proposées en calculant la valeur de l'EBR à partir des paramètres α et β du modèle linéaire quadratique (MLQ) [105, 106, 119]. Dans un premier temps, il s'agit de déterminer les paramètres α_p et β_p du MLQ pour un faisceau de protons à partir des valeurs tabulées des coefficients radiobiologiques du MLQ pour les photons disponibles dans la littérature [120]. Dans le cadre du MLQ, le même effet biologique est observé pour une dose D_p déposée par des protons et une dose D_x déposée par des rayons X si la condition suivante est remplie [105] :

$$\alpha_p D_p + \beta_p D_p^2 = \alpha_x D_x + \beta_x D_x^2 \quad (1.12)$$

Où les indices p et x font référence respectivement aux protons et aux rayons X. En divisant l'équation 1.12 par D_x et sachant que l'EBR est le rapport D_x/D_p il est possible d'obtenir l'expression suivante :

$$(\alpha_x + \beta_x D_x) EBR^2 - \alpha_p EBR - \beta_p D_x = 0 \quad (1.13)$$

La résolution de ce polynôme du second degré permet de déterminer la valeur de l'EBR (sachant que celle-ci est par essence positive).

$$EBR(\alpha_p, \beta_p, \alpha_x, \beta_x, D_x) = \frac{\alpha_p + \sqrt{\alpha_p^2 + 4\beta_p D_x(\alpha_x + \beta_x D_x)}}{2(\alpha_x + \beta_x D_x)} \quad (1.14)$$

À partir de l'équation 1.14, les valeurs minimum et maximum de l'EBR peuvent être déterminées en considérant les valeurs aux conditions limites pour $D_x = 0$ et $D_x = \infty$.

$$EBR_{max} = \frac{\alpha_p}{\alpha_x} \quad ; \quad EBR_{min} = \sqrt{\frac{\beta_p}{\beta_x}} \quad (1.15)$$

Afin de relier l'EBR au TEL, l'étude des données expérimentales a montré que α_p est proportionnel au TEL tandis que β_p est considéré comme indépendant du TEL [105, 106, 119].

$$\alpha_p = \alpha_x + 0.434\beta_x TEL \quad ; \quad \beta_p = \beta_x \quad (1.16)$$

En combinant les équations 1.15 et 1.16 on obtient les valeurs aux conditions limites suivantes :

$$EBR_{max} = 1 + \frac{0.434}{(\alpha/\beta)_x} TEL \quad ; \quad EBR_{min} = 1 \quad (1.17)$$

Ces expressions signifient que lorsque le faisceau entre dans le milieu, la valeur de l'EBR est égale à 1 puis varie avec la profondeur du milieu en fonction du TEL. Comme le paramètre α_p varie en fonction du TEL, les protons effectuent principalement des dommages directement létaux qui sont maximisés au niveau du pic de Bragg. Pour illustrer ces propos, la figure 1.24 montre les rendements en profondeur de la dose physique et la dose biologique pour un faisceau de protons de

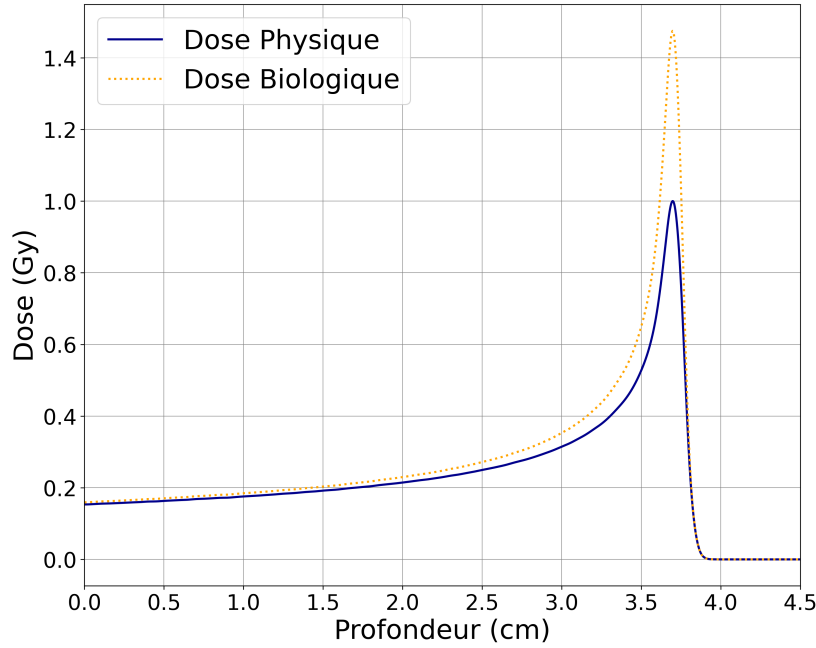


FIGURE 1.24 – Rendements en profondeur du dépôt de dose physique et biologique pour des protons de 68 MeV dans l'eau. Le tissu considéré est de type ORL avec un rapport $(\alpha/\beta = 10)$ [106].

68 MeV dans l'eau. La dose biologique est obtenue en multipliant la dose physique avec la valeur de l'EBR déterminée avec les équations 1.14 et 1.16 pour le TEL correspondant.

$$D_{\text{biologique}} = D_{\text{physique}}(\text{TEL}) \times \text{EBR}(\text{TEL}) \quad (1.18)$$

Si l'on tient compte maintenant du pic de Bragg étalé et donc de la pondération de chacun des faisceaux monoénergétiques afin d'obtenir une dose physique homogène, on remarque que le dépôt de dose biologique est maximisé sur la partie distale du pic de Bragg étalé (figure 1.25). L'impact sur la distribution de dose planifiée est illustré en figure 1.26, qui montre les cartes de distribution de dose physique et du TEL moyen pour un traitement dans l'encéphale [72]. Dès lors, si l'on ne tient pas compte des différences de l'EBR en fonction du TEL, la dose biologique est davantage maximisée sur la zone périphérique à l'extérieur du CTV, alors que l'on souhaite une dose homogène à l'intérieur de ce dernier. Ce point justifie d'utiliser une optimisation biologique lors de la planification dosimétrique avec des faisceaux d'ions [113, 121, 122]. Pour ce faire, les facteurs de pondération de chaque pic de Bragg, composant le pic de Bragg étalé, sont ajustés afin d'obtenir une dose biologique homogène [123].

L'approche via le MLQ propose de déterminer la dose biologique à partir de la dose physique macroscopique. Certains modèles supposent que cette dernière n'est pas suffisante pour décrire les effets biologiques. En effet pour de hauts niveaux de dose le MLQ trouve ses limites [114]. De plus, les mécanismes biologiques mis en jeu restent flous. C'est pourquoi d'autres approches s'appuyant sur l'échelle microscopique ont été développées.

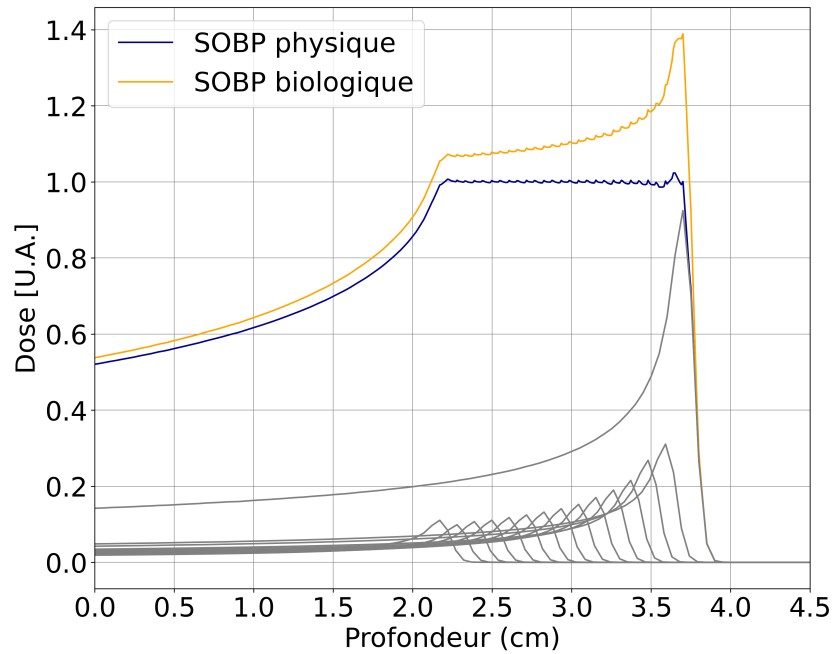


FIGURE 1.25 – Pic de Bragg étalé (SOBP) physique et biologique effectué à partir de protons de 68 MeV dans l'eau. Le tissu considéré est de type ORL avec un rapport ($\alpha/\beta = 10$).

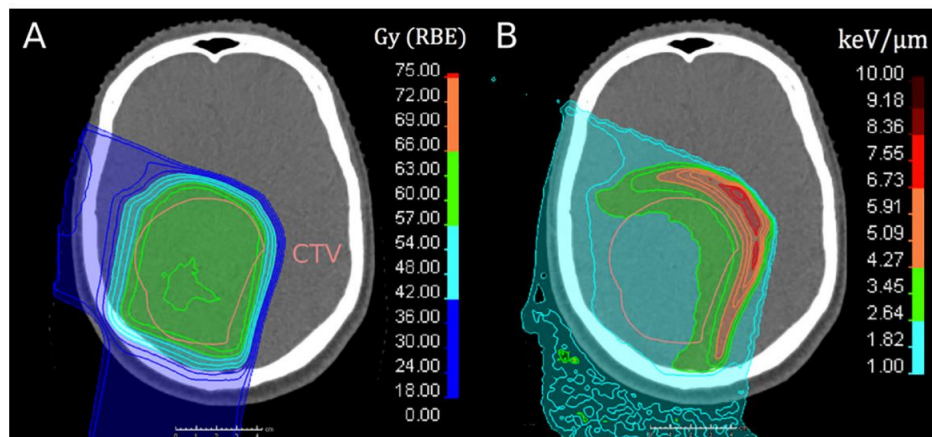


FIGURE 1.26 – Image scanner d'un patient traité par protonthérapie avec la distribution de la dose physique (A) et la distribution du TEL moyen (B) proportionnelle à la dose biologique délivrée. Cette dernière est maximisée sur la partie distale du pic de Bragg étalé[72].

1.3.3 Approche par les modèles de trace

Une première approche considère la distribution radiale de la dose autour de la trajectoire de la particule, soit sa trace dans le milieu [124, 100]. Si l'on schématise la trace de l'ion dans le milieu sous forme d'un cylindre, la dose moyenne ne dépend que de la distance r séparant l'extrémité et le centre du cylindre [125]. Le dépôt de dose radiale est déterminé par simulation Monte-Carlo, qui suppose que les particules traversent un milieu homogène, composé d'eau, et où la distribution de la position de chaque molécule est supposée uniforme. Cette hypothèse considère donc un milieu amorphe. Le cylindre de la trace est divisé en différentes couches internes dont l'énergie déposée à l'intérieur de chaque couche et en chaque point du parcours de la particule, est évaluée par la simulation. La dose radiale est déduite en normalisant l'énergie déposée par la masse de la couche considérée. Ces résultats sont moyennés pour un nombre de traces statistiquement suffisant [124]. Quel est le comportement de la dose radiale le long du parcours de l'ion ? Tout d'abord, cette dernière dépend de la vitesse de la particule. Aux faibles énergies, le dépôt de dose est limité au centre du cylindre de la trace. Aux fortes énergies, il y a une dispersion radiale de la dose, car les ions sont en capacité de transférer suffisamment d'énergie à des électrons qui vont être mis en mouvement et qui vont déposer de la dose à une distance éloignée du centre de la trace [114]. De plus, la probabilité d'éjection de ces électrons augmente avec l'énergie du projectile. Ainsi la dispersion de la dose radiale diminue avec l'énergie du faisceau. Bien que la dispersion radiale soit plus importante aux hautes énergies, la majeure partie du dépôt de dose se situe au centre de la trace et la dose radiale diminue en $1/r^2$ avec une dépendance de r à l'énergie de la particule. En tenant compte de ces considérations microscopiques, des fluctuations sur le dépôt de dose le long de la trajectoire des projectiles sont notables. Ce dépôt de dose hétérogène induit des variations spatiales des effets biologiques. L'objectif des modèles de traces tend à tenir compte des variations de dose radiale pour modéliser avec une plus grande précision les effets biologiques créés.

Modèle de Katz

Le modèle proposé par Katz [125] est historiquement le premier se basant sur les effets locaux du dépôt de dose. C'est un modèle de structure de trace amorphe, supposant que les effets biologiques produits par des ions peuvent être déduits des effets biologiques observés suite à une irradiation par un faisceau de photons. En d'autres termes, ce modèle fait l'hypothèse que la réponse biologique d'un petit volume contenant un site sensible d'une cellule (brin d'ADN par exemple) se trouvant à proximité de la trace d'un ion est identique à la réponse biologique d'un volume plus grand contenant l'élément de volume considéré irradié à la même dose par des photons. Selon Katz, la survie cellulaire dépend de deux composantes : le mode "ion-kill" et le mode " γ -kill". Le mode "ion-kill" fait référence à la capacité d'un ion à inactiver une cellule par le dépôt d'une forte concentration en énergie. Ce mode modélise principalement l'effet biologique du dépôt de dose au centre de la trace où le TEL est élevé. Le mode "*gamma*-kill" fait référence à la zone périphérique de la trace et modélise les effets biologiques engendrés par la superposition des dépôts de dose aux périphéries de plusieurs traces proches [125, 100]. Pour ces deux modes, l'inactivation d'une cellule se produit lorsqu'une cible sensible comprise dans le noyau reçoit une dose seuil D_0 . La survie cellulaire se traduit mathématiquement par le produit de la fraction de survie S des deux composantes.

$$S = \prod_{ion} \times \prod_{\gamma} \quad (1.19)$$

Avec

$$\prod_{ion} = e^{-\sigma\phi} \quad \text{dont} \quad \sigma = \int_0^\infty 2\pi x \left[1 - \exp\left(-\frac{D(r)}{D_0}\right) \right]^m dx \quad ; \quad \prod_\gamma = \left[1 - \exp\left(-\frac{D_\gamma}{D_0}\right) \right]^m \quad (1.20)$$

Où m est le nombre de cibles sensibles comprises dans le noyau d'une cellule, $D(r)$ est la dose moyenne déposée par un ion à une distance r du centre de la trace, ϕ est la fluence hadronique et σ la probabilité d'inactivation d'une cellule par un ion, D_γ est la dose déposée aux cellules par superposition de la pénombre des traces adjacentes.

Modèle des effets locaux (LEM)

Le modèle des effets locaux (**Local Effect Model (LEM)**) [126] est également un modèle de trace amorphe, développé initialement en Allemagne par le *Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI)* pour la thérapie par ions carbone. Des améliorations successives ont permis d'étendre la validité du modèle aux ions légers tels que les alpha ou les protons [124, 127, 109, 108, 128].

Le LEM est un modèle à structure de trace amorphe reposant sur le concept de dose locale. Dans sa première version [126], LEM suppose que les lésions létales administrées aux cellules suivent statistiquement une loi de Poisson. La fraction de survie S peut donc être exprimée en fonction du nombre moyen de lésions létales N_L (équation 1.20). Notons que pour qu'une lésion soit létale, cette dernière doit affecter une cible sensible du noyau (rupture double brin de l'ADN par exemple). Le concept de dose locale de LEM suppose que les effets biologiques causés dépendent uniquement de la dose déposée localement et sont indépendants de la nature de la particule. En d'autres termes, les effets biologiques induits par le dépôt de dose des ions sont égaux aux effets biologiques induits par l'irradiation de photons pour une dose identique. Ainsi, les effets biologiques des ions peuvent donc être déterminés à partir des courbes de survies cellulaires obtenues avec les photons.

$$S = \exp(-N_L) \quad (1.21)$$

La dose locale est calculée à partir d'un modèle analytique de structure de trace qui permet de déterminer la distribution radiale de l'énergie déposée autour de la trajectoire de la particule lorsqu'elle frappe le noyau cellulaire [126]. La répartition de l'ADN dans ce dernier est supposée homogène et uniforme dans l'ensemble du noyau. LEM divise le noyau cellulaire en sous-volumes élémentaires afin de tenir compte de l'hétérogénéité du dépôt de dose dans le noyau [114]. Le nombre moyen de lésions létales N_L , peut être calculé en intégrant la densité d'événements létaux $\rho(d)$ sur l'ensemble du volume V du noyau, qui dépend de la dose locale d . $\rho(d)$ étant défini comme le rapport du nombre d'événements létaux n_L de chaque volume élémentaires avec le volume V du noyau. En combinant avec l'équation 1.21 la relation suivante est obtenue.

$$N_L(d) = \int_V \rho(d) dV = \int_V \frac{n_L(d)}{V} dV = \int_V -\frac{\ln S(d)}{V} dV \quad (1.22)$$

Comme la fraction de survie cellulaire S est identique pour une même dose locale d entre les ions et les photons, cette dernière est directement déterminée en utilisant le modèle linéaire quadratique des photons. Néanmoins LEM modifie le MLQ, car ce dernier surestime la mortalité cellulaire pour de hauts niveaux de dose. Ainsi LEM fait l'hypothèse qu'au-delà d'une dose seuil la fraction

de survie cellulaire adopte un comportement purement linéaire (en échelle logarithmique) [126]. Également en tenant compte des fluctuations locales du dépôt de dose, la dose locale peut atteindre spatialement de très hauts niveaux de dose (de l'ordre du MGy) [129]. Comme des données expérimentales pour de telles conditions n'existent pas dans la littérature, une extrapolation du MLQ est réalisée [114].

Cette description succincte de LEM fait référence à la première version (LEM I) [126]. Actuellement, la quatrième version (LEM IV) existe, bien que LEM I soit encore utilisé cliniquement. Comme évoqué LEM I [126] a initialement été développé pour des faisceaux d'ions carbone et est encore précis pour ces particules [114]. Pour des ions plus légers (hélium, proton), l'EBR est surestimée, nécessitant des améliorations. Brièvement, LEM II [127] apporte des corrections concernant les effets biologiques des très hauts niveaux de doses, et tient compte de la diffusion des radicaux libres.

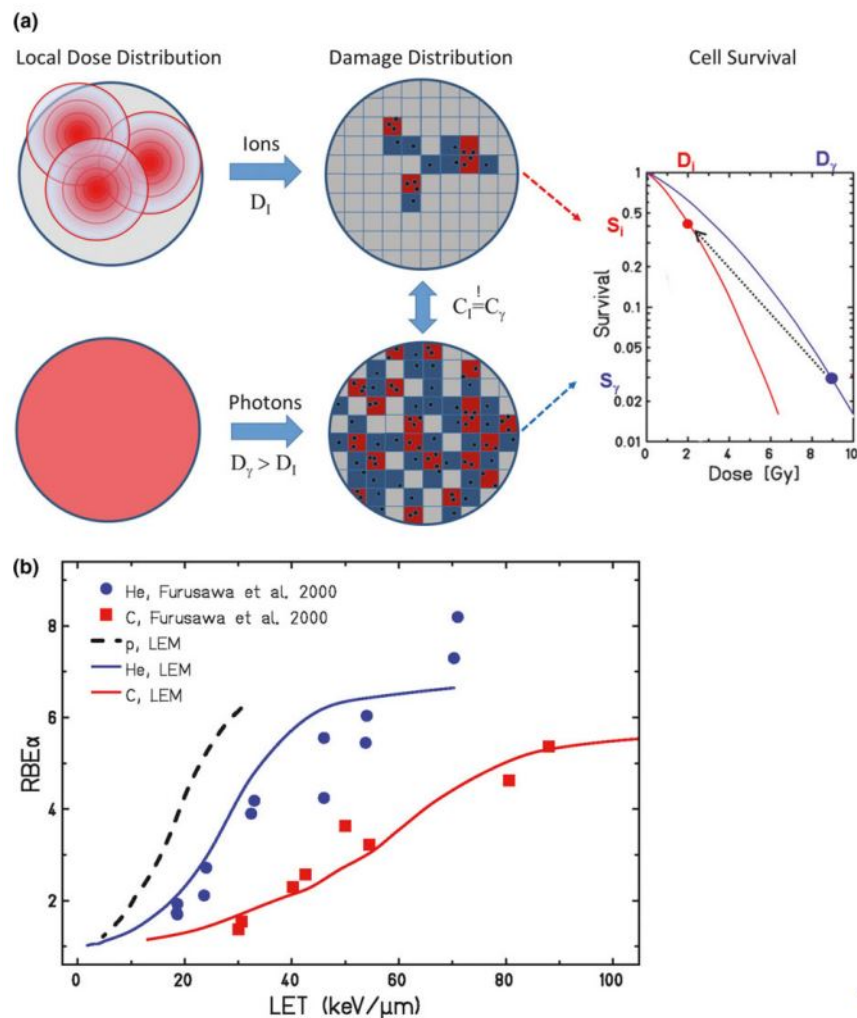


FIGURE 1.27 – (a) Description schématique de LEM IV tenant compte de la distribution spatiale des cassures double brin (DSB) de l'ADN afin de déterminer l'efficacité biologique relative induite par des ions à partir des données des photons. (b) Résultats de LEM IV pour des protons, des alpha, et des ions carbone. Les lignes représentent LEM IV et les points sont les données obtenues expérimentalement.[114]

LEM III [109] tient compte de la vitesse de la particule pour définir le rayon minimum de la trace avec davantage de précision. Dans sa version actuelle, LEM IV [108] tient compte de la distribution spatiale des cassures d'ADN double brin (**Double Strand Break (DSB)**) dans le noyau qui semble être un point clef de la réponse biologique de la cellule [114]. LEM IV suppose que pour une répartition des DSB identiques entre deux cellules, leurs réponses biologiques seront les mêmes [108]. Deux types de DSB sont distingués : les DSB isolées (iDSB) et les DSB en cluster (cDSB) qui correspond à plusieurs DSB spatialement proches. À noter que iDSB est un dommage moins grave pour la cellule puisque la probabilité de réparation n'est pas négligeable. Concernant cDSB, les dommages sont trop complexes augmentant la probabilité de mortalité cellulaire. À partir de iDSB et cDSB un coefficient de dommage biologique C peut être calculé déterminant la complexité des dommages causés par l'irradiation. Ainsi l'efficacité biologique relative peut être ajustée en tenant compte de cette mesure à partir des données des photons. La figure 1.27 "a", illustre le processus de LEM IV [114]. L'intérêt de ce modèle étant de pouvoir étendre sa validité aux ions plus légers comme les alpha ou les protons. Ce dernier point est illustré dans la figure 1.27 b montrant un accord significatif entre le modèle et l'expérience pour des alpha.

Conclusion sur les modèles de trace

Les modèles de traces utilisent la distribution de la dose radiale afin de déterminer la répartition de la dose à l'échelle microscopique. Ces modèles supposent que les effets biologiques sont indépendants de la nature de la particule et dépendent uniquement du niveau de dose locale. Cette hypothèse permet de déterminer l'EBR des ions à partir des données disponibles des photons, ajustant localement la détermination de la dose biologique. Pour autant, si cette hypothèse semble juste pour des ions lourds (ions carbone), il en est moins évident pour des ions légers. C'est pourquoi des améliorations ont été apportées afin de tenir de la complexité des dommages biologiques créés en considérant la répartition spatiale des cassures double brin de l'ADN, préférentiellement responsable de la mortalité cellulaire. L'accord entre modélisation et données expérimentales permet à l'approche des modèles de traces d'être utilisés cliniquement [108, 114].

1.3.4 Approche par des modèles microdosimétriques

Théorie de la double action des rayonnements

La théorie de la double action des rayonnements (Theory of Dual Radiation Action : TDRA) est un modèle microdosimétrique qui suppose que deux lésions sublétales spatialement proches peuvent interagir entre elles afin de former une lésion létale [124]. Ce modèle suppose que le nombre de lésions potentiellement létales compris dans les sites sensibles de la cellule à l'échelle microscopique (noyau et mitochondrie par exemple) est proportionnel à l'énergie déposée dans ces derniers. Mathématiquement, le nombre de lésions N_L peut être exprimé comme suit :

$$N_L = k(\xi D + D^2) \quad (1.23)$$

Où ξ est la fraction d'énergie moyenne déposée à l'intérieur de chaque site sensible relativement à leurs masses. ξ est donc une constante caractéristique du site sensible et dépend de la nature du rayonnement. k est une constante. En considérant que le nombre de lésions suit une statistique de Poisson, cette dernière peut être mathématiquement mise en relation avec le modèle linéaire

quadratique (MLQ) 1.24.

$$S = \exp -N_L = \exp -k(\xi D + D^2) = \exp -(\alpha D + \beta D^2) \quad (1.24)$$

Ainsi la constante $\alpha = k\xi$ fait référence à la composante linéaire, et $\beta = k$ à la composante quadratique du MLQ. Mettre en relation TDRA avec MLQ permet d'être en accord avec le modèle empirique décrivant les mesures expérimentales, dans l'objectif de proposer une compréhension théorique des phénomènes mis en jeu. Le modèle TDRA sous-entend des interactions entre des lésions sublétales qui résident à l'échelle nanométrique de la cellule [130]. Pour autant, TDRA ne considère que le dépôt de dose à l'échelle microscopique, soit la taille des structures cellulaires. Ce point représente une limite pour décrire les mécanismes des effets biologiques, laissant place à plusieurs interprétations [124]. À titre d'exemple, les lésions sublétales pourraient être une cassure double brin de l'ADN (DSB) (échelle nanométrique), l'interaction entre deux DSB peut conduire à une aberration chromosomique (échelle micrométrique) causant la mort cellulaire. Mais il est difficile de trancher en l'état sur la réalité des mécanismes.

Microdosimetric Kinetic Model (MKM)

Le modèle **Microdosimetric Kinetic Model (MKM)** [131, 132] est dérivé de TDRA, et propose en plus de tenir compte de la cinétique des mécanismes de réparation cellulaire. Pour se faire, MKM s'appuie sur les modèles **Repair-MisRepair (RMR)** [133] et **Lethal-Potentially Lethal (LPL)** [134]. Ainsi MKM sous-entend plusieurs processus : les lésions sublétales peuvent interagir entre elles pour former une lésion létale ; une lésion sublétale peut être réparée et ne pas interagir avec une autre, cependant elle devient létale sans interaction si elle n'est pas réparée au bout d'un certain temps.

Comme les lésions sublétales (assimilées à des dommages sur l'ADN) sont créées après un dépôt d'énergie, MKM dépend de la distribution statistique des dépôts d'énergie induits dans des petits volumes élémentaires du noyau. L'énergie spécifique z est définie comme le dépôt d'énergie ϵ dans un volume élémentaire relativement à la masse m de ce dernier : soit $z = \epsilon/m$. À noter que plus la taille des volumes élémentaires est faible, plus les fluctuations statistiques de z sont importantes. Dès lors en supposant que le nombre de lésions suit une statistique de Poisson, et que le modèle doit considérer le MLQ pour être en accord avec les données expérimentales, le nombre moyen de lésions létales N_L est donné par l'équation 1.25 [114].

$$N_L = -\ln S = \alpha_p D + \beta D^2 = \left(\alpha_x + \frac{0,204 y_D}{d^2} \beta \right) D + \beta D^2 \quad (1.25)$$

Ainsi il est possible d'écrire l'expression de l'EBR maximum [114] :

$$EBR_{max} = \frac{\alpha_p}{\alpha_x} = \left(1 + \frac{,204 (y_D - y_{D_x})}{d^2 (\alpha/\beta)_x} \right) \quad (1.26)$$

Où les indices p et x font référence aux particules hadroniques et aux photons ; y_D et y_{D_x} s'approximent respectivement le TEL des ions et des photons [114] ; le terme $0,204/d^2$ vient du calcul de l'énergie spécifique moyenne déposée dans des volumes élémentaires sphériques de diamètre d ; le modèle suppose également que $\beta_p = \beta_x = \beta$.

Des améliorations ont été apportées dans la version actuelle du MKM (modified MKM : mMKM) [135, 136, 137], notamment pour tenir compte des variations locales de l'EBR en particulier quand le dépôt de dose est très intense (effet d'overkilling), et pour accélérer les temps de calcul. Pour ce faire, un modèle analytique de structure de trace est utilisé [138], et une énergie spécifique de saturation est définie pour laquelle le nombre de lésions sublétales créées n'augmente plus. L'utilisation du modèle de trace [137] représente la modification principale du modèle avec l'original [131]. Comme pour l'approche TDRA, le modèle mMKM sous-entend des processus à l'échelle nanoscopique alors que son approche est microscopique, faisant l'une des principales limites pour l'interprétation des mécanismes biologiques [124]. Pour autant, le mMKM a fait ses preuves pour reproduire les courbes de survie cellulaire obtenues *in vitro* avec des ions hélium, carbone et néon. La version actuelle du MKM est utilisée cliniquement pour l'optimisation biologique de la planification dosimétrique du National Institute of Radiological Science (NIRS) au Japon [135, 139].

1.3.5 Conclusion sur les modèles mMKM et LEM

Les modèles LEM IV [128] et mMKM [137, 139] sont actuellement les deux modèles utilisés en routine clinique. Avec leurs développements respectifs, ils reposent sur les mêmes principes : la géométrie des structures sensibles, les courbes de survie cellulaire des photons, et des modèles analytiques de traces pour tenir compte des dépôts de dose locaux. Ces modèles ont participé au développement des thérapies par ions carbone. Cependant l'approximation des modèles de structure de trace amorphe, ne permettent pas de tenir compte entièrement de l'aspect stochastique des dépôts de dose locaux (variations de la dose radiale) [124]. Ces points ont permis de démontrer certains comportements étranges des premières versions de LEM [126, 127, 109, 108] qui arrivaient à reproduire l'épaulement des courbes de survie cellulaire pour des particules de faibles TEL alors qu'il a été démontré qu'en ne considérant que des événements létaux locaux il est impossible de reproduire cet épaulement [140, 141]. La mise en évidence de ce paradoxe a donné lieu à la version actuelle de LEM IV [142, 143, 144] qui permet donc de tenir compte de lésions sublétales pouvant interagir entre elles rappelant l'aspect microdosimétrique de mMKM [138]. Un autre point problématique est l'hypothèse d'égalité de la constante β du MLQ dans mMKM entre les ions et les photons [124, 6]. Bien que les principes fondamentaux de LEM IV et mMKM soient proches, il en demeure des divergences dans la prédiction de l'EBR en fonction des DSB, dans la dépendance de β en fonction du TEL de la particule, et concernant la survie cellulaire dans le régime d'overkilling [114]. Ces derniers points laissent la porte ouverte au développement de nouveaux modèles biophysiques afin de poursuivre la compréhension des mécanismes des effets biologiques.

1.3.6 Approche nanodosimétrique : le modèle NanOx

NanOx, acronyme de "Nanodosimetry and Oxydative stress" [6] est un modèle biophysique développé par une équipe du laboratoire de l'IP2I à Lyon dans le contexte des thérapies par faisceaux d'ions. L'objectif de NanOx est de proposer une modélisation des effets biologiques en tenant compte de l'aspect stochastique du dépôt d'énergie des radiations dans un milieu à différentes échelles. En effet, les fluctuations statistiques du dépôt de dose à l'échelle micro et nanométrique couvrent plusieurs ordres de grandeur [145]. Ce modèle se base sur les concepts des modèles existants (lésions sublétales et létales), mais souhaite également explorer la pertinence d'autres observables, afin de progresser dans la compréhension des mécanismes biologiques. À titre d'exemple, la distribution de la taille des clusters d'ionisation [146], les différences de lésions sur l'ADN [147], et la génération de pointes de

chaleur apportées par des particules de haut TEL [148]. Ces observables sont regardés pour établir le nombre de lésions létales. Des processus chimiques sont également modélisés afin de tenir compte d'un stress oxydatif cellulaire. L'un des objectifs de ce modèle est également d'obtenir les paramètres α et β du modèle linéaire quadratique afin de pouvoir être implémenté dans un système de planification dosimétrique [6].

L'hypothèse de NanOx est que la mortalité cellulaire peut être induite par deux types de processus mis en jeu à différentes échelles spatiales :

- **Les lésions létales localisées** : Ce sont des lésions produites par un processus physico-chimique (ionisation, oxydation) qui par l'inactivation de la cible affectée peut induire la mort cellulaire, comme une cassure double brin de l'ADN irréparable. Cette lésion prend part sur une cible sensible (comprise dans un volume sensible à l'intérieur de la cellule) dont la taille maximum n'excède pas 100 nm [140].
- **Les lésions létales non localisées** : Ce sont des lésions qui à elle seule ne peuvent produire la mort cellulaire. Cependant à l'image de MKM [132], ces lésions peuvent interagir entre elles et provoquer la mort cellulaire. À titre d'exemple, ces lésions peuvent être des cassures simple brin de l'ADN, des lésions sur des structures cellulaires sensibles (mitochondrie ou membrane cellulaire), elles peuvent également résulter d'un stress oxydatif de la cellule dû au dérèglement de l'équilibre des espèces chimiques [149, 150]. L'accumulation de ces stress peut engendrer la mort cellulaire. Les lésions létales non localisées représentent la modélisation des événements à l'échelle microscopique et sont responsables de la forme d'épaulement de la courbe de survie cellulaire [129]

La survie cellulaire S , pour un type d'irradiation c_k considérée, dépend des probabilités de survies cellulaires associées aux événements létaux localisés S_L et non localisés S_{NL} [6]. c_k est défini comme l'impact d'une radiation, tenant compte des interactions d'une particule primaire et des particules secondaires associées. Les volumes sensibles cellulaires, comprenant les cibles sensibles, sont soit associés aux événements létaux localisés soit associés aux événements létaux non localisés [6].

$${}^{c_k}S = {}^{c_k}S_L \times {}^{c_k}S_{NL} \quad (1.27)$$

La probabilité de survie cellulaire associée aux événements létaux localisés, tient compte de la configuration de rayonnement c_k pour 1 impact, de la configuration des cibles sensibles c_N , de la configuration de chacune de ces cibles sensibles c_i et de la fonction de probabilité $f(x)$ qu'une cible sensible soit inactive. Où x représente l'énergie spécifique déposée par une radiation sur une cible sensible. Notons que l'utilisation de $f(x)$ suppose que les réponses biologiques de chaque cible sont indépendantes les unes des autres. Ainsi la survie cellulaire dépend de la probabilité qu'une cible sensible ne soit pas activée.

$${}^{c_N, c_k}S = \prod_{k=1}^K \prod_{i=1}^N \left(1 - f(c_i, c_k x) \right) \quad (1.28)$$

Le nombre moyen de lésions létales locales créées tenant compte de l'ensemble des réponses biologiques des cibles sensibles ${}^{c_i, c_k}n$ peut être calculé à partir de $f(x)$.

$${}^{c_i, c_k}n^* = f(c_i, c_k x) \quad ; \quad {}^{c_i, c_k}n^* = -\ln(1 - f(c_i, c_k x)) \quad (1.29)$$

Où ${}^{c_i, c_k} n^*$ est le nombre effectif d'événements létaux locaux, défini pour l'implémentation du modèle [6]. Comme les réponses des cibles sont indépendantes entre elles, il est possible de définir le nombre moyen d'événements létaux locaux à l'intérieur d'un volume sensible :

$${}^{c_N, c_k} n^* = \sum_{i=1}^N ({}^{c_i, c_k} n^*) \quad \text{soit} \quad {}^{c_N, c_k} S_L = \prod_{k=1}^K \exp(-{}^{c_N, c_k} n^*) \quad (1.30)$$

En considérant que le nombre total N de cibles sensibles est très grand, il est possible de moyenniser ${}^{c_N, c_k} n^*$ et de réécrire l'expression de la survie cellulaire associée aux événements létaux localisés comme suit :

$${}^{c_k} S_L = \prod_{k=1}^K \exp(-\langle {}^{c_N, c_k} n^* \rangle) \quad (1.31)$$

Concernant les événements létaux non localisés, la survie cellulaire dépend de l'énergie spécifique ${}^{c_k} \tilde{Z}$ d'origine chimique déposée à l'intérieur d'un volume sensible. ${}^{c_k} \tilde{Z}$ est proportionnel à la densité des espèces chimiques créées dans l'eau pour un rayonnement donné c_k relativement à un rayonnement de référence [6]. Les événements létaux non localisés sont responsables de la forme d'épaulement des courbes de survies cellulaires. Ainsi la survie cellulaire associée aux événements létaux non localisés peut être exprimée sous la forme d'un modèle linéaire quadratique en fonction de ${}^{c_k} \tilde{Z}$.

$${}^{c_k} S_{NL}({}^{c_k} \tilde{Z}) = C_{norm} \exp(-\alpha_{NL}^{c_k} \tilde{Z} - \beta_{NL}^{c_k} \tilde{Z}^2) \quad (1.32)$$

Le facteur de normalisation C_{norm} assure que la survie cellulaire moyenne pour toutes les configurations d'irradiations correspond à la fraction de survie cellulaire expérimentale obtenue pour un rayonnement de référence [6]. Ainsi les coefficients C_{norm} , α_{NL} et β_{NL} sont déterminés à partir des coefficients α_r et β_r d'un rayonnement de référence, calculés à partir de la régression d'un modèle linéaire quadratique sur des mesures expérimentales. L'aspect stochastique de l'ensemble des configurations de rayonnement d'impact est pris en compte via une distribution gaussienne [130, 6]. Dans la première version du modèle, le coefficient α_{NL} est fixé à 0 afin de dissocier les événements létaux non localisés des événements létaux localisés dans la mesure où les événements létaux non localisés sont responsables de la forme d'épaulement de la courbe (donc de la composante quadratique du MLQ).

La probabilité de survie cellulaire totale peut être moyennée sur l'ensemble des particules incidentes, donc moyennée sur l'ensemble des configurations d'impact des rayonnements.

$$S(\bar{D}) = \sum_{K=0}^{K=\infty} P(K, D) \langle {}^{c_K} S \rangle_{c_K} \quad (1.33)$$

Où K est le nombre d'impacts dus aux radiations, $P(K, D)$ est la probabilité d'avoir K impacts pour une dose D et $\langle {}^{c_K} S \rangle_{c_K}$. Ainsi la fraction de survie est directement liée à la dose macroscopique D délivrée à l'échantillon biologique, et peut donc être comparée aux données expérimentales. De premières études ont montré la validité de NanOx vis-à-vis des mesures expérimentales, et en comparaison avec les modèles microdosimétriques existants [6, 151, 152]. À titre d'exemple, NanOx

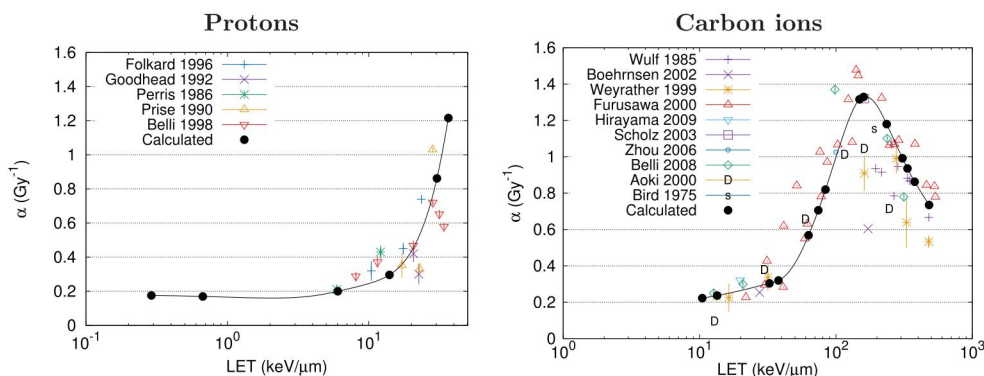


FIGURE 1.28 – Comparaison des valeurs du coefficient α du MLQ calculées par NanOx aux mesures expérimentales disponibles dans la littérature [6].

reproduit avec un accord significatif les mesures expérimentales du coefficient α du MLQ, comme indiqué sur la figure 1.28.

En conclusion, NanOx [6] se démarque des modèles existants en considérant l'aspect stochastique des événements biologiques à différentes échelles (micro et nanométrique). Ainsi ce modèle tient compte des lésions issues de processus physiques et chimiques apportant une nouvelle approche dans la compréhension des phénomènes mis en jeu. Les premières comparaisons aux données indiquent que NanOx peut être adapté à des faisceaux de différentes particules [152]. Cependant, le développement de NanOx (et des modèles radiobiologiques de manière générale), nécessite des données expérimentales avec une multitude de types de particules incidentes, d'une part, et une multitude de lignées cellulaires d'autre part. Ces mesures permettent non seulement de comparer le modèle aux résultats, mais également d'en apporter des corrections. Ainsi des développements de plateformes d'irradiation dédiées aux expériences de radiobiologie sont nécessaires.

1.3.7 Les plateformes expérimentales pour le développement des modèles radiobiologiques

Dans le contexte du développement des thérapies par faisceaux d'ions et des modèles radiobiologiques, des plateformes expérimentales d'irradiation d'échantillons biologiques sont nécessaires. Actuellement, des réseaux de plateformes expérimentales se développent avec le but de coordonner et standardiser l'acquisition des données expérimentales [7, 153]. À titre d'exemple, nous pouvons citer l'European Particle Therapy Network (EPTN) WP6 à l'échelle européenne, et le Réseau des Plateformes Nationales d'irradiation (ResPlaNdIr) et le Groupement de Recherche "Outils et méthodes nucléaires pour la lutte contre le cancer" (GdR MI2B) à l'échelle nationale en France.

L'EPTN WP6 est composé de 13 centres qui pour la plupart accueillent des patients pour des traitements par thérapie des faisceaux d'ions. L'ensemble des centres disposent de faisceaux de protons dans une gamme d'énergie compris entre 62 et 256 MeV, et 5 d'entre eux ont également la possibilité d'utiliser d'autres ions, tels que les ions carbone par exemple [7]. Ce réseau possède aussi des faisceaux de photons dont les énergies sont comprises entre 200 kV et 6 MV afin d'obtenir des mesures avec des faisceaux de référence. L'EPTN souhaite optimiser l'acquisition des données expérimentales afin d'obtenir des valeurs d'EBR dans une large gamme d'énergie, de types de particules ou de lignées cellulaires [7]. Un des objectifs est également de pouvoir réaliser des expériences in vitro et in vivo.

En France, le GdR MI2B s'inscrit dans cette démarche [153]. Ce réseau regroupe 26 laboratoires appartenant principalement à des unités mixtes de recherches du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et de Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Il s'articule autour de plusieurs "pôles" couvrant différentes thématiques de recherches :

- Pôle Imagerie
- Pôle Radiobiologie
- Pôle Thérapie
- Pôle Radionucléides
- Pôle Caractérisation physico-chimique et biologique

Le développement des plateformes pré-clinique et/ou dédiées aux expériences de radiobiologie s'inscrit dans plusieurs de ces thématiques, justifiant la collaboration interlaboratoires. L'objectif étant de mutualiser les différents grands instruments expérimentaux afin d'optimiser l'utilisation des spécificités de chacun. À titre d'exemple, les objectifs scientifiques proposés sont la compréhension des mécanismes physiques, chimiques et biologiques ayant lieu après irradiation, le développement de nouvelles modalités de thérapies, la modélisation, etc. [153]. Le tableau 1.3 référence les différentes plateformes d'irradiation hadroniques dédiées à des expériences de radiobiologie disponibles au sein du GdR MI2B.

Nom	Particule	Energie	Application	Laboratoire	Référence
AIFIRA	Protons / Alpha	< 3 MeV	Irradiation de cellules avec microfais- ceaux	CENBG, Bordeaux	[154]
ARRONAX	Protons / Deutrons / Alpha	< 70 MeV	Irradiation de cellules, SOBP, Irradiation Flash	GIP ARRONAX, Nantes	[8]
PRECy	Protons	16 à 25 MeV	Irradiation in vitro et in vivo, SOBP	IPHC, Strasbourg	[155]
Radiograff	Protons	< 3,5 MeV	Irradiation de cellules	IP2I, Lyon	[156]
PAVIRMA II	Neutrons	< 2,5 MeV	Irradiation de cellules	LPC, Clermont- Ferrand	[153]
ICPO	Protons	76-201 MeV	Irradiation in vitro et in vivo	CPO, Orsay	[153]

TABLEAU 1.3 – Plateformes d'irradiation hadroniques du GdR MI2B [153].

L'ensemble de ces plateformes expérimentales participe à l'acquisition de données de courbes de survie cellulaire. Précédemment, nous avons vu que ces courbes de survie correspondent aux effets biologiques de différents types de particules en fonction de la dose physique macroscopique délivrée à l'échantillon biologique. Ainsi il est pertinent de développer des méthodes de contrôle de la dose déposée. Ces méthodes peuvent notamment avoir des applications pour les expériences de

radiobiologie, mais également dans le cadre d'un traitement par thérapie de faisceaux d'ions. Le travail de cette thèse s'inscrit dans ce cadre.

1.4 Dosimétrie et Contrôle du faisceau

Les courbes de survie cellulaire sont des données de base implémentées dans les modèles radiobiologiques. La précision de ces données expérimentales dépend en partie des incertitudes sur la dose délivrée aux échantillons biologiques. Dans le cadre des développements de plateforme d'irradiation pré-clinique, il est nécessaire de développer des méthodes de contrôle de la dose et des faisceaux d'ions.

1.4.1 Définition de la dose absorbée

Soit un volume de petite taille de masse dm , dans lequel des projectiles incidents interagissent avec le milieu. Ces interactions mettent en jeu des transferts d'énergie entre les particules incidentes et le milieu, l'énergie transmise ϵ au volume se définit comme la différence entre des énergies radiantes entrantes R_e et sortantes R_s du volume. Ces dernières sont respectivement la somme des énergies des particules chargées et non chargées entrant et sortant du volume [157].

$$\epsilon = R_e - R_s + \sum_i Q = \sum_i \Delta\epsilon_i \quad (1.34)$$

Où $\sum Q$ correspond à toutes les modifications d'énergies apportées aux noyaux et particules élémentaires au repos comprises dans le volume. L'énergie transmise correspond donc à la somme de chaque transfert d'énergie $\Delta\epsilon$ ayant lieu en tout point i du volume. Le transfert d'énergie $\Delta\epsilon$ lors d'une interaction est la différence entre l'énergie cinétique de la particule incidente T_i avant l'interaction, et la somme des énergies cinétiques T_f des particules mise en mouvement après l'interaction.

$$\Delta\epsilon = T_i - \sum T_f + Q \quad (1.35)$$

De par la nature stochastique des interactions ayant lieu dans le volume, l'énergie transmise dispose également d'une nature stochastique (dont on tient compte des fluctuations à l'échelle microscopique). À l'échelle macroscopique, l'énergie moyenne transmise $\bar{\epsilon}$ représente la valeur moyenne des énergies transmises en tout point d'interaction du volume [157, 158]. La dose absorbée D par ce volume (de taille infiniment petite) se définit comme le rapport de l'énergie transmise moyenne avec la masse m du volume considéré. Le terme "dose absorbée" fait également référence à la "dose physique" puisqu'elle dépend uniquement des processus d'interactions rayonnement/matière mis en jeu.

$$D = \lim_{m \rightarrow 0} \left(\frac{\bar{\epsilon}}{m} \right) = \frac{d\epsilon}{dm} \quad (1.36)$$

Comme le mentionne Carlsson [157] la dose absorbée n'est pas une quantité directement mesurable. Les méthodes expérimentales mesurent en premier lieu l'énergie transmise à un volume

donné ou une quantité corrélée à l'énergie transmise (comme l'ionisation par exemple). La dose absorbée peut ensuite être déterminée en divisant par la masse du volume dans lequel la mesure a été effectuée. En combinant les équations 1.35 et 1.36 l'expression mathématique de la dose absorbée peut être exprimée différemment [158, 157] :

$$D = \frac{dN}{dm} \bar{\Delta}\epsilon \quad (1.37)$$

Où dN/dm est le nombre total d'interactions ayant lieu dans le volume par unité de masse ; $\bar{\Delta}\epsilon$ est la valeur moyenne de l'ensemble des transferts d'énergie dans le volume. Dans le cas d'un faisceau d'ions, le nombre d'interactions ayant lieu dans le volume dépend du nombre de particules incidentes constituant le faisceau. Ainsi la fluence en particule ϕ est définie comme le nombre de particules incidentes dN traversant une surface dA perpendiculaire à la direction du faisceau.

$$\phi = \frac{dN}{dA} \quad (1.38)$$

Dans le paragraphe 1.2.1, nous avons vu que la perte d'énergie par unité de longueur est décrite par l'équation de Bethe-Bloch 1.1, et que cette perte d'énergie dépend également de la masse volumique ρ du milieu. Ainsi les transferts d'énergie ayant lieu dans des petits volumes le long du parcours du faisceau dépendent du pouvoir d'arrêt massique S/ρ . En considérant que la fraction d'énergie perdue par rayonnement de freinage "s'échappe" du volume élémentaire considéré (autrement dit qu'elle est intégrée dans l'énergie radiante sortant du volume), ainsi uniquement le pouvoir d'arrêt massique par collision est à considérer, soit le TEL. La dose absorbée par un volume soumis à l'irradiation d'un faisceau d'ions peut donc s'écrire [157] :

$$D[Gy] = \phi[cm^{-2}] \times \left(\frac{S}{\rho}\right)_{coll} \left[\frac{MeV.cm^2}{g}\right] \times 1.6 \times 10^{-10} \quad (1.39)$$

Notons que la dose absorbée s'exprime en Gray (Gy) où $1 Gy = 1 J/kg$; le facteur 1.6×10^{-10} permet de rendre homogènes les unités de l'équation 1.39.

1.4.2 Méthodes invasives de mesure de la dose absorbée pour les faisceaux d'ions

Différentes méthodes permettent de mesurer l'énergie transmise afin d'en déduire la dose macroscopique absorbée [157, 4, 159]. Notons que dans le cadre de la radiothérapie, ou d'expérience en radiobiologie, le milieu de référence est l'eau puisque ce dernier est le milieu homogène modélisant le mieux les milieux biologiques.

Les différentes méthodes

Mesure par calorimétrie : La mesure de la dose absorbée par un calorimètre consiste à mesurer la chaleur générée dans un matériau sous l'effet de l'irradiation. Ce matériau doit être dans des conditions adiabatiques (pas d'échanges de chaleur avec le milieu extérieur), afin que la dose absorbée soit déduite de l'élévation de température, en connaissant la capacité calorifique du milieu. Cette méthode est celle qui présente le moins d'incertitude sur la mesure de la dose absolue (0,5%) [4, 159]. Cependant, elle est difficile à réaliser en pratique. À titre d'exemple, une dose de 2

Gy dans de l'eau correspond à une élévation de 0,5 mK dans l'eau, ce qui est extrêmement faible. De plus, plusieurs incertitudes sont à prendre en compte : les variations des conditions adiabatiques, la perte d'énergie qui n'est pas transformée en chaleur, la non-équivalence à l'eau du matériau utilisé, la non-uniformité de la distribution de la chaleur sur la partie distale du pic de Bragg [4].

Mesure par chambre d'ionisation : Une chambre d'ionisation dispose d'une cavité d'air dans laquelle une électrode en graphite est insérée. Cette dernière est reliée à une haute tension. Sous l'effet de l'irradiation, des paires électrons/ions sont créées dans la cavité. Les électrons libres créés sont collectés par l'électrode via la haute tension appliquée et engendrent un courant électrique. À noter que la tension appliquée doit être suffisamment importante pour éviter les phénomènes de recombinaisons électrons/ions et suffisamment faible pour que le signal soit proportionnel à l'énergie déposée. La mesure de la dose absorbée est donc proportionnelle à l'intégration du nombre de charges collectées rapporté au volume de la cavité d'air [90, 4, 159]. Pour que la mesure ne sous-estime ou ne surestime pas la dose absorbée, le détecteur doit se trouver dans les conditions d'équilibre électronique et le volume de la cavité doit être suffisamment faible pour ne pas perturber la fluence des particules chargées produites [159]. L'aspect pratique d'utilisation fait que la mesure de la dose absorbée par chambre d'ionisation est la méthode la plus répandue.

Mesure par film radiochromique : Un film radiochromique dispose d'une couche active qui change de couleur suite à l'exposition de cette dernière à un rayonnement. Cette modification colorimétrique est due à la réaction de polymérisation du monomère présent dans la couche active sous l'effet de l'irradiation. La dose délivrée est directement reliée à la densité optique (ou noircissement) du film [160]. Une description plus précise et détaillée de l'utilisation de ces détecteurs sera explicitée dans le chapitre suivant. À noter que d'autres films appelés films radiographiques basés sur le principe de la photographie argentique peuvent également servir de dosimètre [161]. Cependant, ceux-ci sont de moins en moins utilisés en clinique pour des raisons pratiques (lecture différée du film).

Mesure par détecteurs photoluminescents : Les détecteurs photoluminescents sont composés de matériaux cristallins. Les niveaux d'énergies des électrons contenus dans ce type de matériau sont organisés en structure de bandes : les électrons appartenant à la bande de valence participent aux liaisons interatomiques dans le cristal ; les électrons appartenant à la bande de conduction sont faiblement liés aux noyaux atomiques et sont considérés comme libres participant à la conduction. Un gap sépare les deux bandes où il n'existe pas de niveaux d'énergie électronique (bande interdite). Lorsque le matériau dispose de défauts (lacune, dislocation, etc.) ou des impuretés (dopants), des niveaux d'énergies électroniques sont créés dans la bande interdite, appelés "pièges". Ainsi sous l'effet de l'irradiation, l'apport d'énergie induit par le rayonnement fait transiter des électrons de la bande de valence vers la bande de conduction. Ces derniers transitent ensuite vers le niveau énergétique du piège, pour faire revenir le matériau dans un état énergétiquement plus stable. Le nombre d'électrons piégés est directement lié à la quantité d'énergie apportée par l'irradiation (et est donc proportionnel à la dose). Pour compter ce nombre d'électrons, on apporte de l'énergie à ce matériau qui fait transiter les électrons piégés vers la bande de conduction afin que ces derniers retournent vers la bande de valence pour revenir à un état énergétiquement stable. Si cet apport d'énergie s'effectue : thermiquement on parle de détecteurs thermoluminescents (TLD) ; optiquement on parle de détecteurs à stimulation optique (OSL).

Mesure par dosimétrie de Fricke : La dosimétrie de Fricke est une méthode chimique de mesure de la dose absorbée. Pour se faire une solution aqueuse (qui peut être sous forme de gel) contenant des ions ferreux Fe^{2+} est soumise à l'irradiation d'un faisceau d'ions. La radiolyse de l'eau crée des espèces radicalaires qui réagissent chimiquement par oxydation avec les ions Fe^{2+} . Il en résulte la création d'ions ferrique Fe^{3+} dont la concentration dans la solution dépend du nombre de

réactions chimie, donc du nombre de radicaux créés, donc de l'énergie déposée par les particules incidentes dans la solution. La dose absorbée est proportionnelle à la variation de l'absorbance optique de la solution de Fricke après irradiation [162, 163]. À noter qu'il existe également un autre type de dosimétrie chimique, où le gel contient un monomère se polymérisant suite à l'irradiation [164].

Mesure par la fluence du faisceau : L'équation 1.39 indique que la dose déposée est directement liée à la fluence particulaire ϕ , elle-même reliée au nombre de particules incidentes constituant le faisceau. Ainsi en connaissant le pouvoir d'arrêt massique de collision de l'eau, il est possible de déterminer la dose absorbée à partir de la mesure du nombre de particules incidentes. Cette mesure peut être réalisée via une cage de Faraday comptant uniquement les charges primaires entrant dans cette dernière. Le nombre de particules incidentes N est déduit de la mesure du nombre de charges collectées Q , et connaissant le numéro atomique Z des particules ($N = Q/(Ze)$, où e correspond à la charge électrique élémentaire) [4].

Protocole de référence

Le [Technical Report Series 398 \(TRS 398\)](#) de l'IAEA [159] recommande l'utilisation d'une chambre d'ionisation pour étalonner les faisceaux cliniques de protons et d'ions lourds en termes de dose absorbée dans l'eau. Ce rapport propose un protocole d'étalonnage dont les conditions de références sont indiquées dans le tableau 1.4.

Paramètre	Conditions de référence
Milieu irradié	Eau
Type de chambre	Chambre cylindrique si $R_{res} > 0,5 \text{ g/cm}^2$, Chambre plate parallèle si $R_{res} < 0,5 \text{ g/cm}^2$
Profondeur de mesure z_{ref}	Milieu du SOBP, ou à 3 g/cm^2 dans la région du plateau pour un faisceau monoénergétique
Point de référence de la chambre	Chambre cylindrique : axe central de la cavité ; Chambre plate parallèle : centre de la surface interne de la chambre
Point effectif de mesure	Le point de référence de la chambre doit être placé à z_{ref}
Distance source-surface	Distance utilisée en clinique
Taille de champ	10 cm \times 10 cm ou la taille de champ utilisée pour la normalisation des facteurs d'ouverture du collimateur

TABEAU 1.4 – Conditions de référence pour l'étalonnage de faisceaux cliniques de protons [159].

Le type de chambre à utiliser (cylindrique, ou plate) dépend de la qualité du faisceau utilisé (selon l'énergie du faisceau). L'indice de qualité R_{res} d'un faisceau de protons est le parcours résiduel des protons entre le milieu du SOBP et le parcours pratique R_p pour obtenir 10% de la dose relative (figure 1.29). Cependant, ces recommandations ne sont valides que pour la mesure de la dose absolue en un point. Pour des raisons d'équilibre électronique latéral, une chambre plate parallèle est à privilégier dans le cadre de dosimétrie relative, quelle que soit l'énergie du faisceau [159].

D'après le TRS 398 [159], la dose absorbée absolue dans l'eau $D_{w,Q}$, se déduit de la mesure de la chambre d'ionisation M_Q pour un faisceau de qualité Q .

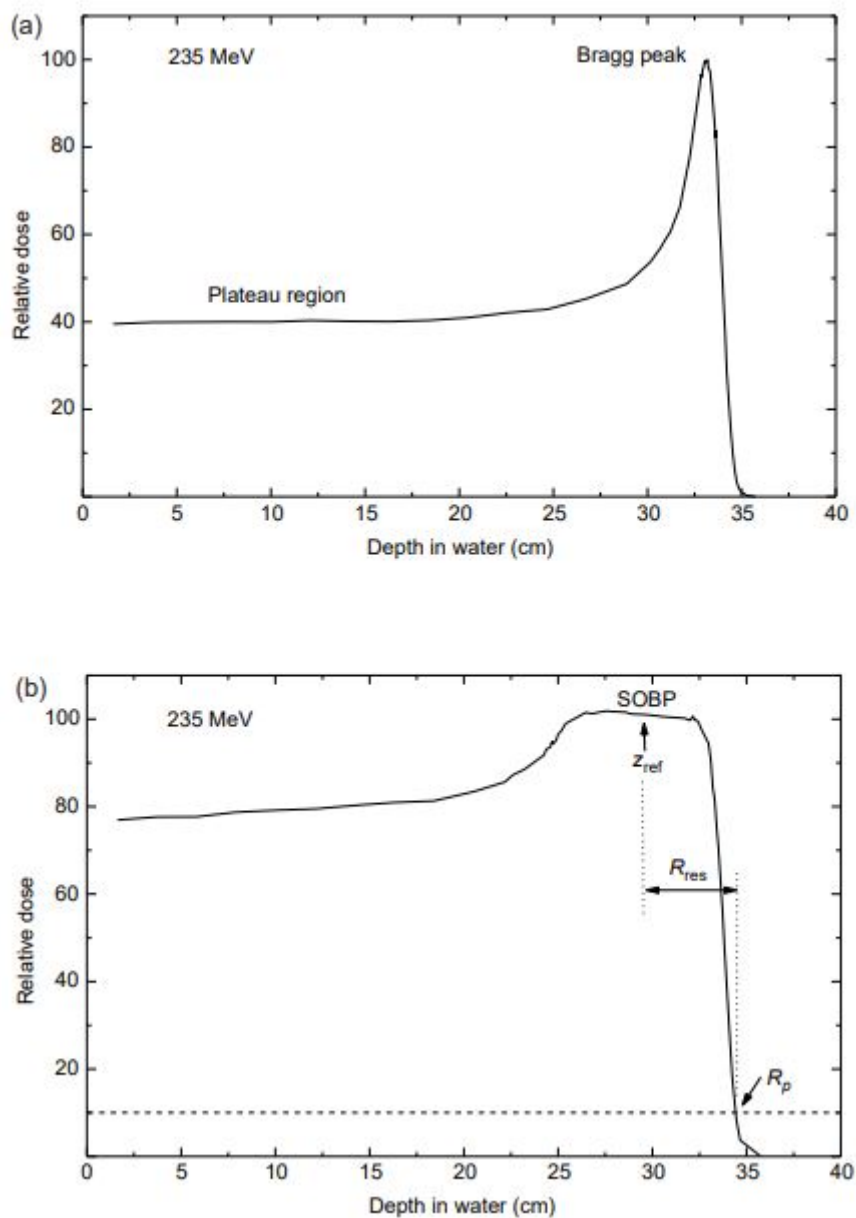


FIGURE 1.29 – (a) Définition de la région du plateau d'un faisceau de protons de 235 MeV, (b) Définition de la profondeur de référence de mesure pour une SOBP, R_{res} correspond au parcours résiduel déterminant la qualité de faisceau. [159]

$$D_{w,Q} = M'_Q \times N_{D,w,Q_0} \times k_{Q,Q_0} \quad (1.40)$$

Où M'_Q est la mesure de la chambre d'ionisation corrigée des paramètres influençant la mesure (corrections des conditions de température, pression et humidité, correction des effets de recombinaisons, correction de l'effet de polarité); N_{D,w,Q_0} est le coefficient d'étalonnage de la chambre déterminé par un laboratoire primaire qui a étalonné la chambre avec un faisceau de référence d'indice de qualité Q_0 : k_{Q,Q_0} est le facteur de passage d'indice de qualité entre le faisceau de référence et le faisceau utilisé. Les valeurs de k_{Q,Q_0} pour les différentes chambres d'ionisation existantes sont disponibles dans le TRS 398 [159].

Conclusion

Ces méthodes sont dites invasives, car elles nécessitent l'utilisation d'un détecteur ou d'une solution au sein du volume dans lequel on souhaite estimer la dose absorbée. Ces méthodes permettent de caractériser le dépôt de dose absorbée en termes de quantification (dosimétrie absolue), mais également en termes de localisation (dosimétrie relative). Si les méthodes invasives sont celles de choix concernant le contrôle qualité des faisceaux, elles trouvent leurs limites pour contrôler le faisceau et la dose en temps réel lors d'un traitement (insérer un détecteur dans le patient ou un échantillon biologique est difficilement envisageable). De par le dépôt de dose intense et localisé des faisceaux d'ions (courbe de Bragg), il est nécessaire de développer des méthodes non invasives afin de contrôler le dépôt de dose dans le milieu biologique irradié que ce soit pour la qualité et la sécurité du traitement d'un patient, ou pour garantir la dose administrée à un échantillon biologique dans le cadre d'expériences de radiobiologie.

1.4.3 Méthodes non invasives de contrôle du faisceau en ligne

La position du pic de Bragg, correspondant au maximum de la dose délivrée peut-être très bien caractérisée dans un milieu dont la composition et les propriétés physiques sont connues [165]. Cependant, dans un milieu hétérogène (patient, petit animal) il existe une incertitude de l'ordre de quelques millimètres sur la position du pic de Bragg dans les tissus. Les limites viennent de plusieurs paramètres telles que les incertitudes liées aux mouvements internes du patient, au repositionnement lors d'un traitement fractionné, ou les incertitudes liées à la conversion de l'image scanner du patient (basée sur les coefficients d'atténuation de rayons X) en une image équivalente au parcours des ions dans l'eau [165]. Pour tenir compte de ces incertitudes, des marges sont donc prises en plus du volume tumoral, irradiant ainsi une partie des tissus sains avoisinants. Ce dernier point est notamment dommageable concernant la partie distale du pic de Bragg puisque l'intérêt de l'utilisation des faisceaux d'ions est notamment de limiter la dose au-delà de la profondeur de la tumeur. Ainsi le contrôle de la position du pic de Bragg par une méthode non invasive en ligne est utile pour exploiter au maximum les avantages de l'hadronthérapie [75, 74].

Contrôle par Tomographie d'émission de positons (TEP)

La Tomographie par Emission de Positrons (TEP) consiste à détecter des photons de 511 keV issus de l'annihilation d'un positon avec un électron du milieu, et émis à 180° l'un de l'autre. Notons que le positon résulte de la désintégration β^+ d'un radioisotope. La TEP est une modalité

d'imagerie utilisée en médecine nucléaire dans un cadre diagnostique, qui a trouvé une application pour le contrôle du parcours de faisceaux d'ions en hadronthérapie. Historiquement, les premiers travaux sur cette thématique ont consisté à utiliser un faisceau d'ions néon radioactifs (^{19}Ne) de faible dose, en amont du traitement avec des ions néon stables (^{20}Ne), afin d'imager le parcours des ions dans le patient [75]. Cependant, le faisceau utilisé pour imager le parcours n'est pas celui du traitement. La production de faisceaux d'ions radioactifs à haute intensité ne sont pas disponibles sur la majeure partie des cyclotrons [75], bien que l'utilisation de ceux-ci soit actuellement investiguée [166]. Cette étude propose d'utiliser des faisceaux d'ions carbone 11 (radioactif) à l'instar d'ions carbone 12 (stable) pour que le parcours du faisceau de traitement puisse être imagé. Cependant, de par leurs interactions nucléaires, les faisceaux d'ions stables produisent des émetteurs β^+ dans le milieu [167]. L'activité résultante après l'irradiation dépend fortement de l'ion incident utilisé, notamment parce que les protons n'effectuent pas de fragmentation à l'instar des ions carbone par exemple [75]. La fragmentation des ions lourds incidents ($Z > 5$) indique un maximum d'activité d'émetteur β^+ à une position légèrement moins profonde que celle du pic de Bragg résultant notamment des fragments d'ions (^{11}C provenant de ^{12}C) qui disposent de la même charge, mais d'une masse légèrement inférieure. Les réactions nucléaires de la cible, ayant lieu quelle que soit la masse de l'ion utilisé, constituent la trace d'activation d'émetteurs β^+ le long de la trajectoire du faisceau [75]. L'activité produite est sensible à la composition chimique du milieu (production de ^{15}O suite à l'élimination d'un neutron de ^{16}O), et cesse juste avant la position du pic de Bragg, en fonction du pouvoir d'arrêt massique du milieu et de l'énergie seuil de la réaction nucléaire. La corrélation spatiale de l'activité avec la dose déposée est plus forte avec des faisceaux d'ions carbone qu'avec des faisceaux d'ions légers tels que les protons ou les alpha [168]. Les temps de demi-vies respectives de ^{11}C et ^{15}O sont de 20 min et 2 min permettant ainsi d'imager le faisceau thérapeutique soit pendant l'irradiation (mesure en ligne) soit juste après l'irradiation.

L'intérêt de cette modalité de contrôle non invasive est d'utiliser les machines déjà disponibles pour l'imagerie diagnostique. Ainsi une image TEP du patient peut être acquise juste après l'irradiation dans une salle à proximité disposant d'une TEP localisant l'activité produite. En effet, les TEP diagnostiques sont également couplées à un scanner (**Computed Tomography (CT)**) afin d'acquérir une image anatomique du patient qui permet après fusion des images TEP/CT de localiser précisément l'activité détectée. Cependant, les temps d'acquisition sont généralement longs (30 min) afin d'obtenir une statistique de comptage significative. Dans les premières minutes post-irradiation, l'activité produite diminue en raison des phénomènes physiques (temps de demi-vie de ^{15}O) et physiologiques (transport sanguin). Pour pallier ce problème des doubles têtes de détection TEP embarquées dans la salle de traitement ont été développées [169, 170, 171]. Néanmoins, l'acquisition scanner doit s'effectuer dans un second temps accroissant l'incertitude sur la localisation de l'activité et donc de la dose déposée [171, 170]. Concernant l'interprétation de l'image TEP mesurée, il est pertinent de garder en tête que c'est une mesure de la cartographie de l'activité créée par des émissions secondaires. En d'autres termes, ce n'est pas une image de la dose déposée. De plus de par la position du maximum d'activité précédemment évoqué, associé au parcours moyen des positons avant leurs annihilations (de l'ordre du millimètre), la cartographie de l'activité présente des incertitudes vis-à-vis du parcours des ions dans le milieu. Ces points sont illustrés par la figure 1.30 qui présente les images TEP reconstruites après avoir été acquises dans la salle de traitement et sur une machine diagnostique suite à l'irradiation. Cette figure montre notamment la faiblesse de la corrélation entre cartographie d'activité et distribution de dose planifiée. De plus, les images TEP montrent la perte de signal mesuré due à la décroissance de l'activité des émetteurs β^+ [171]. Néanmoins, les images obtenues peuvent être comparées à des modélisations Monte-Carlo du traitement afin d'en évaluer la qualité du traitement avec des données expérimentales [172, 173, 174].

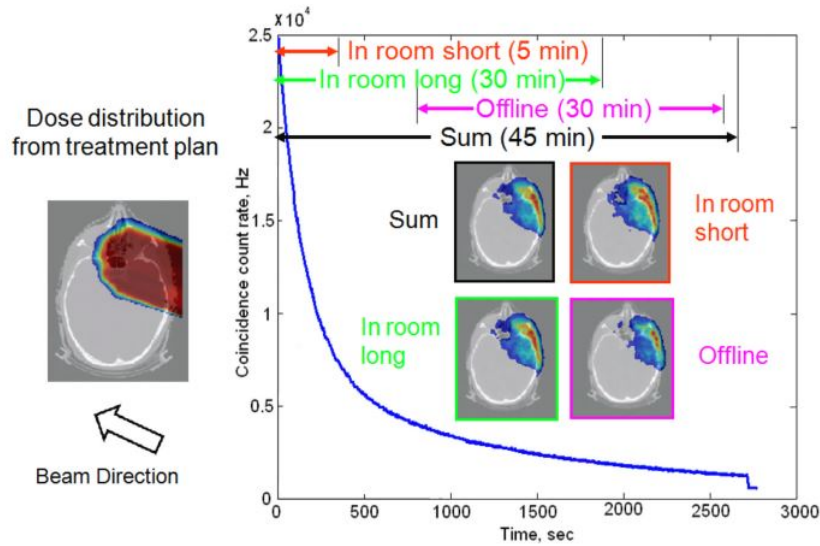


FIGURE 1.30 – Images TEP d’un patient reconstruites à différents moments après l’irradiation avec différents temps d’acquisition : dans la salle de traitement (in-room) et sur une machine diagnostique (offline). La courbe bleue présente la décroissance de l’activité des émetteurs β^+ après l’irradiation en fonction du temps. Une image de la distribution de dose planifiée est également disponible pour montrer la faible corrélation entre la cartographie de l’activité des images TEP et la distribution de dose. [171]

Le contrôle post-traitement du faisceau par TEP est une méthode non invasive qui a été très étudiée et permet d’avoir de premiers retours de l’expérience clinique [175, 176, 177]. Ces résultats indiquent que la TEP permet de détecter des variations anatomiques interfractions engendrant des erreurs sur la position du pic de Bragg. Concernant l’acquisition TEP avec un imageur embarqué (durée de 20 min) débutant dans la salle de traitement dans les premières minutes après l’irradiation, l’erreur sur le parcours des ions est de l’ordre de 5 mm. Cette méthode est notamment contestée, car l’incertitude est maximisée par les erreurs de fusion d’images TEP/CT. Concernant les acquisitions TEP sur une machine diagnostique couplée à un scanner, l’erreur sur le parcours des protons est de l’ordre de 2 mm. Notons que ces résultats sont issus de comparaisons avec des modélisations Monte-Carlo, pour des localisations intracrâniennes dont la reproductibilité de positionnement du patient est plus favorable [178, 179, 180, 181]. Bien que ces résultats soient encourageants, les principales limites de contrôle du faisceau en hadronthérapie par TEP sont la qualité de l’image, rencontrée avec la statistique limitée de comptage qui est de quelques ordres de grandeurs inférieures à ceux des radiotraceurs utilisés en imagerie diagnostique [75]; la fusion d’images notamment pour les localisations extra-crâniennes assujetties aux mouvements internes des organes [182]; enfin, la perte d’activité due aux processus physiques et physiologiques (notamment pour les acquisitions off-line) représente une des principales limites [182]. La littérature est assez fournie concernant le contrôle du faisceau par TEP dans le cadre de thérapies par faisceaux d’ions [183, 184, 185, 186, 171, 75, 182], cependant cette technique n’est pas spécialement développée pour les expériences de radiobiologie qui sont généralement de plus petits échantillons (puits de cellules) et dont le plateau médico-technique pour les irradiations pré-cliniques animales n’est pas aussi adapté (développement de scanner et de TEP pour le petit animal) que chez l’humain.

Contrôle par mesure des gamma prompts

Une méthode alternative au contrôle du faisceau par imagerie TEP s'appuie sur la mesure de rayons gamma prompts. Ces rayons gamma sont émis quasi instantanément (de l'ordre de la picoseconde) suite aux interactions inélastiques des projectiles incidents avec les noyaux des atomes du milieu [75, 74]. Pour préciser ces propos, les réactions nucléaires (au sens large) d'un ion incident sur un noyau provoquent l'excitation de ce dernier. La désexcitation des produits de réactions nucléaires s'effectue notamment par l'émission de rayons gamma dont les énergies sont caractéristiques des transitions entre les différents niveaux énergétiques du noyau. La production de rayons gamma s'effectue en cascade jusqu'au retour du noyau à son état fondamental. Historiquement, Stichebault et Jonger [75, 74] ont été les premiers à proposer l'utilisation des rayons gamma prompts pour le contrôle du parcours des faisceaux dans le cadre de l'hadronthérapie. Les rayons gamma prompts présentent une forte corrélation spatiale avec le parcours du faisceau. La preuve de concept a été montrée expérimentalement dans de premiers travaux [187, 188, 189] utilisant un détecteur collimaté et blindé pour la détection des rayons gamma émis par des faisceaux de protons dans une cuve à eau. D'autres travaux ont montré que le parcours d'ions carbone peut être mesuré en utilisant la détection de rayons gamma par temps de vol (**Time Of Flight (TOF)**) permettant de discriminer les rayons gamma prompts issus de la cible irradiée, du bruit généré par les neutrons [190, 191] et permet donc d'améliorer le rapport signal sur bruit. Ces premiers travaux encourageants ont créé une émulation dans la communauté scientifique afin de développer de nouvelles modalités de détection des rayons gamma prompts [75, 74].

La figure 1.31 présente le rendement en profondeur d'un faisceau de protons de 160 MeV pénétrant un cylindre d'eau. Les émissions secondaires issues des réactions nucléaires le long du parcours des protons sont indiquées. Ces résultats sont issus de simulations Monte-Carlo [74]. Plusieurs

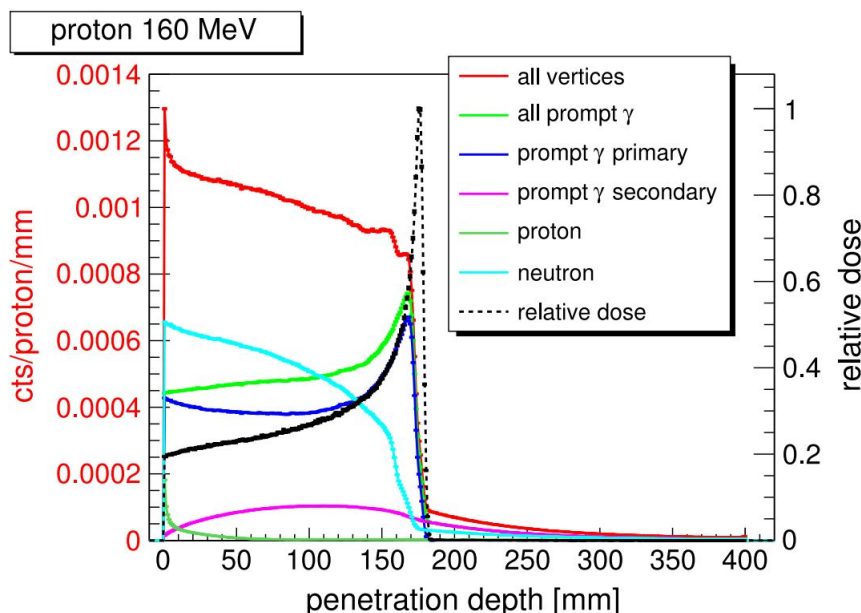


FIGURE 1.31 – Émissions secondaires (avec une énergie supérieure à 1 MeV) émises par un cylindre d'eau (15 cm de diamètre, 40 cm de long) irradié avec un faisceau de protons de 160 MeV. Ces résultats sont issus de simulation Monte-Carlo (GEANT4.10). [74]

observables concernant ces émissions secondaires peuvent être exploitées :

- **La position des rayons gamma prompts** : Les rendements en profondeur (figure 1.31) des émissions secondaires nucléaires montrent que les rayons gamma prompts sont de bons candidats au contrôle du parcours du faisceau dû à leur forte corrélation spatiale avec la dose relative. Il est intéressant de noter que la production de rayons gamma prompts primaires est maximisée au niveau de la position du pic de Bragg. Dès lors, le contrôle du parcours des protons dans le milieu est possible [192, 193].
- **La spectroscopie des rayons gamma prompts** : Verburg et al. [194] ont montré par la mesure de sections efficaces que le rendement de rayons gamma prompts émis par des noyaux de ^{12}C et ^{16}O augmente avec la diminution de l'énergie du faisceau. Les rayons gamma proviennent de plusieurs raies caractéristiques des noyaux excités créés par des réactions nucléaires dans le milieu. La section efficace d'excitation des différents noyaux dépend de l'énergie du faisceau. En s'appuyant sur ces propriétés, ces travaux proposent d'utiliser la spectroscopie gamma en vue de contrôler le parcours de protons dans un milieu [194, 195, 196]. Notons que la spectroscopie des gamma prompts est une voie pour identifier le milieu émettant le photon. En effet, selon la composition chimique du milieu, les rayons gamma produits ainsi que leur rendement peuvent différer [194].
- **Le temps de vol** : L'utilisation du temps de vol est également un outil permettant le contrôle du parcours des protons dans un milieu [74]. Cette méthode consiste à mesurer la différence de temps entre l'arrivée du proton dans le milieu et la détection des rayons gamma émis. Cet intervalle de temps varie en fonction du temps nécessaire aux protons pour parcourir le milieu et le temps nécessaire aux rayons gamma prompts pour interagir avec le détecteur [197]. Différents travaux ont montré la faisabilité de cette méthode en proposant différentes approches d'analyse des pics temporels de rayons gamma prompts mesurés [191, 198].

Les détecteurs associés à l'imagerie diagnostique de médecine nucléaire (TEP, caméra gamma) sont adaptés à la détection de photons d'énergie inférieure au MeV. Cependant, les rayons gamma prompts produits par un faisceau d'ions se situent dans une gamme d'énergie entre 1 MeV et 10 MeV [189]. C'est pourquoi de nombreux dispositifs de mesures des rayons gamma prompts ont été développés pour répondre à cette problématique [75, 74]. Parmi ces développements, différentes approches peuvent être identifiées, basées sur l'exploitation des observables précédemment évoquées [74]. Certains systèmes de détection utilisent des collimateurs composés de tungstène ou de plomb (à une ou plusieurs fentes) afin de localiser la position d'émission des rayons gamma prompts. L'ensemble détecteur/collimateur est généralement placé perpendiculairement à l'axe du faisceau afin de réaliser un profil 1D du parcours de ce dernier. Plusieurs méthodes permettent d'améliorer le rapport signal sur bruit tel que le temps de vol [199] ou une acquisition avec un collimateur fermé [200]. À la place d'utiliser une collimation mécanique, d'autres systèmes de détection comme les caméras Compton [201] utilisent la collimation électronique afin de reconstruire la position du lieu d'émission d'un rayon gamma. Ce type de caméra dispose de plusieurs couches de détecteurs dans lesquelles un rayon gamma va interagir successivement par effets Compton et photoélectriques. La position et l'énergie du photon sont enregistrées à chaque interaction dans le détecteur. En utilisant la physique de la diffusion Compton, il est ensuite possible de rétroprojeter le lieu d'émission du photon gamma dans le milieu [202]. Afin de réduire la taille des dispositifs de contrôle du faisceau, certains systèmes n'utilisent pas de collimation pour localiser le parcours du faisceau, mais s'appuient soit sur la spectroscopie des rayons gamma émis [194, 195], soit sur le temps de vol [191, 198] comme énoncé précédemment.

Un des facteurs limitant le contrôle de faisceau par imagerie TEP est la statistique de

comptage qui diminue fortement avec l'activité dans les minutes suivant l'irradiation. De plus, les photons de 511 keV sont davantage sensibles à l'atténuation du milieu que les rayons gamma d'énergie supérieure. Ainsi, la mesure de rayons gamma prompts peut être une alternative à cette problématique. Des comparaisons Monte-Carlo [189] ont montré, pour des faisceaux de protons, que le rendement de rayons gamma produit est 10 fois supérieur à la production d'émetteurs β^+ et que la transmission à travers le milieu de photons entre 2 MeV et 8 MeV est 4 à 5 fois supérieure à la transmission des photons de 511 keV. Pour fixer les idées, en tenant compte du débit de fluence de particules maximum émis lors d'une séance de traitement (10^8 protons/s - 10^6 ions carbone/s), le nombre de rayons gamma prompts émis dans les 4π de l'espace est de l'ordre de 10^7 (pour les protons) à 10^6 (ions carbone) pour un spot durant 10 ms (technique pencil beam scanning) [74]. Ces points présentent un avantage prometteur des gamma prompts vis-à-vis de l'acquisition TEP. Cependant, les prototypes des systèmes de mesures de rayons gamma présentent actuellement des performances limitées en matière d'efficacité de détection par rapport aux systèmes TEP. À titre d'exemple, l'efficacité de détection des systèmes de mesures de rayons gamma est de l'ordre de ($\epsilon < 10^{-3}$) alors que ceux des systèmes TEP est de l'ordre de $\epsilon = 10^{-2}$. Ainsi bien que l'imagerie TEP soit limitée par la forte diminution de l'activité juste après l'irradiation, et que la production et la transmission des rayons gamma prompts soient supérieures à celles des rayons gamma de 511 keV, la technologie des imageurs TEP dispose d'une meilleure sensibilité [74, 189] (lorsque l'acquisition de TEP est réalisée dans les 2 min après l'irradiation avec un système TEP disposant d'un anneau entier de détection). Un développement technologique des systèmes de mesures de rayons gamma prompts est donc nécessaire, mais ces derniers présentent un réel avantage pour le contrôle en ligne vis-à-vis de l'imagerie TEP : afin de réduire la diminution du signal observé, et d'améliorer la localisation du dépôt de dose en particulier pour des sites présentant des hétérogénéités [189].

L'incertitude sur le contrôle du parcours d'un faisceau d'ions est de l'ordre du millimètre [194, 203]. Cet ordre de grandeur est du même ordre que l'incertitude obtenue avec l'imagerie TEP pour un nombre de protons incidents de l'ordre de 10^8 protons. Pour autant, pour des petites tumeurs, la détection des rayons gamma prompts semble plus adaptée pour le contrôle du parcours du faisceau avec davantage de précision notamment en raison de la chute du signal sur le profil 1D qui est plus proche de la position du pic de Bragg par rapport à la chute de l'activité des émetteurs β^+ .

1.4.4 Méthodes non invasives alternatives et Conclusion

Les méthodes non invasives de contrôle du faisceau telles que l'imagerie TEP ou la détection de rayons gamma prompts permettent de contrôler le parcours du faisceau de traitement dans le cadre de l'hadronthérapie. Ces méthodes présentent l'avantage d'être une mesure directe du milieu irradié en disposant d'une corrélation spatiale (plus ou moins significative) avec le parcours du faisceau. Des mesures complétées par des simulations ont démontré la faisabilité de ces méthodes pour la localisation du pic de Bragg avec une incertitude spatiale de l'ordre du millimètre. Pour autant, la quantification du dépôt de dose reste un enjeu.

Des méthodes alternatives et complémentaires de ces dernières existent. Nous pouvons souligner l'utilisation de la lumière émise du milieu qui a été largement étudiée par la littérature dans le cadre du contrôle qualité de faisceaux en hadronthérapie [204]. Cette méthode utilise principalement des scintillateurs plastiques pour localiser le pic de Bragg [205, 206]. De plus, la relation entre le signal lumineux et la perte d'énergie du faisceau dans les scintillateurs plastiques a pu être établi [207, 208]. Nous reviendrons plus en détail sur cette méthode dans le chapitre 4.

Une méthode innovante utilisant le rayonnement de freinage du milieu irradié est actuellement à l'étude [209, 210, 211]. Les travaux sur le sujet proviennent uniquement d'une équipe japonaise, et cherchent en particulier à localiser le pic de Bragg via différentes méthodes basées sur la détection du *Secondary Electron Bremsstrahlung* (SEB) [209, 212]. Pour ce faire, cette équipe a notamment développé une caméra à rayons X [213] afin d'imager un faisceau d'ions cliniques dans des milieux homogènes et hétérogènes [210, 214, 215]. Ces travaux ont pu mettre en évidence la corrélation entre le signal RX mesuré et la position du pic de Bragg. Ces résultats sont le fruit de mesures expérimentales couplées à des modélisations Monte-Carlo. Cependant, cette méthode est limitée par sa résolution spatiale (erreur sur la position du pic de Bragg de l'ordre de quelques millimètres). C'est pourquoi l'utilisation de l'intelligence artificielle a été étudiée par cette équipe pour prédire des images de faisceaux d'ions à partir de simulation Monte-Carlo en vue d'améliorer la précision sur la détermination du pic de Bragg [211, 216]. Les études concernant le Bremsstrahlung ont été pour l'instant uniquement étudiées sur des fantômes et aucune application sur des patients n'existe à l'heure actuelle. De plus, le lien entre le signal RX mesuré et la dose délivrée n'est pas établi.

Outre le contrôle du faisceau dans le patient, il est pertinent de développer des méthodes non invasives pour des plateformes pré-clinique ou d'irradiation d'échantillon biologique. L'enjeu étant de pouvoir garantir la délivrance de la dose aux échantillons biologiques dans le souci d'acquérir des données expérimentales servant à implémenter les modèles radiobiologiques. Dans ce cadre, le cyclotron ARRONAX dispose d'une plateforme d'irradiation dédiée aux expériences de radiobiologie [8]. De par la taille réduite des échantillons biologiques rencontrés (puits de cellules et petit animal) vis-à-vis d'un patient, les méthodes utilisant la lumière et le rayonnement de freinage des ions émis par le milieu semblent être de bons candidats au contrôle du faisceau en ligne. En effet, la méthode lumière peut permettre de contrôler la position du pic de Bragg avec une résolution spatiale suffisamment adaptée (inframillimétrique) aux énergies des faisceaux d'ARRONAX (< 70 MeV) dont la dispersion longitudinale est moindre que les faisceaux cliniques. La méthode avec rayonnement de freinage quant à elle représente une bonne alternative à la méthode lumière pour les milieux opaques et hétérogènes (petit animal) afin d'assurer un suivi du faisceau dans le milieu.

Le prochain chapitre va présenter la plateforme d'ARRONAX en décrivant les travaux déjà réalisés afin de justifier la pertinence de la mise en place de méthodes non invasives de contrôle du faisceau et de la dose, s'inscrivant dans la continuité du développement de cette plateforme.

CHAPITRE 2

LA PLATEFORME DE RADIOBIOLOGIE D'ARRONAX

2.1 ARRONAX : le cyclotron nantais

2.1.1 Présentation

L'Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et en Oncologie à Nantes Atlantique X (ARRONAX) est un accélérateur circulaire de particules, situé à Saint-Herblain et inauguré en 2008, dont la mise en service est effective depuis 2011 [217]. La photographie du cyclotron est présentée en figure 2.1.

ARRONAX est un cyclotron isochrone (Cyclone 70, IBA) dont la particularité est de pouvoir accélérer de multiples particules (ions négatifs : H^- , D^- , ions positifs : HH^+ et He^{++}) à hautes énergies (17 - 70 MeV pour les protons) et à haute intensité ($2 \times 375 \mu A$ pour les protons et $35 \mu A$ pour les particules alpha). Ses principales activités concernent la recherche et le développement sur la production de radionucléides pour la médecine nucléaire, la chimie et la radiopharmacie, l'expérimentation pré-clinique et la recherche clinique, et enfin l'étude de la matière inerte et vivante sous irradiation. Les différents travaux menés à ARRONAX ont des applications pour l'imagerie diagnostique (médecine nucléaire, cardiologie), la radiothérapie interne vectorisée, la radiolyse, l'analyse non destructive de matériaux, la radiobiologie et la dosimétrie [9].

L'exploitant du cyclotron est le Groupement d'Intérêt Public ARRONAX (GIP ARRONAX) composé de différents acteurs tels que le ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur, la Région Pays de Loire, le CNRS, l'INSERM, l'Université de Nantes, l'IMT Atlantique, le CHU de Nantes et l'Institut de Cancérologie de l'Ouest. Ses principales missions sont [218] :

- l'exploitation du cyclotron
- L'accueil de chercheurs dans les domaines de la physique nucléaire appliquée, la médecine nucléaire et la radiochimie
- L'exécution de travaux de recherches pour la valorisation de l'installation
- L'exécution de prestation de service auprès des établissements hospitaliers, de recherches ou d'industriels
- La formation liée à l'utilisation de la machine ou de son environnement



FIGURE 2.1 – Photographie du cyclotron ARRONAX.

Comme indiqué sur la figure 2.2, le cyclotron dispose de 8 lignes de faisceaux desservant 6 casemates. La casemate AX est dédiée à la recherche et sera davantage détaillée dans les prochains paragraphes.

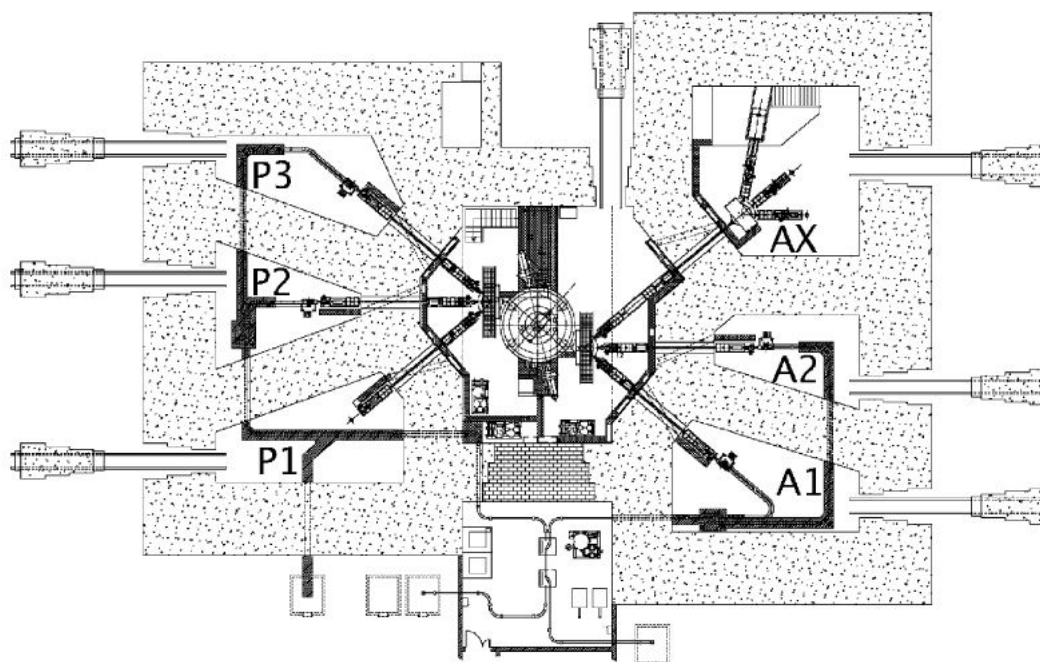


FIGURE 2.2 – Plan du cyclotron ARRONAX [9].

2.1.2 Principe de fonctionnement d'un cyclotron

Un cyclotron est composé de différents éléments, comme indiqué sur le schéma de principe de la figure 2.3 :

- Une source d'ions, sous forme gazeuse, est placée au centre du cyclotron (H^- , D^- et He^{++} pour ARRONAX).
- Un système **RadioFréquence (RF)**, composé d'électrodes appelées "Dee" reliées à un générateur d'onde radiofréquence, permet d'obtenir une tension alternative ($f = 30,45$ MHz pour ARRONAX).
- Des aimants, situés au-dessus et en dessous des Dees, créent un champ magnétique intense dont le rôle est d'incurver la trajectoire des particules chargées lorsque celles-ci sont à l'intérieur des Dees.

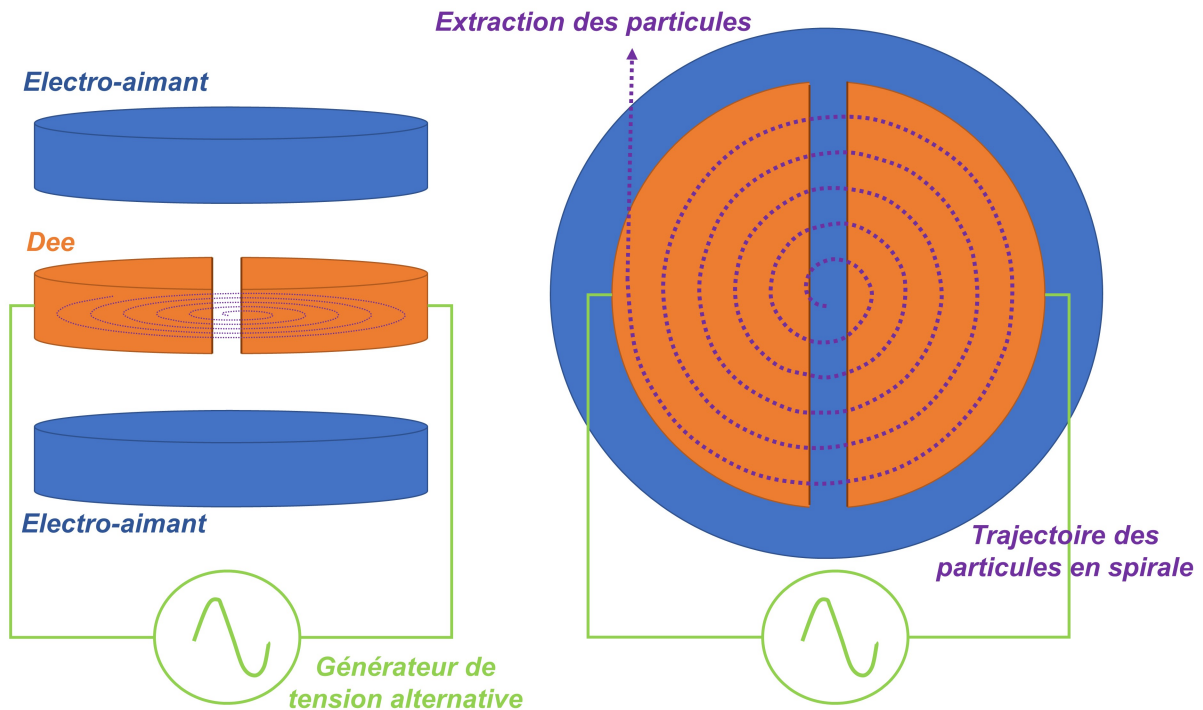


FIGURE 2.3 – Schéma du principe de fonctionnement d'un cyclotron [76].

Le potentiel dans la région des Dees est nul, alors que celui à l'intérieur des Dees peut-être positif ou négatif suivant la tension alternative. Entre les Dees les particules sont soumises au champ électrique alors qu'à l'intérieur des Dees les particules sont soumises au champ magnétique [76]. Les particules sont donc accélérées dans les gaps entre les Dees par le champ électrique accélérateur. Ces dernières subissent deux accélérations successives en passant par ces gaps, car ARRONAX dispose de 2 Dees donc 2 gaps accélérateurs. La trajectoire des particules est incurvée lorsque celles-ci se situent à l'intérieur des Dees (champ magnétique). Sous l'effet du champ magnétique, les particules vont donc pouvoir repasser par les gaps accélérateurs. La trajectoire des particules va décrire une spirale dont le rayon de courbure augmente avec l'énergie des particules accélérées.

Au-delà de 20 MeV l'effet relativiste des particules est à prendre en compte. Ainsi pour que le champ électrique continue à être accélérateur entre les Dees, il faut que la fréquence f de l'onde

RF soit un multiple (harmonique) de la fréquence de rotation (équation 2.1).

$$f = \frac{|q|B}{2\pi m} \quad (2.1)$$

Où q , m , et B sont respectivement la charge électrique de l'ion, la masse de l'ion, et le champ magnétique du cyclotron. ARRONAX est un cyclotron isochrone, c'est-à-dire que le champ magnétique \vec{B} varie spatialement en fonction du rayon de courbure de la trajectoire des particules. Cependant, il n'y a pas de variation temporelle de \vec{B} (champ magnétique fixe). Ces propriétés permettent de maintenir la fréquence f constante et donc d'accélérer plusieurs "paquets" de particules simultanément. Pour ARRONAX la fréquence est de $f = 30.45 \text{ MHz}$, permettant d'accélérer un paquet de particules toutes les 32,84 ns. La largeur du paquet est de 4 ns.

Le système d'extraction des particules diffère selon les particules. Pour les ions négatifs tels que H^- et D^- , une feuille de carbone (stripper ou éplucheur) permet d'arracher les électrons excédentaires. Une modification de la charge des ions s'effectue, ayant pour conséquence une modification de sens de la force du champ magnétique s'exerçant sur les particules. Ainsi ces dernières changent de trajectoire et sont extraites du cyclotron. Pour les ions positifs (He^{++}), un déflecteur électrostatique permet d'extraire ceux-ci du cyclotron. Les particules sont ensuite guidées par la ligne de faisceau (sous un vide poussé de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-5} mbar) par des quadripôles focalisant leurs trajectoires [219].

2.1.3 Les faisceaux délivrés par ARRONAX

Les caractéristiques des faisceaux délivrés par ARRONAX sont répertoriées dans le tableau 2.1.

Ion accéléré	Particule délivrée	Énergie (MeV)	Intensité maximale (μA)
H^-	proton	30 à 70	375
D^-	deuton	15 à 34	50
HH^+	proton	34	50
He^{++}	alpha (α)	68	70

TABLEAU 2.1 – Caractéristiques des faisceaux utilisés au cyclotron ARRONAX.

ARRONAX permet de délivrer de multiples particules dont les protons et les alpha qui sont des particules de choix pour l'hadronthérapie. De plus, l'énergie maximale disponible (70 MeV pour les protons et 68 MeV pour les alpha) permet d'approcher certaines énergies utilisées cliniquement dans les centres d'hadronthérapie (les traitements oculaires utilisent des faisceaux de protons aux alentours de 70 MeV [4]). Ces conditions favorables font d'ARRONAX un instrument privilégié pour l'acquisition de données expérimentales en radiobiologie, justifiant le développement d'une plateforme d'irradiation.

2.1.4 La casemate AX

Comme évoqué précédemment, la casemate AX est réservée aux activités de recherche du cyclotron ARRONAX. La ligne de faisceau est divisée en trois sorties de faisceau. Chacune d'entre elles est dédiée à des études spécifiques.

- AX3 : Étude des voies de production de radio-isotope, analyse non destructive de la matière inerte, développement de méthodes de contrôle du faisceau, dosimétrie et radiobiologie
- AX4 : Radiochimie et radiolyse de l'eau
- AX5 : Radiobiologie. Cette ligne a la particularité de dévier les ions afin d'obtenir un faisceau vertical, alors que AX3 et AX4 proposent des faisceaux horizontaux.

Les intensités des faisceaux utilisés dans l'ensemble des expériences menées vont de quelques pA à 1-2 μ A. Les dimensions transverses moyennes sont de l'ordre de 5 mm à 1 cm. Les lignes AX3, AX4 et AX5 ont chacune une fenêtre de sortie en Kapton assurant l'interface entre la ligne de faisceau, où les ions se propagent dans le vide, et l'air de la casemate.

Une cage de Faraday est disponible dans la casemate et permet d'effectuer une mesure précise de l'intensité du faisceau. Enfin, une salle d'acquisition est attenante à la casemate AX.

2.2 La plateforme d'irradiation

La figure 2.4 présente une photographie d'une des configurations de la plateforme d'irradiation d'échantillons biologiques sur la ligne AX3 de ARRONAX. Le dispositif expérimental comporte différents éléments, modulables selon le type d'irradiation (faisceau monoénergétique, SOBP) et l'expérience souhaitée. La figure 2.4 propose donc un exemple de montage expérimental, réalisé pour l'irradiation de cellules au pic de Bragg étalé (SOBP) avec des particules alpha (expérience sur laquelle nous reviendrons plus en détail dans la suite de ce manuscrit). Cette photographie illustre

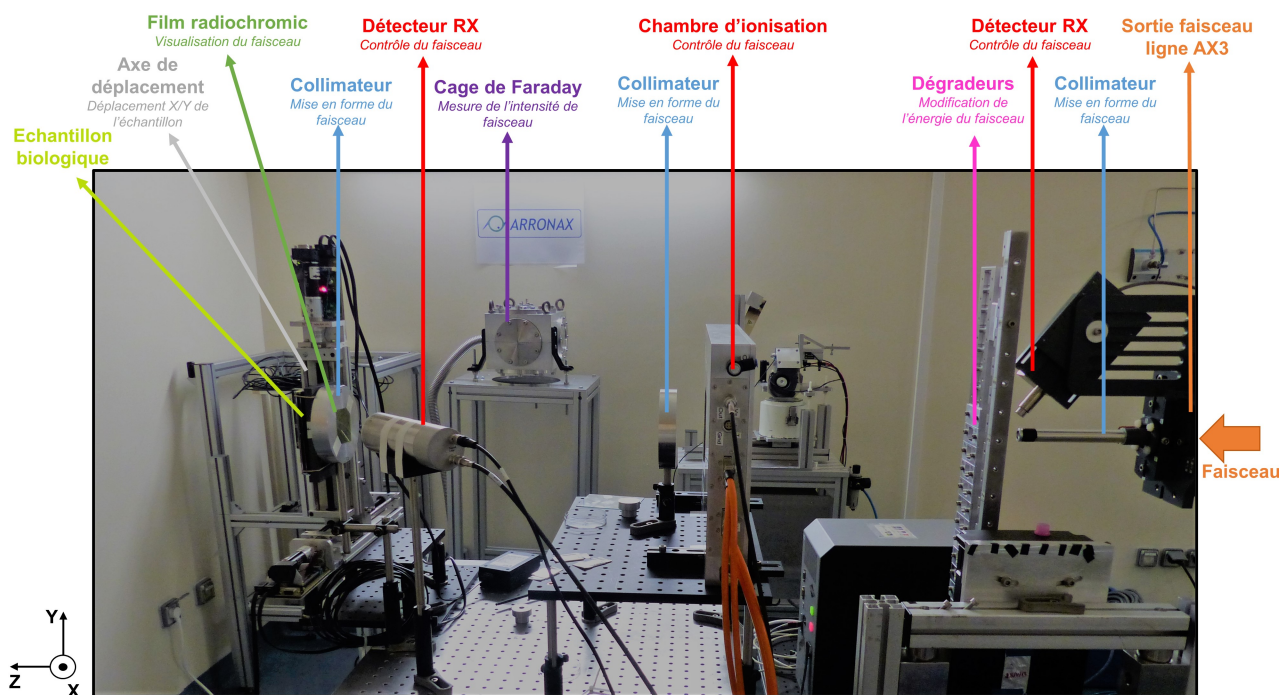


FIGURE 2.4 – Photographie d'une configuration de la plateforme d'irradiation d'échantillons biologiques à ARRONAX.

un grand nombre d'éléments utilisés lors de nos expériences. Les paragraphes suivants explicitent le rôle de chacun de ces éléments dans la construction d'un dispositif expérimental sur la plateforme d'irradiation.

2.2.1 Réglages et mise en forme du faisceau

Alignement et collimation du faisceau

Le réglage du faisceau est la première étape avant l'installation du dispositif expérimental. Des feuilles d'alumine (Al_2O_3) sont utilisées afin de contrôler les dimensions et l'alignement du faisceau. Pour ce faire, les feuilles d'alumine sont positionnées en sortie et à distance (environ 70 cm) de la fenêtre d'extraction de la ligne AX3. Par fluorescence de l'alumine sous l'effet de l'irradiation, le faisceau est visible. Un retour vidéo de ces images en salle de commande permet d'effectuer le réglage de l'alignement du faisceau via les quadripôles de la ligne acheminant les particules. La figure 2.5 illustre ces propos en présentant les alumines mises en place en sortie de ligne AX3.

L'alignement du faisceau étant effectué, le dispositif expérimental peut être installé dans la casemate AX. Outre les échantillons à irradier ainsi que les détecteurs de contrôle du faisceau, des collimateurs doivent être installés afin de mettre en forme le faisceau. Ceux-ci sont placés en sortie de faisceau, en amont de l'échantillon à irradier et/ou après tout objet du dispositif expérimental engendrant une dispersion latérale importante du faisceau. Comme indiqué par la figure 2.6, l'alignement des collimateurs (ainsi que tout élément du dispositif) avec la sortie de faisceau est ajusté à l'aide

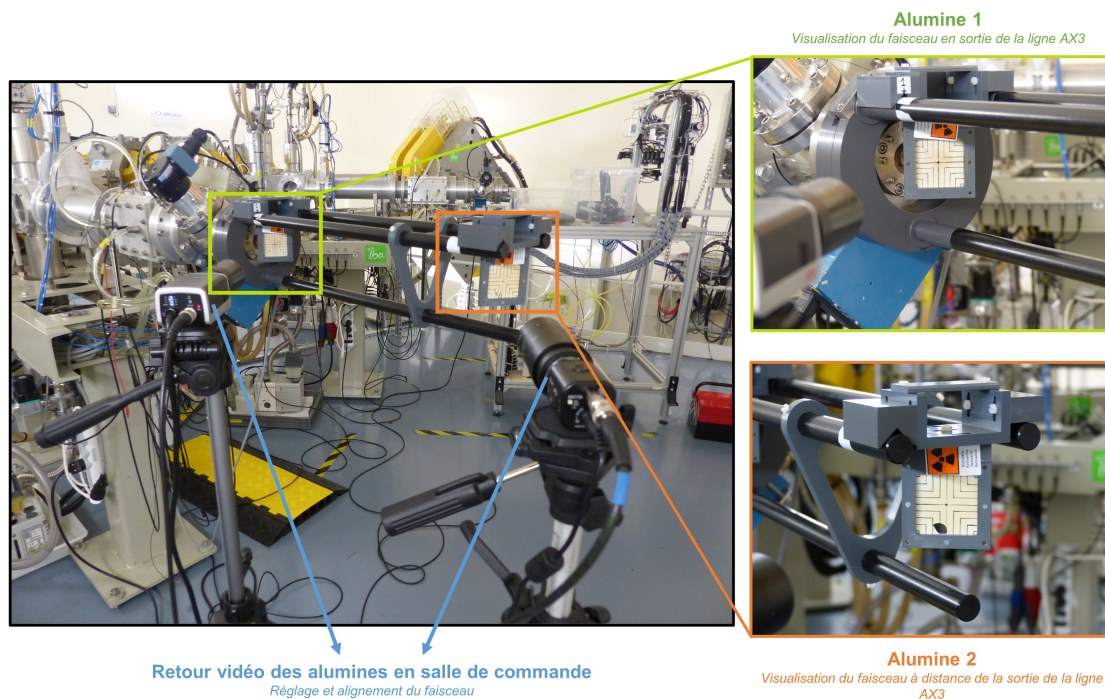


FIGURE 2.5 – Photographie des alumines positionnées en sortie de la ligne AX3 et à distance de la sortie de la ligne pour visualiser le faisceau en salle de commande afin d'effectuer le réglage de l'alignement du faisceau.

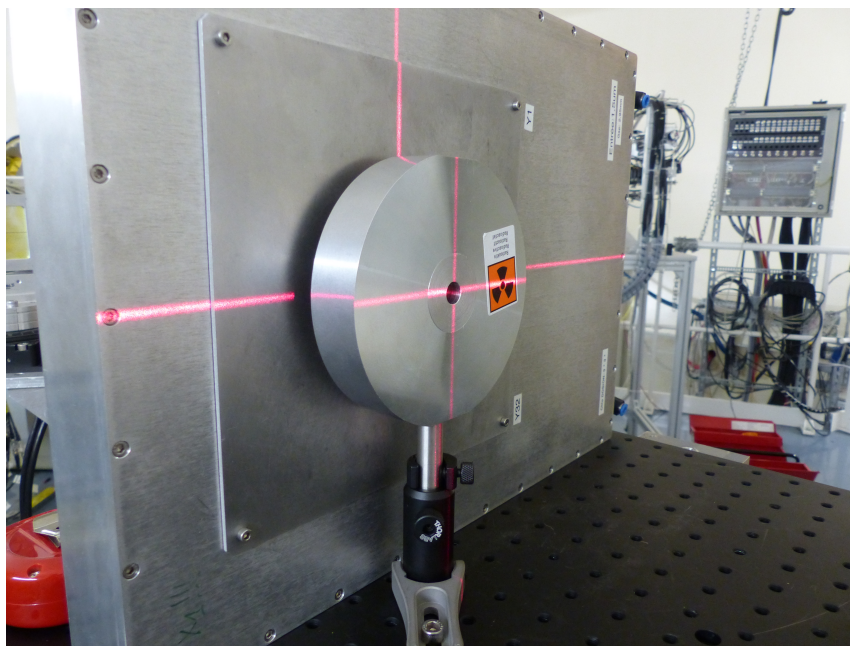


FIGURE 2.6 – Photographie d'un collimateur de 0,7 cm de diamètre positionné dans le dispositif expérimental à l'aide d'un laser pour contrôler l'alignement du collimateur avec la sortie de faisceau.

d'un laser. L'objectif étant d'obtenir un faisceau homogène en sortie de collimateur en conservant la partie centrale du faisceau.

L'alignement et la forme du faisceau définitive pour l'irradiation sont contrôlés à l'aide de films radiochromiques.

Films radiochromiques

Les films radiochromiques EBT3 et HDv2 sont des détecteurs dédiés à la mesure de dose délivrée par des faisceaux de photons, électrons et ions. Ces films radiochromiques sont composés d'une couche active de 28 μm d'épaisseur entourée de couches de polyester (125 μm) pour les EBT3 ; et de 12 μm d'épaisseur pour les HDv2 déposées en surface d'un substrat en polyester (97 μm) [220, 160]. La couche active dispose d'un monomère ("yellow marker") se polymérisant sous l'effet de l'irradiation, ayant pour conséquence le noircissement du film. Concrètement, le film passe d'une couleur jaune à une couleur bleue sur la région irradiée et l'intensité du noircissement est fonction de la dose de radiation reçue par le film. Après avoir été exposé, le film peut être numérisé afin de déterminer la dose reçue par celui-ci. Notons que l'analyse du film comporte différentes étapes : numérisation, mesures des valeurs pixels pour les trois canaux de couleurs (rouge, bleu, vert), détermination de la dose selon l'une des méthodes préconisées (simple canal, doubles canaux ou triples canaux).

Le polymère bleu obtenu sous l'effet de l'irradiation a une absorption optique maximum pour une longueur d'onde de 633 nm et 670 nm respectivement pour les films EBT3 et HDv2. Ainsi la réponse optique du film lors de la numérisation est optimale pour le canal rouge. La réponse du film concernant les canaux vert et bleu est davantage stable en fonction de la longueur d'onde. Ainsi pour déterminer la dose de radiation, plusieurs options sont possibles [221] :

- Simple canal : Le signal du canal rouge est récupéré et la dose est calculée selon la densité

optique mesurée via ce canal.

- Doubles canaux : Les signaux des canaux rouge et bleu sont mesurés. Le canal rouge pour la réponse optimale du film. Le canal bleu, dont la réponse est la plus stable en fonction de la longueur d'onde, permet de corriger de l'uniformité du film. La relation entre la densité optique des deux canaux et la dose est polynomiale.
- Triples canaux : L'intérêt de cette méthode est de pouvoir corriger de la non-uniformité du scanner et du film. Pour ce faire, les signaux des canaux rouge, bleu et vert sont mesurés, afin de réaliser une courbe d'étalonnage de la dose en fonction de chacun de ces canaux. L'incertitude sur la mesure de dose est ensuite minimisée par régression des moindres carrés. En d'autres termes, cette minimisation va permettre de sélectionner la réponse d'un des canaux (bleu ou vert) pour corriger des incertitudes selon chaque valeur de dose. L'incertitude au point de dose considéré est donc la distance minimale séparant la réponse des canaux bleu/rouge ou vert/rouge.

Quelques caractéristiques techniques des films EBT3 et HDv2 sont répertoriées dans le tableau 2.2.

	EBT3	HDv2
Gamme de doses	0,1 à 20 Gy	10 à 1000 Gy
Dépendance au débit de dose	< 5 % entre 0,034 et 3,4 Gy/min	< 5 % entre 0,034 et 3,4 Gy/min
Résolution spatiale	25 μm	5 μm
Incertainitude sur l'uniformité	< 3 % (valeur moyenne de la sensibilité de réponse)	< 3 % (valeur moyenne de la sensibilité de réponse)

TABLEAU 2.2 – Caractéristiques techniques des films gafchromic EBT3 et HDv2 [160, 222].

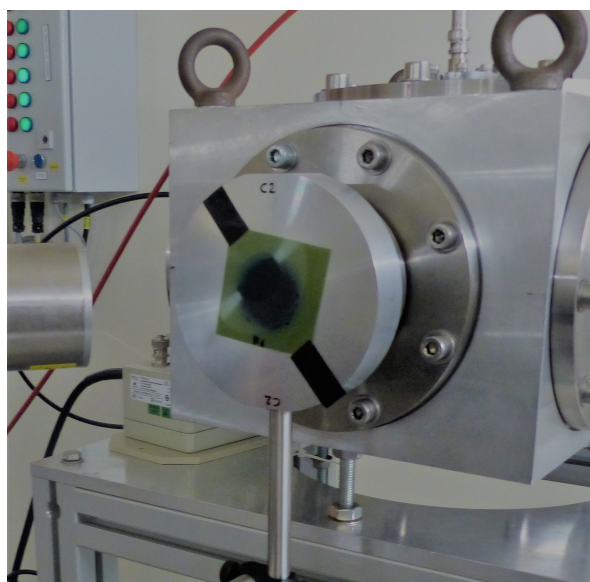


FIGURE 2.7 – Photographie d'un film radiochromique EBT3 à l'entrée d'un collimateur en amont d'une cage de Faraday pour vérifier la forme et l'alignement du faisceau. La tache faisceau est visible par le noircissement du film irradié.

Dans le cadre des travaux présentés, les films gafchromic EBT3 ont été utilisés pour visualiser

le faisceau à une position donnée du dispositif expérimental (figure 2.7). C'est-à-dire à l'entrée des collimateurs et à l'entrée du milieu irradié. L'objectif étant de vérifier l'alignement et la forme du faisceau une fois que l'ensemble du dispositif est installé avant de démarrer les mesures. De par leur conception (faible épaisseur et couche active en surface), les films HDv2 ont permis de caractériser l'étalement du pic du Bragg d'un faisceau d'alpha, dans le cadre du développement de la plateforme d'irradiation de cellules.

2.2.2 Mesure de l'intensité de faisceau

Comme mentionné dans le paragraphe 1.4.2, le contrôle de la dose déposée peut-être effectué par une mesure de la fluence particulaire (équation 1.39), directement liée au nombre de particules incidentes N_p délivrées. La mesure de N_p est liée à la charge mesurée Q par un détecteur (cage de Faraday ou chambre d'ionisation) en connaissant le numéro atomique Z de l'ion incident (équation 2.2).

$$N_p = \frac{Q}{Ze} \quad (2.2)$$

Où e est la charge électrique élémentaire (1.610^{-19} C). La plateforme d'irradiation dispose de plusieurs détecteurs pour effectuer cette mesure.

Cage de Faraday

La cage de Faraday est une enceinte dans laquelle la pression est un vide primaire de 10^{-3} mbar. Les ions incidents entrent dans la cage via une fenêtre d'entrée en Kapton, de 3 cm de diamètre et 75 μm d'épaisseur, qui assure l'interface entre le milieu extérieur et l'enceinte. Un bloc de cuivre situé à l'intérieur de la cage fait office d'arrêt de faisceau. Afin de comptabiliser l'ensemble des charges, un anneau de garde mis sous une tension de -10^3 V permet de repousser les électrons émis en surface du bloc de cuivre vers ce dernier. Un électromètre PTW (Multidos T10004), relié au bloc de cuivre, assure la mesure du nombre de charges. La résolution de l'électromètre est de 0,5 pA et l'incertitude sur la mesure est de 1 pA tenant compte des incertitudes liées à la lecture et au courant de fuite.

Notons que la cage de Faraday permet une mesure de haute précision du nombre de particules incidentes du faisceau primaire. En d'autres termes, le faisceau collimaté ne doit pas interagir avec un élément du dispositif expérimental qui engendrerait une dispersion latérale du faisceau trop importante. En effet, si les dimensions du faisceau sont trop importantes vis-à-vis du diamètre de la fenêtre d'entrée de la cage, seulement une partie des particules incidentes sont collectées. Si tel est le cas, la cage de Faraday permet d'étalonner d'autres détecteurs (détecteur à rayons X, chambre d'ionisation, etc.) placés en amont dans le dispositif expérimental et assurant la mesure du nombre de particules. Pour illustrer ces propos, la figure 2.7 montre la cage de Faraday installée en bout de ligne expérimentale pour la mesure du nombre de particules. Le film radiochromique montre la dispersion latérale du faisceau nécessitant l'utilisation d'un collimateur à l'entrée de la cage de Faraday.

Chambre d'ionisation

Chambre d'ionisation plate : Cette chambre d'ionisation est composée d'une anode et d'une cathode constituées de polymère métallisé en or. L'épaisseur équivalente d'eau de la chambre

d'ionisation est de $100 \mu\text{m}$ [8]. Elle comporte 5 secteurs dont 4 d'entre eux sont disposés symétriquement autour d'un secteur central [8]. La répartition du signal sur chacun des secteurs donne des informations concernant l'alignement du faisceau. Dans le cadre de nos travaux, cette chambre d'ionisation a été utilisée pour contrôler le nombre de particules incidentes délivrées par le cyclotron. Un étalonnage préalable est nécessaire avec la cage de Faraday. Pour ce faire, on place la chambre d'ionisation à la position souhaitée dans le dispositif expérimental ainsi que la cage de Faraday en bout de ligne (faisant office d'arrêt de faisceau). L'épaisseur de la chambre d'ionisation est suffisamment faible pour ne pas induire une dispersion latérale trop importante du faisceau et donc garantir la collection de l'ensemble des particules par la cage de Faraday. Pour différentes intensités de faisceau (entre 10 et 200 pA), les charges mesurées par la chambre d'ionisation et la cage de Faraday sont relevées. À noter que le temps d'intégration est de 30 secondes, et que l'étalonnage s'effectue pour une gamme d'intensité de faisceau afin d'avoir une bonne précision sur l'intensité de faisceau utilisée lors de l'expérience (de l'ordre de la dizaine de pA). La relation entre la chambre d'ionisation et l'intensité de faisceau est linéaire. L'étalonnage permet de déterminer le facteur d'amplification de la chambre d'ionisation qui est autour de 50 (54,7 pour le cas présenté en figure 2.8). La calibration est effectuée avant et après chaque expérience, afin de s'assurer de la stabilité du signal de la chambre vis-à-vis des variations des conditions expérimentales (température et pression de la casemate, etc.).

L'incertitude sur la mesure de la cage de Faraday est de l'ordre de 0.5 % et l'incertitude de la chambre d'ionisation avec l'électromètre associé est de 1.5 %.

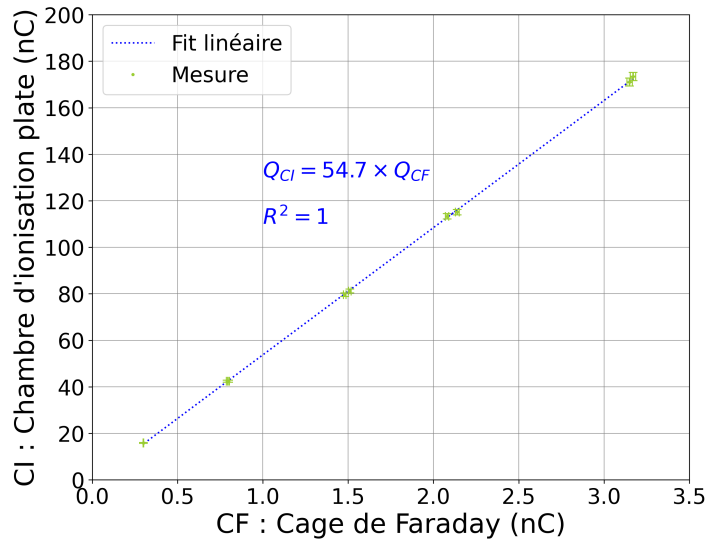


FIGURE 2.8 – Courbe d'étalonnage de la chambre d'ionisation plate avec la cage de Faraday pour différentes intensités de faisceau (de 10 à 200 pA). Le faisceau utilisé est composé de protons de 68 MeV.

DOSION : DOSION est un détecteur composé de deux chambres d'ionisation pixelisées (séparée d'un gap d'air de 5 mm d'épaisseur) mesurant la position et la taille du faisceau selon les axes vertical et horizontal. Chacune des chambres comprend 32 pistes : 2 pistes de 15 mm de large placées aux extrémités et 30 pistes de 3 mm de large placées au centre de l'électrode [223]. L'ensemble des pistes permet de mesurer la fluence particulaire pour le contrôle de la dose tandis que les 30 pistes centrales mesurent la localisation et la forme du faisceau pour une taille de champ maximum de $9 \times 9 \text{ cm}^2$ [223]. L'épaisseur équivalente d'eau de l'ensemble de DOSION est de $80 \mu\text{m}$ [8]. Lors des

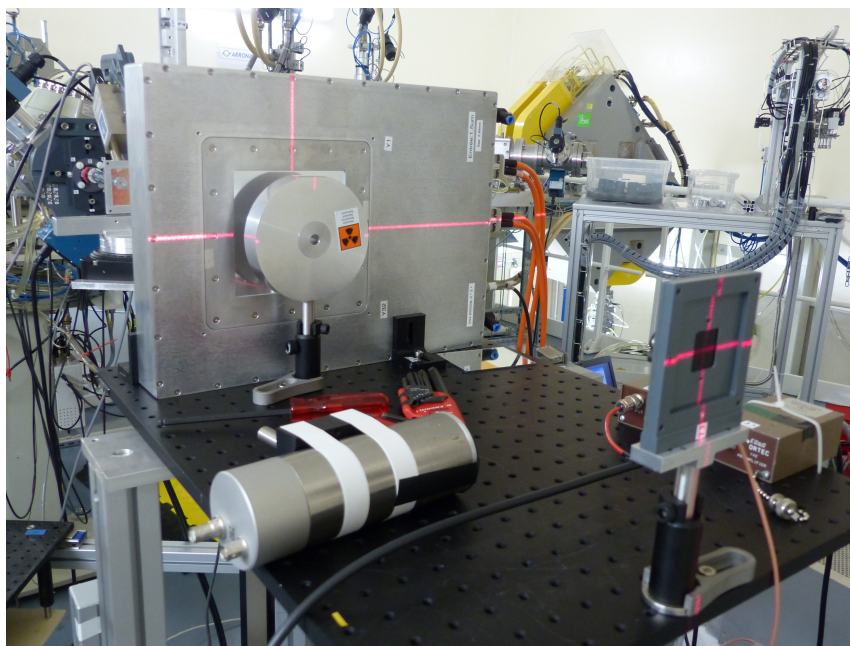


FIGURE 2.9 – Photographie de DOSION placé dans le dispositif expérimental en amont d'un collimateur afin de contrôler la forme et la taille du faisceau d'irradiation d'échantillons biologiques.

irradiations d'échantillons biologiques, ce détecteur est utilisé pour contrôler en temps réel la forme et la taille du faisceau dans le dispositif expérimental. Ainsi aucun étalonnage n'a été réalisé avec la cage de Faraday puisque le contrôle du nombre de particules incidentes n'était pas assuré par DOSION. La figure 2.9 présente une photographie de DOSION placé dans le dispositif expérimental.

Les chambres d'ionisation sont des outils pour le contrôle du faisceau. Bien que l'épaisseur équivalente en eau de ces deux détecteurs soit faible ($< 100 \mu\text{m}$) ne perturbant pas le faisceau pour de hautes énergies ($> 20 \text{ MeV}$), les chambres d'ionisation restent interceptives quant au faisceau et n'apportent pas une information provenant directement du milieu irradié. Aussi, dans le cadre du développement de méthodes non-invasives du contrôle du faisceau, la plateforme d'ARRONAX dispose également de détecteurs pouvant mesurer les particules secondaires émises par le milieu sous l'effet de l'irradiation.

2.2.3 Mesure des particules émises par le milieu

Le détecteur silicium à rayon X : X-PIPS

Le détecteur X-PIPS [224] est un détecteur de type *Silicon Drift Detector (SDD)* qui est un semiconducteur permettant la détection de rayons X. Il est composé d'un boîtier de $100 \text{ mm} \times 50 \text{ mm} \times 33 \text{ mm}$ jointif à un "finger" de 17,8 mm de longueur comme observé sur la figure 2.10. Le "finger" dispose d'une fenêtre d'entrée en béryllium de $12,5 \mu\text{m}$ d'épaisseur par laquelle les photons X passent avant d'interagir avec le cristal de silicium dont les caractéristiques sont mentionnées via le tableau 2.3. Le boîtier englobe la connectique pour la haute tension, un préamplificateur, ainsi qu'un système de régulation de température par effet Peltier afin de garantir la stabilité de détection des RX malgré des variations de température dans la casemate expérimentale. Ce système permet

notamment d'utiliser le détecteur X-PIPS sans mécanisme additionnel de régulation en température, facilitant son utilisation. Également, son design compact permet de réduire la distance cible-détecteur afin de minimiser l'atténuation des rayons X par l'air favorisant la détection de photons de faibles énergies.

Surface active du silicium	30 mm ²
Épaisseur du silicium	0,5 mm
Gamme d'énergie	1 - 30 keV

TABLEAU 2.3 – Caractéristiques du cristal silicium de X-PIPS [224]

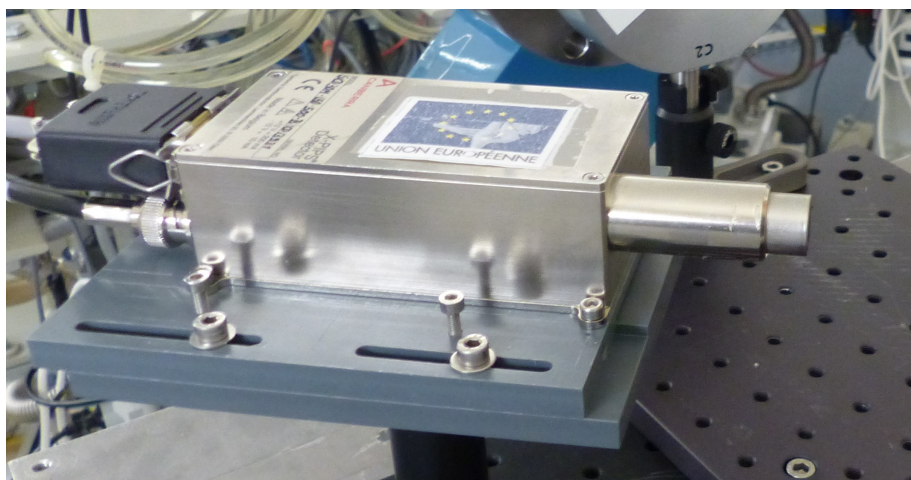


FIGURE 2.10 – Photographie du détecteur à rayon X de type "Silicon Drift Detector" X-PIPS.

Efficacité de détection et étalonnage en énergie de X-PIPS

Comme le montre la figure 2.11, qui présente l'efficacité de détection normalisée de X-PIPS sans tenir compte de l'atténuation de l'air, X-PIPS est sensible aux rayons X d'énergies comprises dans une gamme entre 1 keV et 30 keV. L'efficacité de détection est optimale entre 2 keV et 14 keV. La courbe d'efficacité de détection est obtenue à partir des caractéristiques du détecteur (tableau 2.3) et en se basant sur le modèle de Nelson-Blachman [225]. Ce dernier a été vérifié expérimentalement à l'aide de sources radioactives de $^{55}_{26}Fe$ et $^{109}_{48}Cd$ comme indiqué dans la figure 2.12. Cette dernière montre également l'influence de la distance source-détecteur (15,9 cm dans notre exemple) sur l'efficacité de détection des rayons X de faibles énergies de par leur atténuation dans l'air. Plus le détecteur est proche du milieu irradié moins les rayons (de faibles énergies) sont atténués et plus le nombre de rayons X détectés est maximisé.

Le détecteur X-PIPS est associé à une électronique comprenant un analyseur multicanal (MCA) de 8192 canaux permettant d'acquérir les spectres en énergie des rayons X. Afin d'ajuster la résolution en énergie du détecteur, la gamme d'énergie de rayons X détectés peut être réglée (gain). Les mesures présentées dans les prochains chapitres, réalisées avec X-PIPS, ont toutes été effectuées avec un gain identique. Ainsi l'étalonnage en énergie fut conservé pour l'ensemble des données.

La caractérisation de l'étalonnage en énergie du détecteur X-PIPS, a été menée conjointement avec M. Quentin Mouchard, doctorant dans l'équipe PRISMA, dans le cadre de ses travaux de thèse. Pour ce faire, différentes cibles de 10 μm d'épaisseur ont été irradiées avec des protons de 68

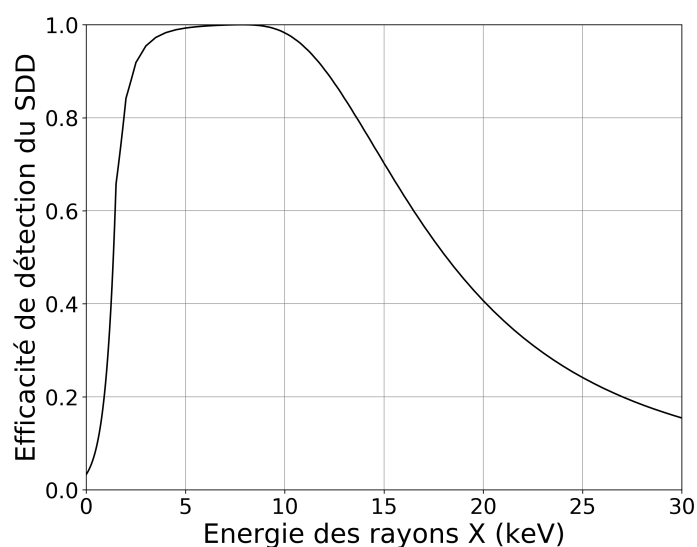


FIGURE 2.11 – Efficacité de détection normalisée du détecteur à rayons X avec un silicium : X-PIPS. La courbe d’efficacité est obtenue à partir du modèle de Nelson-Blachman [225] tenant compte de l’efficacité de détection intrinsèque et géométrique en se basant sur les caractéristiques du détecteur données dans le tableau 2.3.

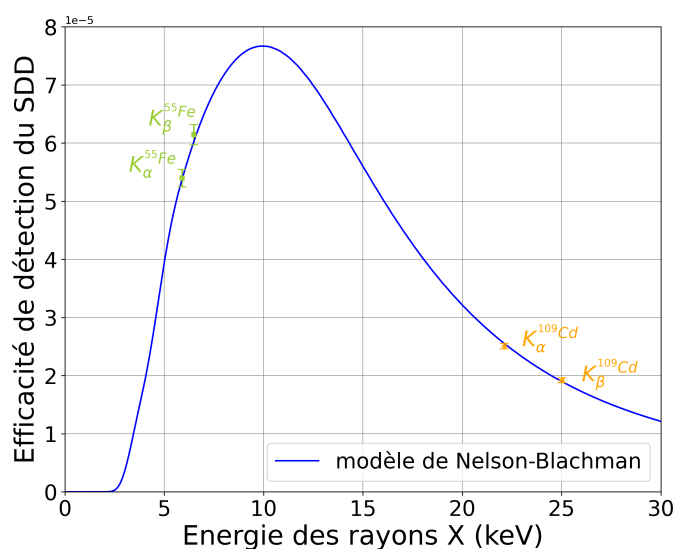


FIGURE 2.12 – Vérification expérimentale du modèle de Nelson-Blachman [225] pour l’efficacité de détection de X-PIPS à partir de sources radioactives de ^{55}Fe et ^{109}Cd . La distance source-détecteur est de 15,9 cm montrant l’effet de l’atténuation de l’air sur l’efficacité de détection des rayons X de faible énergie.

MeV délivrés par le cyclotron ARRONAX. De par le régime d'ionisation/excitation des particules chargées avec les cibles, les émissions caractéristiques de ces dernières ont pu être mesurées via X-PIPS. L'ensemble des émissions caractéristiques [226] des cibles utilisées est répertorié dans le tableau 2.4, et couvre une gamme d'énergie de rayons X entre 4,5 keV et 25 keV. Pour compléter les points obtenus et couvrir une gamme d'énergie plus large, des sources radioactives de $^{55}_{26}\text{Fe}$ et de $^{109}_{48}\text{Cd}$ ont été utilisées. Ces radioéléments se désintègrent par capture électronique selon les équations 2.3 et 2.4. Les noyaux fils sont respectivement le $^{55}_{25}\text{Mn}$ et $^{109}_{47}\text{Ag}$. Les émissions caractéristiques de ces éléments sont donc indiquées dans le tableau 2.4 et la figure 2.13.



Ces mesures permettent d'établir une relation affine, obtenue par régression, entre les canaux du détecteur et l'énergie des rayons X (E_{ph}) mesurés (équation 2.5). La figure 2.13 présente les

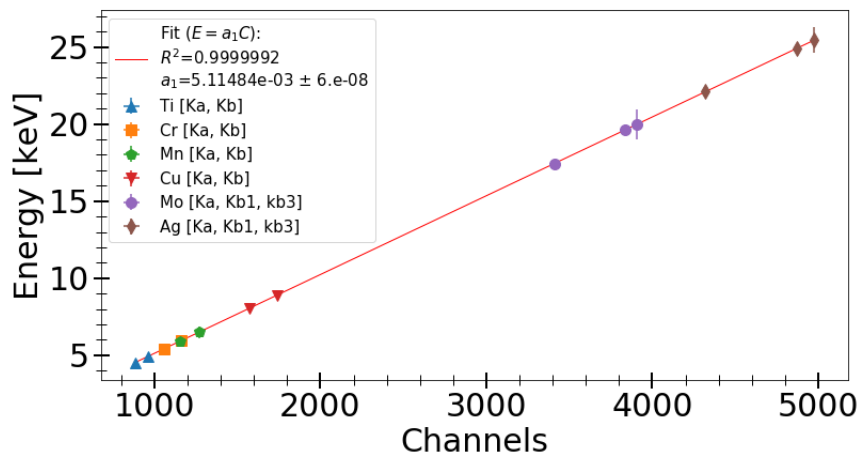


FIGURE 2.13 – Étalonnage en énergie du détecteur à rayons X avec un SDD : X-PIPS.

Cible / Source	K_{α} (keV)	K_{β_1} (keV)	K_{β_3} (keV)
Titane	4,5	4,9	/
Chrome	5,4	5,9	/
Manganèse	5,9	6,5	/
Cuivre	8,0	8,9	/
Molybdène	17,5	19,6	19,6
Argent	22,2	24,9	24,9

TABLEAU 2.4 – Émissions caractéristiques de rayons X des cibles et sources utilisées pour l'étalonnage en énergie du détecteur X-PIPS [226]

résultats des mesures ainsi que ceux de la régression linéaire.

$$E_{ph} = a \times Canal = 5,115.10^{-3} \times Canal \quad (2.5)$$

La figure 2.14 montre les raies K_α et K_β du ^{55}Fe mesurées par X-PIPS montrant une largeur à mi-hauteur du pic K_α de 0,25keV. Ce graphe met en évidence la résolution en énergie du détecteur X-PIPS permettant de dissocier les raies K_α et K_β .

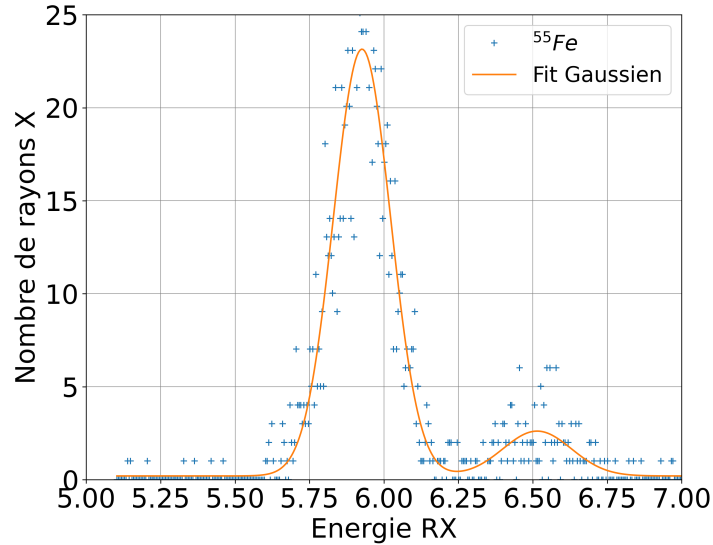


FIGURE 2.14 – Raies K_α et K_β du ^{55}Fe mesurées par X-PIPS montrant une largeur à mi-hauteur du pic K_α de 0,25 keV.

Le détecteur X-PIPS favorise la détection des rayons X de faible énergie (< 30 keV). Cependant, les rayons X sont sensibles à l'atténuation du milieu irradié, qui est d'autant plus importante que l'énergie du photon est faible. Ainsi dans le cas d'irradiation pré-clinique par exemple, où le milieu irradié est plus épais que des puits de cellules, il est intéressant de pouvoir maximiser la détection des photons dont l'énergie sera suffisante pour ne pas être atténuée par le milieu et atteindre le détecteur [227, 228, 229, 230]. Ainsi l'utilisation d'un détecteur à rayons X disposant d'un autre cristal est à envisager.

Le détecteur à rayons X au tellure de cadmium : CdTe

La plateforme d'ARRONAX dispose d'un détecteur à rayons X dont le cristal semiconducteur est composé de **Tellure de Cadmium (CdTe)** (Amptek [231]). Comme indiqué par la figure 2.15, le détecteur à rayons X au CdTe est adapté à la détection de rayons X dans une gamme d'énergie de 5 keV à 100 keV. La surface active du cristal CdTe est de 25 mm^2 pour une épaisseur de cristal de 1 mm. À l'image du détecteur X-PIPS, le détecteur CdTe est également compact. Sa géométrie est également composée d'un "finger" de 17,5 mm comprenant le cristal semiconducteur (CdTe) placé derrière une fenêtre d'entrée en béryllium de $100 \mu\text{m}$ d'épaisseur [231]. Ce "finger" est jointif à un boîtier englobant la connectique pour la haute tension, un préamplificateur, ainsi qu'un système de régulation de température par effet Peltier. À température ambiante, l'énergie moyenne de création d'une paire-électron-trou dans le CdTe est de 4,43 eV [229]. Afin de favoriser la création et la collection

de ces paires, une haute tension de 500 V est appliquée au détecteur. Cependant, cette haute tension favorise aussi le bruit électronique. Ainsi pour réduire ce courant de fuite, le détecteur est régulé en température (-10 °C).

Étalonnage en énergie du détecteur CdTe

L'étalonnage en énergie du détecteur CdTe a été réalisé uniquement en utilisant les sources de $^{55}_{26}\text{Fe}$ et de $^{109}_{48}\text{Cd}$ (2.16). Le détecteur CdTe dispose de 2048 canaux dont l'étalonnage en énergie est décrit via l'équation 2.6.

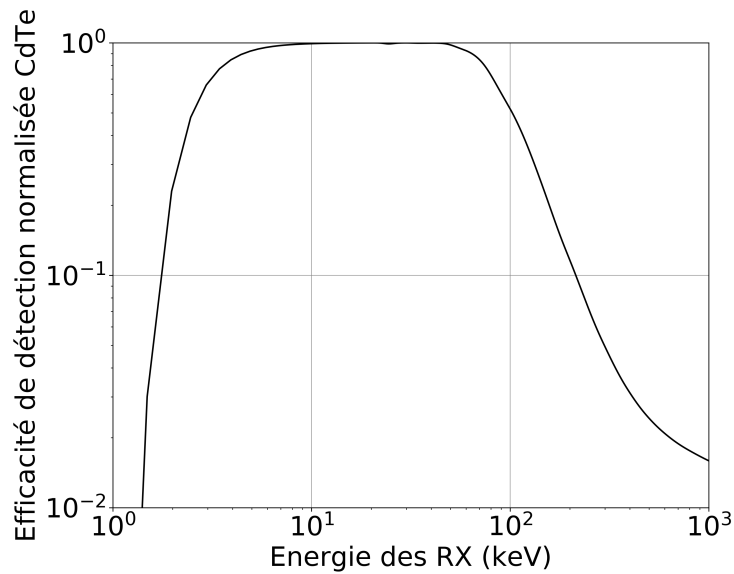


FIGURE 2.15 – Efficacité de détection normalisée du détecteur à rayons X CdTe.

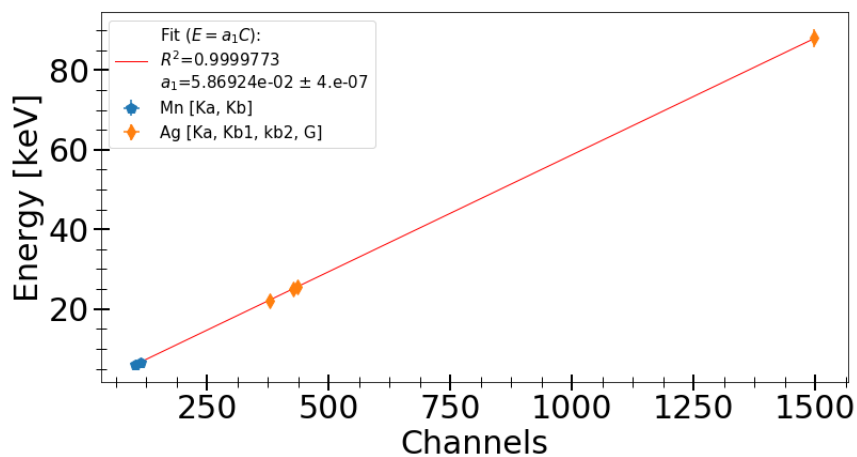


FIGURE 2.16 – Étalonnage en énergie du détecteur à rayons X avec un CdTe.

$$E_{ph} = a_{CdTe} \times Canal = 5,869.10^{-2} \times Canal \quad (2.6)$$

La figure 2.17 montre les raies K_α et K_β du ^{55}Fe mesurées par CdTe montrant une largeur à mi-hauteur du pic K_α de 0,56 keV. À l'inverse du détecteur X-PIPS, le CdTe ne permet pas de dissocier les raies K_α et K_β , de par sa résolution en énergie insuffisante.

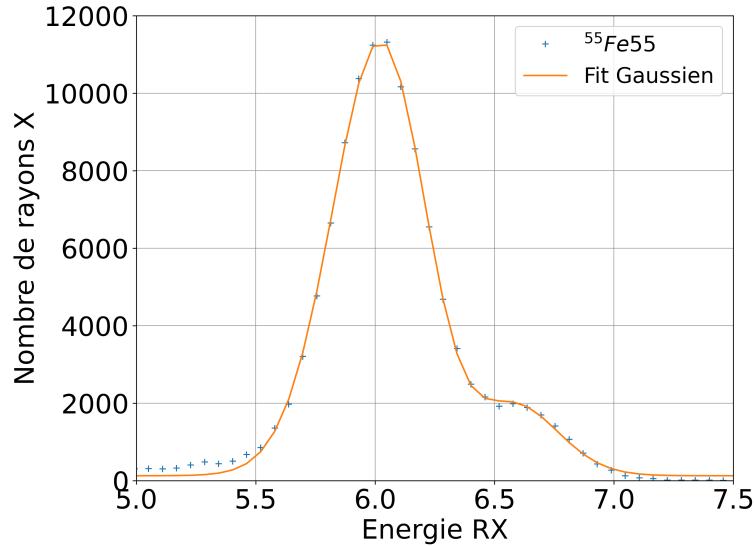


FIGURE 2.17 – Raies K_α et K_β du ^{55}Fe mesurées par CdTe montrant une largeur à mi-hauteur du pic K_α de 0,56 keV.

Le photomultiplicateur

Un photomultiplicateur est un détecteur permettant de convertir des photons lumineux en signal électrique (figure 2.18). Pour ce faire, les photons lumineux pénètrent dans le photomultiplicateur et frappent une photocathode. Il en résulte l'émission d'un électron par effet photoélectrique. Ce dernier est ensuite focalisé et attiré vers une série de dynodes via une différence de potentiel entre chacune d'entre elles. Chaque fois qu'un électron interagit avec une dynode, il émet plusieurs électrons secondaires. Le nombre d'électrons est donc successivement multiplié au travers des dynodes afin de créer un signal électrique mesurable. La dernière dynode est appelée anode, et est reliée à une chaîne d'acquisition [90].

Le photomultiplicateur utilisé a pour référence Hamamatsu R928 (figure 2.19). Sa surface active positionnée latéralement fait $S_{PC} = 8 \times 0,24 = 1,92 \text{ cm}^2$. Ce photomultiplicateur dispose de 9 dynodes ajoutées à la photocathode et à l'anode. Parmi les spécifications importantes, la sensibilité radiative de la photocathode (Photocathode Radiant Sensibility) : s_{PC} [mA/W] est donnée par la figure 2.20. Celle-ci présente la sensibilité de détection des photons lumineux en fonction de leurs longueurs d'onde λ . Le photomultiplicateur utilisé est donc adapté à la détection des photons avec une longueur d'onde comprise entre 250 nm et 750 nm.

L'exploitation de ce détecteur se fait par l'intermédiaire d'un amplificateur de courant. Le courant de photocathode « i_{PC} [mA] » équivaut à la somme, sur toutes les longueurs d'onde,

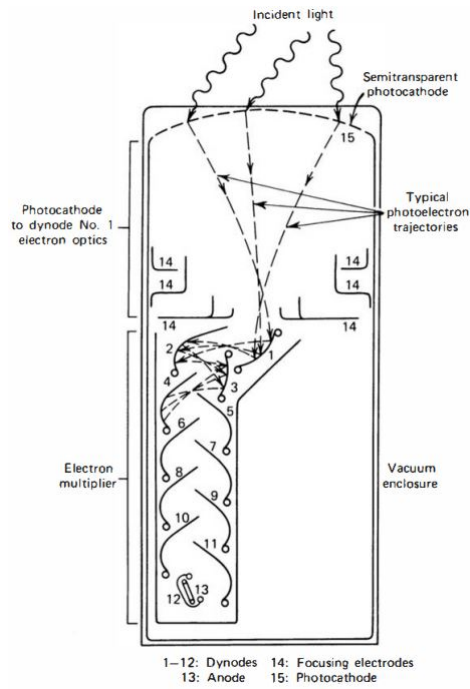


FIGURE 2.18 – Schéma du principe de fonctionnement d'un photomultiplicateur [90].

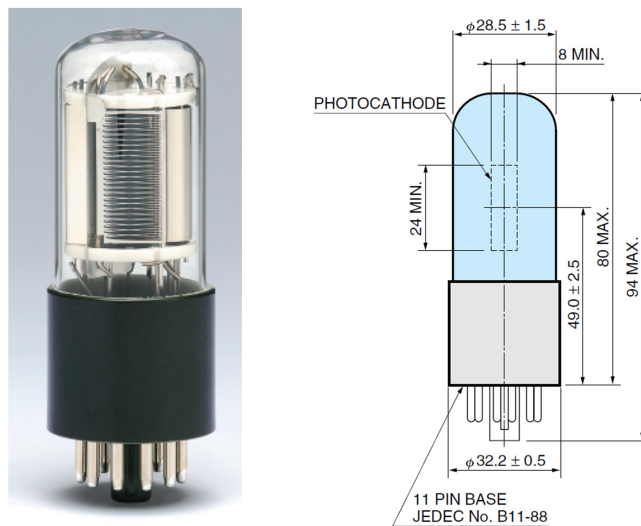


FIGURE 2.19 – Géométrie du photomultiplicateur Hamamatsu R928 [232]

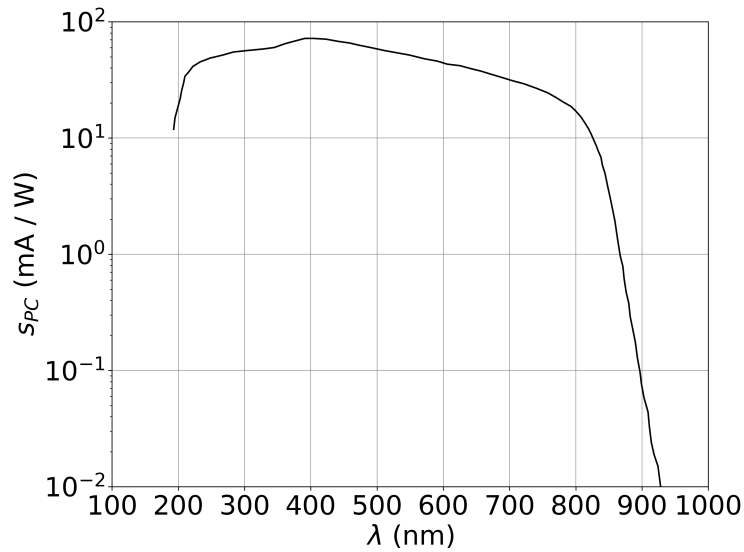


FIGURE 2.20 – Réponse spectrale du photomultiplicateur Hamamastu R928 [232]

de la puissance spectrale incidente « $p(\lambda)$ [$\text{W}\cdot\text{nm}^{-1}$] » pondérée par la sensibilité radiative de la photocathode « s_{PC} [mA/W] ».

$$i_{PC} = \int_0^{\infty} s_{PC} \times p \times d\lambda \quad (2.7)$$

Dans le cadre de nos expériences, le photomultiplicateur a été utilisé pour la mesure du signal lumineux émis par la scintillation du milieu irradié, auquel un chapitre sera consacré pour en expliciter les détails.

2.3 Acquisitions de données en radiobiologie avec la plateforme

Les paragraphes précédents ont décrit la plateforme d'irradiation dédiée aux expériences de radiobiologie avec l'ensemble des éléments disponibles. Dans le cadre des développements de modèles radiobiologiques tels que nous avons pu le voir dans le chapitre précédent, le cahier des charges des expériences souhaitées par les radiobiologistes peut différer (notamment pour approcher des conditions proches des traitements cliniques). En effet, les irradiations envisagées peuvent être multiples utilisant : différentes particules (proton, alpha), différentes modalités d'irradiation (monoénergétique, FLASH, SOBP), différents échantillons (cellules, petit animal) tout en proposant un contrôle du faisceau et de la dose délivrée. Il s'agit maintenant d'explicitier les possibilités proposées par la plateforme d'ARRONAX pour répondre à ces problématiques en vue de l'acquisition de données expérimentales.

2.3.1 Faisabilité des expériences de radiobiologie

Des travaux antérieurs à cette thèse ont mis en évidence la faisabilité des expériences de radiobiologie sur la plateforme d'ARRONAX [8]. Une première expérience a permis de reproduire des résultats expérimentaux disponibles dans la littérature [233], en irradiant des cellules V79 de hamster

chinois avec des protons de 68 MeV. La figure 2.21 présente un schéma du dispositif expérimental utilisé. Ce dernier est divisé en trois compartiments dédiés à la mise en forme et au contrôle du faisceau.

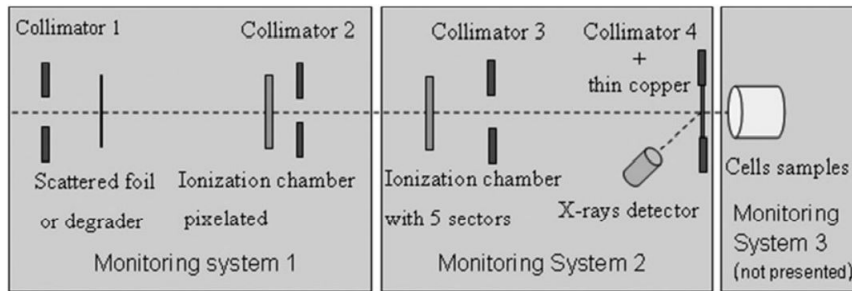


FIGURE 2.21 – Schéma du dispositif expérimental de la première expérience de radiobiologie à ARRONAX [8].

- **Compartiment n°1** : Ce compartiment possède deux collimateurs placés respectivement juste après et à 70 cm de la fenêtre de sortie du faisceau. Ces derniers sont constitués d'aluminium de 25 mm d'épaisseur et disposent d'un diamètre interne de 10 mm. Entre ceux-ci, une feuille de tungstène (50 μm) permet une dispersion latérale et verticale du faisceau afin d'obtenir une homogénéité ($> 95\%$) de ce dernier sur une région de 15 mm de diamètre autour du centre du faisceau. L'épaisseur fine du diffuseur permet de ne pas perturber l'énergie du faisceau de protons. La forme et les dimensions du faisceau sont contrôlées dans le compartiment via la chambre d'ionisation DOSION.
- **Compartiment n°2** : Le second compartiment permet de contrôler le faisceau à l'entrée de l'échantillon biologique irradié. Ce compartiment est placé à une distance supérieure à 70 cm de la sortie du faisceau, car c'est la distance nécessaire pour obtenir un faisceau homogène compte tenu de l'énergie des protons (68 MeV) et de la divergence du faisceau correspondante. La chambre d'ionisation plate à 5 secteurs suivie de deux collimateurs permet de garantir la forme et l'alignement du faisceau. Le collimateur n°3 placé à 15 cm de la chambre d'ionisation et à 30 cm de l'échantillon biologique permet de réduire la divergence du faisceau pour prévenir des interactions de ce dernier avec les éléments du dispositif proche de l'échantillon biologique. Le collimateur n°4 disposant d'un diamètre de 13 mm placé à une distance proche de l'échantillon assure une dimension et un alignement du faisceau correspondant au puits de cellules irradiées. Une feuille de cuivre de 2 μm d'épaisseur est collée sur le collimateur n°4 afin de contrôler le nombre de particules entrant dans l'échantillon biologique. La mesure du nombre de particules est assurée par un détecteur à rayons X en regard de la feuille de cuivre qui compte le nombre de rayons X de l'émission caractéristique du cuivre ($K_{\alpha} = 8,04\text{ keV}$). Notons que l'émission caractéristique du cuivre a préalablement été étalonnée avec la cage de Faraday pour être reliée au nombre de protons incidents.
- **Compartiment n°3** : Le troisième compartiment contient les puits de cellules de la lignée V79. Ces derniers sont positionnés sur un porte-échantillon pouvant contenir jusqu'à quatre puits de cellules espacés chacun de 16 cm.

La dose délivrée a été déterminée par la dosimétrie de fluence :

$$D[Gy] = \phi[cm^{-2}] \times \left(\frac{S}{\rho}\right) \left[\frac{MeV.cm^2}{g}\right] \times 1.6 \times 10^{-10} \quad (2.8)$$

Où ϕ est la fluence particulaire, $\left(\frac{S}{\rho}\right)$ est le pouvoir d'arrêt massique et $1,6 \times 10^{-10}$ est un facteur de conversion pour obtenir la dose en gray. La perte d'énergie des protons dans l'échantillon a été simulée via le code [Stopping and Range of Ions in Matter \(SRIM\)/Transport and Range of Ions in Matter \(TRIM\)](#) [83] (qui sera explicité dans un prochain paragraphe). Notons que l'énergie des protons à l'entrée du milieu biologique est de 61 MeV due à la perte d'énergie du faisceau dans le dispositif expérimental. La simulation a été validée expérimentalement en utilisant un détecteur silicium positionné à l'endroit des cellules. La perte d'énergie des protons mesurée par le détecteur silicium est en accord avec les résultats de la simulation. Enfin, la fluence particulaire est directement liée au nombre de rayons X mesurés via la feuille de cuivre. L'incertitude sur la dose délivrée est inférieure à 7 % et provient principalement de la mesure du nombre de protons par le détecteur à rayons X [8].

La préparation des cellules a été effectuée selon le protocole décrit dans les travaux de [Cherubini et al.](#) [234, 8]. Notons que ARRONAX dispose d'un laboratoire dédié à la préparation des échantillons biologiques. La dose délivrée aux cellules V79 s'étend sur une gamme de 0 à 7 Gy avec un débit de dose de 0,5 Gy/min. Le temps maximum entre la fin de l'irradiation et le reconditionnement des cellules fut de 30 min. La fraction de survie cellulaire S a ensuite été évaluée pour chaque niveau de dose. Comme indiqué sur la figure 2.22, les données expérimentales ont été reliées au modèle linéaire quadratique (équation 1.11) afin d'en déduire les coefficients α et β . Le tableau 2.5 répertorie ces résultats ainsi que l'EBR déterminée en comparaison avec les données radiobiologiques obtenues avec un faisceau de rayons X de 200 kV. L'EBR a été calculé pour une fraction de survie de 0,2,

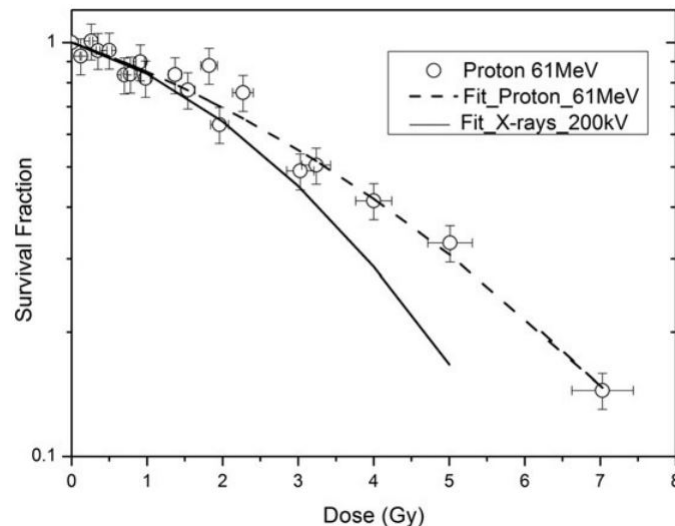


FIGURE 2.22 – Courbe de survie des cellules V79 après irradiation avec des protons de 61 MeV et des rayons X de 200 kV. Les points correspondent aux mesures réalisées au cyclotron ARRONAX avec un faisceau de protons. Les lignes correspondent aux fits du modèle linéaire quadratique pour les protons et les rayons X [8].

bien qu'usuellement un niveau de 0,1 soit requis, car les niveaux de dose délivrés n'ont pas permis de mesurer une fraction de survie de 0,1. Néanmoins, les résultats obtenus dans cette étude sont en accord avec ceux de la littérature [233], démontrant la faisabilité de la plateforme d'irradiation d'ARRONAX à acquérir des données radiobiologiques pour des faisceaux de protons monoénergétiques.

	Protons	Rayons X	EBR
$\alpha[Gy^{-1}]$	$0,144 \pm 0,020$	$0,128 \pm 0,023$	1,12
$\beta[Gy^{-2}]$	$0,18 \pm 0,003$	$0,046 \pm 0,003$	
$\alpha/\beta[Gy]$	8,0	2,8	
Dose $[Gy]/0,2S$	6,23	4,7	0,75

TABLEAU 2.5 – Paramètres de survie des cellules V79 irradiées avec des protons de 61 MeV et des rayons X de 200 kV [8].

2.3.2 Évaluation des incertitudes de la plateforme

La preuve de faisabilité de la plateforme à réaliser des irradiations d'échantillons biologiques est démontrée pour un dispositif expérimental particulier. Cependant, selon les données radiobiologiques à mesurer, le dispositif peut évoluer. L'aspect modulable des différents éléments de la plateforme d'irradiation peut répondre à cette problématique. Les modifications apportées peuvent engendrer des incertitudes sur la dose délivrée dues à l'épaisseur des éléments traversés et aux repositionnements interexpériences. De plus, le rapport TG 202 de *Association Américaine des Physiciens Médicaux (AAPM)* [236] recommande d'estimer les incertitudes de chaque ligne d'irradiation utilisée cliniquement, liées à leurs spécificités (faisceaux et composants associés). Pour ce faire *Paganetti et al.* [237] indique que les méthodes Monte-Carlo sont adaptées à ce travail en raison de la complexité des lignes d'irradiation. Bien que la plateforme d'ARRONAX ne soit pas soumise aux mêmes exigences sur la délivrance de la dose vis-à-vis des centres d'hadronthérapie, il est pertinent d'en évaluer les incertitudes concernant la dose délivrée et la position du pic de Bragg. Dans ce cadre, des travaux basés sur des simulations Monte-Carlo [235] (réalisés en parallèle de cette thèse) ont estimé les différentes incertitudes de la ligne d'irradiation d'ARRONAX.

Cette étude [235] s'est intéressée aux irradiations d'échantillons biologiques (puits de cellules et petit animal) avec un faisceau monoénergétique de protons de 68 MeV. Le dispositif expérimental (figure 2.23) étudié comprend un diffuseur, un détecteur de lumière, une chambre d'ionisation, un

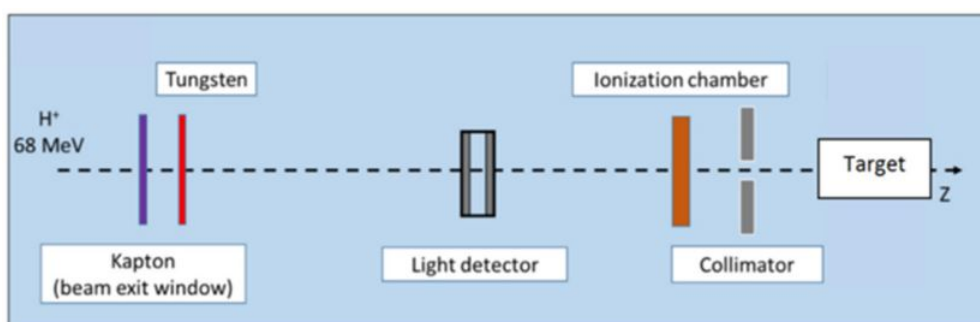


FIGURE 2.23 – Schéma du dispositif expérimental étudié pour l'estimation par simulation Monte-Carlo des incertitudes de la ligne pré-clinique de protons d'ARRONAX [235].

collimateur et un échantillon biologique (cuve à eau / image CT de souris) qui sont des éléments retrouvés dans la plupart des dispositifs expérimentaux de la plateforme d'ARRONAX.

L'estimation des incertitudes de la ligne pré-clinique sur la dose délivrée par simulation Monte-Carlo dépend de plusieurs paramètres : ceux indépendants du calcul de la dose qui sont liés au faisceau et au dispositif expérimental ; et ceux dépendants de la simulation tels que la résolution spatiale du CT de la souris, les densités et l'énergie moyenne d'ionisation des matériaux, etc. Nous nous attacherons dans ce paragraphe à décrire uniquement les paramètres dépendant du dispositif expérimental de la ligne :

- **Le spectre en énergie du faisceau** : ARRONAX délivre le faisceau par paquets de protons de particules dont la largeur temporelle de ce dernier est d'environ 4 ns. Il en résulte une dispersion en énergie de l'ensemble des particules accélérées. Pour un faisceau de protons de 68 MeV, la dispersion théorique en énergie est de $\pm 0,68$ MeV (largeur à mi-hauteur). La figure 2.24 montre les résultats des simulations Monte-Carlo concernant l'influence de la dispersion en énergie du faisceau sur le pic de Bragg. Ainsi plus la dispersion est importante, plus le ratio plateau/pic diminue et la position du pic est à une profondeur moindre (37 mm et 36.3 mm respectivement pour des faisceaux sans dispersion et avec 1 MeV de dispersion en énergie du faisceau). Dans le cadre d'irradiation avec des faisceaux monoénergétiques où l'échantillon biologique est positionné dans le plateau, la dispersion en énergie n'a pas d'influence. En revanche pour des irradiations avec l'échantillon biologique placé au pic de Bragg (ou pic de Bragg étalé), la dispersion en énergie du faisceau peut avoir un impact important.
- **Les éléments composant le dispositif expérimental** : L'épaisseur et la position des éléments constituant le dispositif expérimental peuvent induire des biais sur la dose. Concernant l'épaisseur, notamment celle du diffuseur en tungstène ($51,7 \mu\text{m}$), les données constructeur indiquent une incertitude de 5 % alors que la composition et la densité sont garanties à 99,9 %. La variation de 5 % sur l'épaisseur des constituants du dispositif expérimental n'implique pas une variation significative de la position du pic de Bragg. Cependant, un impact maximum de 3,5 % est observé sur la dose délivrée dans le plateau du pic de Bragg, qui est exclusivement dû à la variation d'épaisseur du diffuseur

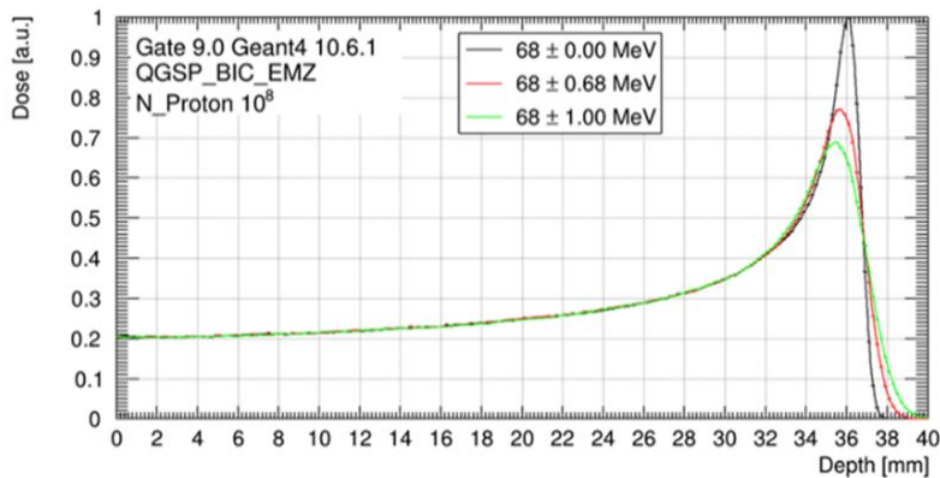


FIGURE 2.24 – Modification du pic de Bragg d'un faisceau de protons de 68 MeV dans l'eau passant à travers le dispositif expérimental (figure 2.23) pour différentes dispersions en énergie [235].

en tungstène qui disperse latéralement le faisceau [235]. En l'absence de ce diffuseur, aucune variation significative sur la dose délivrée n'est observée. Concernant la position des éléments du dispositif expérimental, la reproductibilité interexpérience induit des variations sur leur positionnement au sein de la ligne d'irradiation. En tenant compte d'une variation maximum de 1 cm de ces éléments, aucun impact n'est observé sur la position du pic de Bragg. Néanmoins des variations de $\pm 4.7\%$ et $\pm 2.7\%$ sur le dépôt de dose sont respectivement observées en l'absence et en présence du diffuseur de tungstène. La dispersion spatiale du faisceau induit par le tungstène permet d'homogénéiser le faisceau, rendant le dépôt de dose moins sensible à la position des éléments constituant la ligne. Il est intéressant de noter que lorsque les variations sur l'épaisseur et la position des éléments sont combinées, la présence du diffuseur de tungstène n'a pas d'impact significatif sur l'incertitude globale de la dose délivrée au plateau.

- **La position de l'échantillon biologique** : Une variation de ± 1 cm de la position de l'échantillon biologique (puits de cellules ou petit animal) a mis en évidence une incertitude de 4.4 % et 1.4 % sur le dépôt de dose dans le plateau du pic de Bragg respectivement avec et sans le diffuseur de tungstène dans le dispositif. De même lorsque la distance entre le collimateur et l'échantillon biologique augmente, la dose déposée croît également.

En conclusion de cette étude, l'erreur globale de la plateforme d'irradiation d'ARRONAX sur la dose déposée au plateau du pic de Bragg est de l'ordre de $\pm 6.5\%$ en présence du diffuseur de tungstène, et de $\pm 5.3\%$ en l'absence du diffuseur. Ces erreurs peuvent être respectivement réduites à $\pm 4.8\%$ et $\pm 2.4\%$ en tenant compte de la position et de l'épaisseur réelle de chaque élément utilisé lors d'une expérience. Les variations considérées concernant les éléments constituant le dispositif expérimental n'ont pas d'impact significatif sur la position du pic de Bragg de 68 MeV. Cependant, la dispersion en énergie du faisceau délivrée peut induire une variation de cette position jusqu'à 1 mm (pour une dispersion en énergie de ± 1 MeV). À noter que ces résultats sont issus de simulation Monte-Carlo et dépendent donc des paramètres de calcul implémentés (énergie moyenne d'ionisation, masse volumique et composition des matériaux, résolution spatiale de l'image CT du petit animal...). Bien que ces résultats indiquent une évaluation précise des incertitudes de la plateforme d'irradiation, ils doivent encore être confirmés par des mesures non effectuées à ce jour.

2.3.3 Irradiation dans des conditions particulières

L'enjeu du développement de la plateforme d'ARRONAX est également d'offrir différentes modalités d'irradiation. À titre d'exemple, la découverte de l'effet flash [238, 239] ouvre la porte à de nombreuses expériences en radiobiologie. En effet, les premières études (utilisant des faisceaux d'électrons) ont montré qu'une irradiation à très haut débit de dose (> 40 Gy/s) par pulse (< 500 ms) peut réduire les toxicités aux organes à risques tout en gardant une efficacité antitumorale [238]. Les mécanismes biologiques causant ces observations n'étant pas clairement établis à ce jour, l'acquisition de données radiobiologiques est nécessaire pour la compréhension de ces derniers. Dans ce cadre, des travaux sont en cours pour permettre au cyclotron ARRONAX de délivrer des faisceaux de particules à très haut débit de dose. Une collaboration avec l'Institut de Cancérologie de l'Ouest donne lieu à de premières expériences d'irradiation flash d'échantillons biologiques (zebrafish) avec des faisceaux de protons, en vue de montrer l'effet flash avec ces particules et de valider cette technique d'irradiation sur la plateforme.

Afin de proposer des conditions d'irradiation proches de celles utilisées en clinique, la pla-

teforme d'ARRONAX permet l'irradiation d'échantillons biologiques au pic de Bragg étalé. Le développement de cette modalité d'irradiation fait partie intégrante de ce travail de thèse et est explicité dans les prochains paragraphes.

2.4 Irradiation de cellules au pic de Bragg étalé avec des particules alpha

Le développement du modèle radiobiologique NanOx nécessite l'acquisition de données expérimentales, notamment avec différents types de particules et à des énergies proches de celles utilisées en clinique. Bien que l'hadronthérapie utilise principalement des faisceaux de protons et d'ions carbone, les particules alpha présentent une alternative intermédiaire entre ces deux types de particules [240]. En effet, les alpha effectuent moins de fragmentation que les ions carbone et proposent une dispersion longitudinale du pic de Bragg moindre vis-à-vis des protons [240, 241]. Le développement de l'utilisation clinique des particules alpha nécessite la modélisation de la dose biologique, dans laquelle s'inscrit NanOx. Dans ce cadre, une collaboration entre le laboratoire IP2I de Lyon, SUBATECH et le cyclotron ARRONAX a pour objectif d'acquérir des données radiobiologiques expérimentales avec des particules alpha au pic de Bragg étalé. Un des travaux fournis dans cette thèse est de proposer un dispositif expérimental pouvant réaliser cette modalité d'irradiation. Pour ce faire, des travaux de simulation et de validation par mesures physiques ont été nécessaires avant l'irradiation des échantillons biologiques.

2.4.1 Dispositif expérimental

Le dispositif expérimental réalisé pour cette expérience est présenté par la photographie illustrant la plateforme d'irradiation (figure 2.4) et détaillé par le schéma de la figure 2.25. Ce dispositif doit permettre d'irradier des puits de cellules avec des particules α à différents endroits le long du pic de Bragg étalé.

La ligne de faisceau utilisée pour cette expérience est la ligne AX3 disposant d'un faisceau horizontal. En sortie de ce dernier, une fenêtre en Kapton (épaisseur de 50 μm) permet l'extraction des particules à l'air. Afin de conformer le faisceau et de définir la taille de champ d'irradiation, un collimateur circulaire est placé à 40 mm de la fenêtre en Kapton. Ce collimateur en aluminium dispose d'une ouverture de 5 mm de diamètre et d'une longueur de 200 mm.

Le faisceau défini spatialement est dirigé sur un ensemble de "dégradeurs" en aluminium (figure 2.26). Ces derniers disposent de différentes épaisseurs (que nous précisons dans les résultats) et ont pour objectif de dégrader l'énergie du faisceau afin de construire le pic de Bragg étalé (largeur du SOBP souhaitée environ 700 μm). La construction du SOBP dans ce dispositif expérimental repose sur une méthode analogue à la technique passive d'irradiation clinique décrite dans le paragraphe 1.2.2.

Dans le souci d'homogénéiser le SOBP, la pondération des énergies dégradées est réalisée expérimentalement avec un temps d'irradiation variable sur chaque dégradeur. Pour ce faire, l'ensemble des dégradeurs est positionné sur un banc motorisé selon la direction verticale. Les dimensions de chaque dégradeur sont de 20 mm \times 20 mm. Ces derniers sont espacés d'une distance de 8 mm selon la direction verticale. À chaque extrémité du banc, un arrêt de faisceau (2 mm en Al ou équivalent) est positionné afin de stopper le faisceau et éviter toute irradiation inutile. Une feuille de cuivre est placée

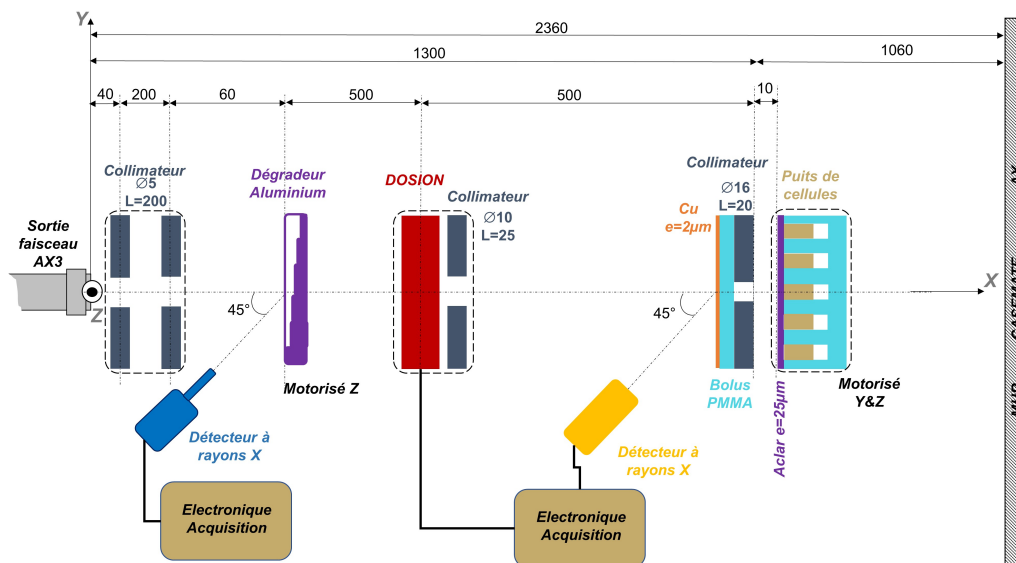


FIGURE 2.25 – Schéma du dispositif expérimental pour l'irradiation de cellules CHO et SQ20B avec des particules alpha au pic de Bragg étalé. Lorsque l'unité n'est pas précisée, les distances sont exprimées en millimètres.

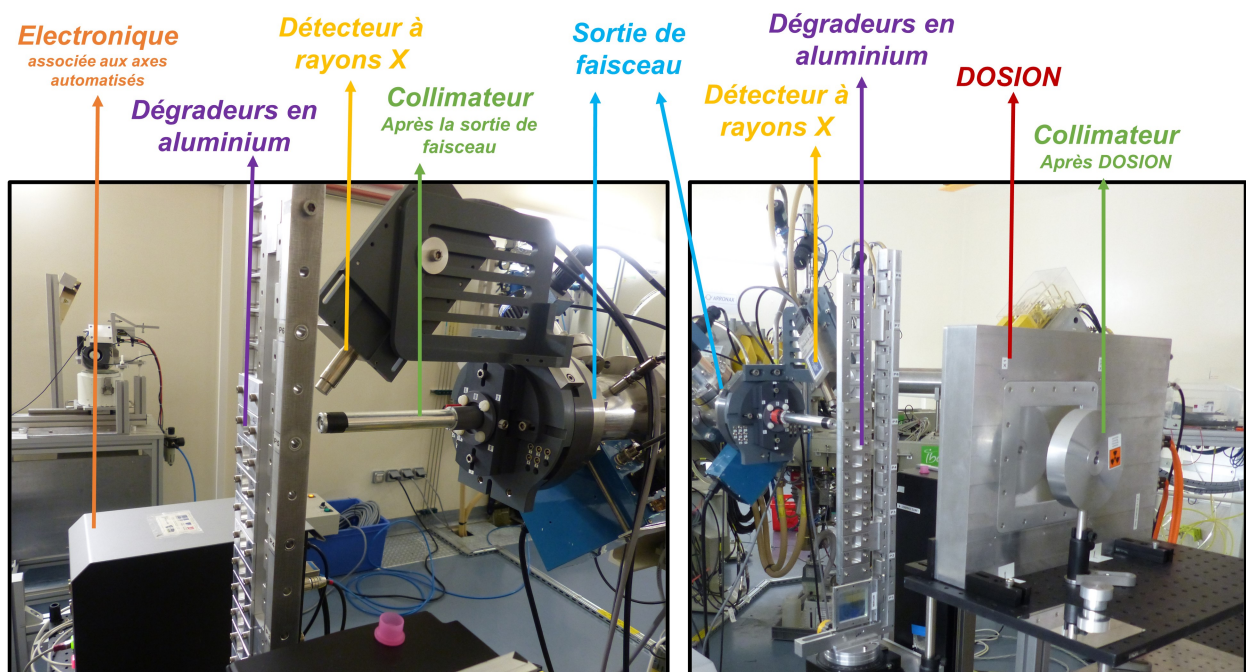


FIGURE 2.26 – Photographies de la sortie de faisceau AX3 et du début du dispositif expérimental dédié à l'irradiation de cellules avec des particules α au pic de Bragg étalé.

sur chaque arrêt de faisceau (ou « DUMP ») afin de contrôler la stabilité de l'intensité de faisceau avant et après l'irradiation de l'ensemble des dégradeurs. Cette mesure s'effectue via un détecteur RX (XPIPS) placé à 45° en regard du banc motorisé.

Le profil et les dimensions du faisceau sont contrôlés via la chambre d'ionisation DOSION. Un collimateur de 10 mm de diamètre et 25 mm de long est placé en sortie de DOSION pour délimiter le faisceau.

Le faisceau traverse ensuite une feuille de cuivre de 2 μm d'épaisseur. Son utilité est de contrôler le faisceau en détectant les rayons X issus de l'interaction des particules α avec la feuille de cuivre. Le détecteur RX est positionné avec un angle de 45° avec l'axe du faisceau. Une acquisition de spectre est effectuée pour chaque dégradeur. Une chaîne d'acquisition permet le couplage entre le spectre acquis et le dégradeur considéré. La feuille de cuivre est placée sur un bolus de PMMA dont l'épaisseur est variable. L'objectif étant de pouvoir placer les cellules à différents endroits du SOBP (en amont, au milieu, et en aval du SOBP). Le bolus de PMMA permet donc de dégrader l'énergie du faisceau afin de déplacer le SOBP vis-à-vis de la position des cellules qui reste fixe. Un collimateur de 16 mm de diamètre et 20 mm de long en sortie du bolus permet d'adapter les dimensions du faisceau à un puits de cellules.

Le milieu cellulaire (figure 2.27) est constitué de 24 puits de 13 mm de diamètre dans lesquels sont ensemencées les cellules. Notons que ces puits sont déposés sur une couche d'Aclar[®] de 25 μm d'épaisseur. L'ensemble du milieu cellulaire est placé sur un banc motorisé selon les directions Y (latérale) et Z (verticale) ; l'intérêt étant d'irradier successivement chaque puits de cellules à différentes doses.

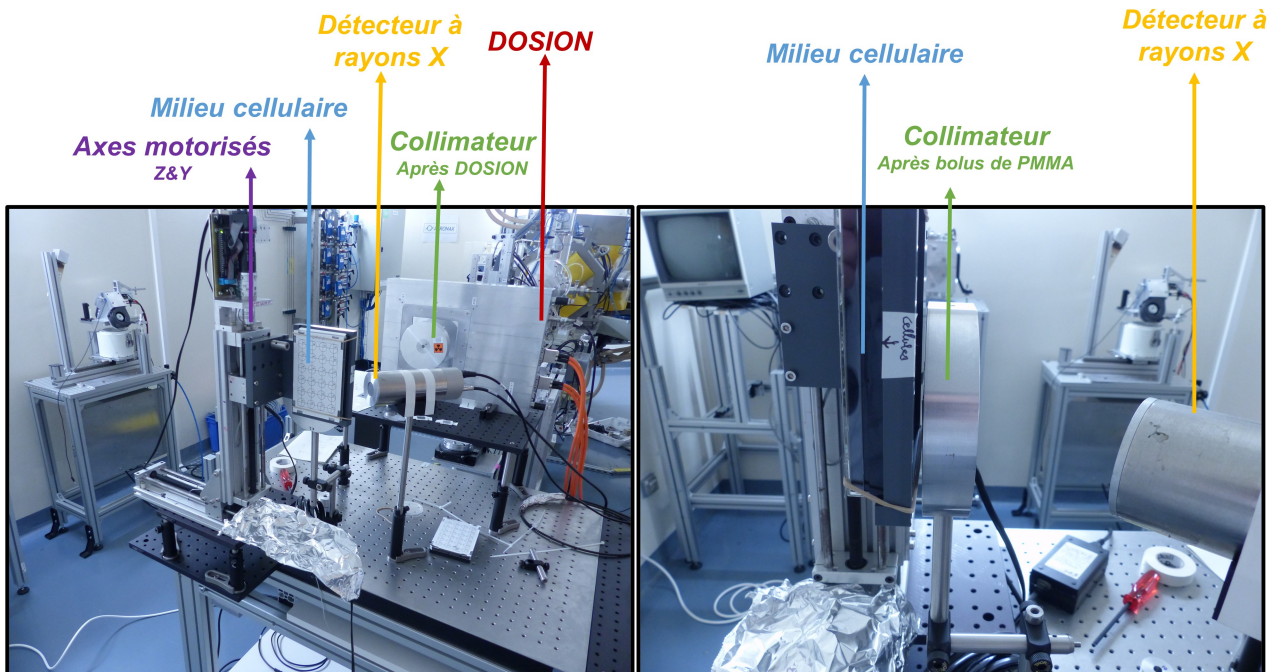


FIGURE 2.27 – Photographies de la fin du dispositif expérimental dédié à l'irradiation de cellules avec des particules α au pic de Bragg étalé. Ces photographies illustrent le positionnement du milieu cellulaire.

2.4.2 Simulation du pic de Bragg étalé (SOBP)

Le dispositif expérimental présenté utilise la technique passive d'irradiation pour construire le pic de Bragg étalé (SOBP). Cette technique repose sur la dégradation de l'énergie nominale (67,4 MeV) du faisceau de particules α . Pour réaliser le SOBP expérimentalement, il s'agit de déterminer dans un premier temps le nombre et l'épaisseur des dégradeurs en aluminium. En effet, ces deux paramètres varient selon la largeur et l'homogénéité souhaitées du SOBP. La figure 2.28 montre que l'homogénéité de la dose au niveau du SOBP varie selon le nombre de dégradeurs utilisés et la largeur du SOBP. Le nombre de dégradeurs influe sur la distance entre chaque pic de Bragg élémentaire (en considérant une équidistance entre les positions de chacun des pics). L'épaisseur de chaque dégradeur influe sur la position de chaque pic de Bragg, car le parcours des particules dépend de l'énergie du faisceau. Comme le SOBP est une somme pondérée de la contribution de chaque pic de Bragg élémentaire, selon le nombre de dégradeurs et la largeur utilisée du SOBP, les facteurs de pondération diffèrent. Expérimentalement, les facteurs de pondération sont pris en compte en modulant le nombre de particules délivré par chaque faisceau d'énergie dégradée, soit en modulant le temps d'irradiation de chacun des dégradeurs à débit de dose constant.

Un travail de simulation du dispositif expérimental est donc nécessaire afin de déterminer les points suivants :

- Le nombre et l'épaisseur des dégradeurs en aluminium modifiant l'énergie du faisceau, pour une homogénéité de dose dans le SOBP acceptable pour les expériences de radiobiologie ($< 10\%$)

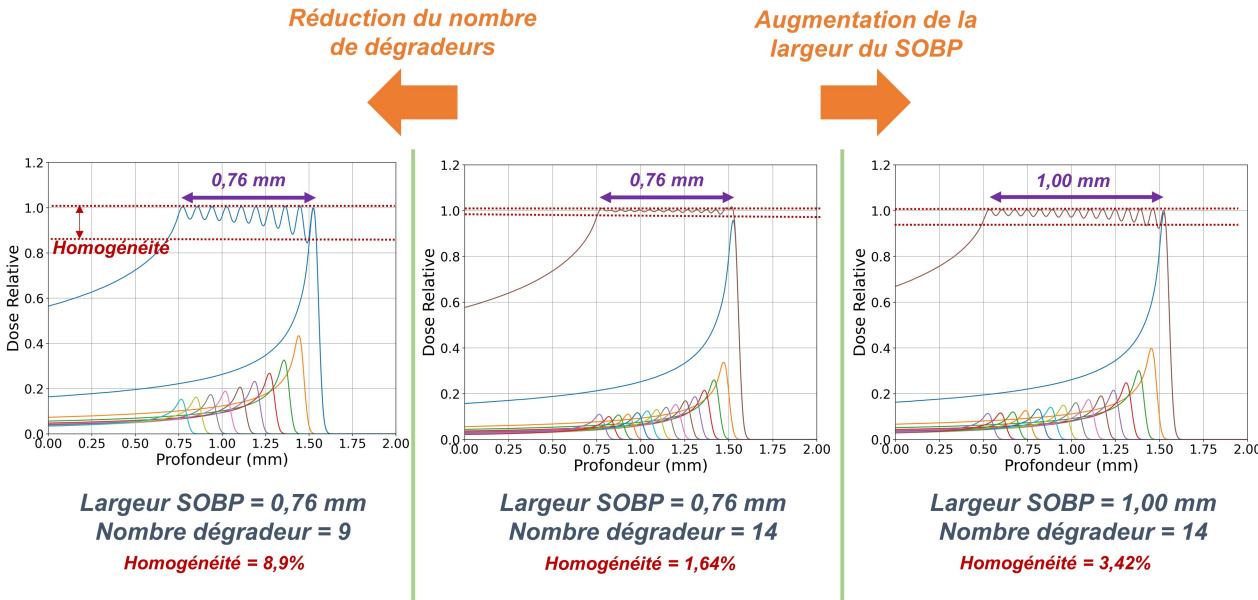


FIGURE 2.28 – Influence de la largeur du SOBP et du nombre de dégradeurs sur l'homogénéité de la dose au niveau du SOBP. Les SOBP présentés sont obtenus à partir d'une simulation SRIM/TRIM du dispositif expérimental en considérant un faisceau de particules α de 67,4 MeV.

- Les facteurs de pondération des différents pics de Bragg constituant le SOBP afin de déterminer le temps d'irradiation pour chaque dégradeur à débit de dose constant.
- L'épaisseur du bolus de PMMA nécessaire afin de moduler la position du SOBP en fonction de la position des puits de cellules.

Simulation Monte-Carlo du dispositif expérimental avec SRIM/TRIM

La première étape consiste à simuler la perte d'énergie des particules α à travers le dispositif expérimental ainsi que le dépôt de dose dans le milieu biologique pour un faisceau monoénergétique de 67,4 MeV. Les cellules étant dans un milieu de culture aqueux, le milieu biologique est considéré comme homogène et équivalent à de l'eau. De par la complexité des interactions ayant lieu dans l'ensemble du dispositif, le recours à des méthodes de calcul dites "Monte-Carlo" est nécessaire.

Principe d'une simulation Monte-Carlo

Les méthodes de calcul dites "Monte-Carlo" se basent sur une approche statistique pour résoudre des problèmes mathématiques trop complexes pour être calculés analytiquement. Pour ce faire, les calculs Monte-Carlo utilisent la génération de nombres aléatoires, afin de résoudre le problème considéré en se basant sur des probabilités d'événements (section efficace) [242].

Historiquement, la méthode Monte-Carlo fut proposée par Ulam, Metropolis et Von Neumann dans le cadre de travaux du *projet Manhattan* dédiés à l'élaboration de la bombe atomique [242]. Ceux-ci traitaient de la diffusion de neutrons dans des matériaux fissibles. La méthode Monte-Carlo présente l'avantage de reproduire le caractère stochastique des interactions des particules. De par cette notion, le terme Monte-Carlo fait référence aux jeux de hasard disponibles dans les casinos et servait de nom de code pendant la Seconde Guerre mondiale afin de dissimuler l'existence de ces travaux. Ces méthodes de calculs ont depuis été appliquées à divers domaines telles que la finance ou d'autres branches de la physique [243].

Parmi ceux-ci, nous pouvons citer les applications en physique médicale pour calculer le transport des particules et le dépôt de dose dans le milieu irradié (patient, petit animal, fantôme, etc.) [244, 245, 246]. Les calculs Monte-Carlo sont aujourd'hui la référence en physique médicale pour résoudre les calculs complexes de dosimétrie. Cependant, l'incertitude sur les résultats dépend de la statistique des événements simulés. Ainsi les calculs sont relativement longs, faisant le principal inconvénient de ces méthodes de calcul [247, 248].

Le code TRIM/SRIM

Plusieurs codes ont donc été développés. Parmi ceux-ci il est possible de citer (de manière non exhaustive) MCNP(X) [248], GEANT4 [247], FLUKA [244], PENELOPE [246], EGSnrc/BEAM ou encore SRIM [83].

The Stopping and Range of Ions in Matter (SRIM), développé par *Ziegler et al.* [83] depuis 1985, est un ensemble de logiciels permettant de calculer la perte d'énergie de différents ions dans des matériaux. Cette fonction est rigoureusement réalisée par le programme principal : TRIM (Transport and Range of Ions in Matter). Le développement continu du code dans le temps a permis d'apporter des corrections afin d'accroître la précision des résultats.

TRIM s'appuie sur l'approximation de collision binaire (BCA) [249, 250], pour calculer la perte d'énergie des ions dans la matière. Afin de définir les conditions d'une expérience, plusieurs éléments doivent être configurés :

- Le type de calcul que TRIM exécute : l'ensemble des simulations présentées dans ces travaux ont été réalisées avec l'option « Ion distribution and quick calculation damage ».
- Les caractéristiques du faisceau d'ions : numéro atomique, masse, énergie et angle d'incidence des projectiles
- Les caractéristiques de la cible irradiée : nature chimique, masse volumique, état (solide ou gazeux) et épaisseur de la cible.
- Les fichiers de sorties indiquant les résultats de la simulation

Notons que la cible irradiée peut être définie comme une succession de différents milieux (stack), modélisant l'ensemble des matériaux traversés par le faisceau d'ions dans un dispositif expérimental. Pour ce faire, une base de données comprenant des matériaux mono et polyatomiques est disponible et sont extraits des rapports ICRU 49 [85] et ICRP 103 [251].

Différents fichiers de sortie sont proposés par TRIM, et permettent de récupérer les données d'intérêt [249]. Dans le cadre des simulations réalisées, l'énergie absorbée par le milieu est extraite de chaque simulation. À noter que TRIM calcule ce dépôt d'énergie dans une tranche du dispositif expérimental (composé d'un ou plusieurs milieux) défini par l'utilisateur. Quelle que soit l'épaisseur de tranche choisie, TRIM calculera uniquement 100 points. Ainsi il est important d'ajuster cette épaisseur de tranche afin que la résolution spatiale dans l'axe longitudinal du faisceau soit adaptée afin de comparer la simulation à l'expérience. Ce dépôt d'énergie est indiqué par TRIM dans les unités eV/angström/ion.

The Binary Collision Approximation : BCA

Le code TRIM repose sur l'approximation de collision binaire (ou Binary Collision Approximation) [250]. Cette théorie, décrite par *Robinson et al.* [252] et *Eckstein et al.* [250], permet de simuler le parcours des projectiles dans un matériau.

L'hypothèse de ce modèle est que les interactions des ions incidents dans la matière peuvent être séparées en une série de collisions entre 2 corps : l'ion et le noyau d'un atome du milieu. Pour chaque collision, l'intégrale de diffusion classique est calculée en tenant compte du paramètre d'impact de l'ion incident. Le résultat de ce calcul indique l'angle de diffusion de l'ion après la collision ainsi que l'énergie communiquée à l'atome. Entre chaque collision, la trajectoire de l'ion est considérée comme rectiligne et la perte d'énergie électronique est modélisée en tenant compte de la masse volumique du milieu.

Dans ses travaux, *Robinson* [252] illustre ses propos (figure 2.29) en considérant un ion incident de masse m_1 , d'énergie cinétique initiale E_0 situé en un point P_0 , et le noyau d'un atome du milieu de masse m_2 , au repos situé au point T_0 . La constante A est le ratio des masses des corps considérés soit, $A = \frac{m_2}{m_1}$. Le paramètre d'impact p est également illustré et correspond à la distance perpendiculaire entre la trajectoire rectiligne de l'ion (repère du laboratoire), et la trajectoire rectiligne du noyau de l'atome (repère de l'ion). Le barycentre du couple ion/noyau atomique est représenté dont θ est l'angle de diffusion de ce dernier. Les angles de diffusion ϑ et ϕ sont respectivement ceux de l'ion et du noyau durant la collision. La variable τ est l'intégrale de temps dont le résultat définit le temps écoulé durant la collision. Pendant la collision, le barycentre du couple a une trajectoire rectiligne jusqu'aux points P_f et T_f où la distance entre l'ion et le noyau de l'atome devient suffisamment grande pour que l'effet des deux charges n'ait plus d'impact l'une sur l'autre.

Les propriétés des particules sont évaluées aux points P_a et T_a . L'énergie cinétique et le temps à la sortie de P_a sont corrigés des variations de vitesse dans le segment sortant de la trajectoire. Pour ce faire, le modèle utilise une approximation quasi élastique, dans laquelle une perte d'énergie locale

Les codes Monte Carlo utilisant l'approximation BCA tels que TRIM, font varier aléatoirement le paramètre d'impact p en suivant une distribution de probabilité qui dépend de la masse volumique du milieu.

Modélisation du dispositif expérimental dans SRIM/TRIM

Les différents éléments du dispositif sont modélisés sous forme de couches de matériaux correspondant à chacun des éléments qui sont répertoriés dans le tableau 2.6.

Élément du dispositif	Matériau dans SRIM/TRIM	Masse volumique (g/cm^3)	Épaisseur (cm)
Kapton	Kapton, Polymide Film	1,42	0,007500
Air	Air, Dry (ICRU-104)	$1,2048 \times 10^{-3}$	80
DOSION (partie 1)	Mylar, Melinex	1,4	0,003650
DOSION (partie 2)	Aluminium	2,702	0,000100
DOSION (partie 3)	Or	13,311	0,000034
Air	Air, Dry (ICRU-104)	$1,2048 \times 10^{-3}$	44
Cuivre	Cuivre	8,92	0,0002000
Air	Air, Dry (ICRU-104)	$1,2048 \times 10^{-3}$	5
Milieu cellulaire	Water Liquid (ICRU-206)	1	0,2

TABLEAU 2.6 – Caractéristiques des différentes couches de matériaux modélisant le dispositif expérimental avec SRIM/TRIM

Les paramètres d'entrée concernant la simulation sont indiqués dans le tableau 2.7.

Paramètre	Valeur
Particule incidente	Alpha
Énergie de faisceau	67,4 MeV
Nombre de particules	10 000
Version des tables du pouvoir d'arrêt massique	SRIM-2010 [83]
Fichier de sortie	Ionisation dans l'eau vs profondeur du milieu
Résolution de la profondeur dans le milieu	18 μm

TABLEAU 2.7 – Paramètres d'entrée pour la simulation SRIM/TRIM du dispositif expérimental

Méthode numérique de simulation du SOBP

À partir du résultat de la simulation de SRIM/TRIM, il est possible de réaliser la simulation du pic de Bragg étalé (SOBP) via une méthode numérique. Le processus est décrit par la figure 2.30 dont le code de simulation a été réalisé sous python (v. 3.7) [253], et s'appuie sur les bibliothèques pandas [254], numpy [255] et scipy [256].

La simulation SRIM/TRIM permet d'obtenir le dépôt de dose dans le milieu cellulaire (assimilé à de l'eau) pour un faisceau de particules α dont l'énergie en sortie de ligne AX3 est de 67,4 MeV. Ce dépôt de dose, proportionnel à la perte d'énergie dE/dx des particules à travers le dispositif expérimental, forme un pic de Bragg dans le milieu cellulaire. La profondeur x_{max} du pic de Bragg

(maximum du dépôt de dose) dans l'eau dépend de l'énergie des particules incidentes. Ainsi pour construire numériquement les pics de Bragg induits par chaque faisceau avec une énergie dégradée, un décalage d'une distance d est appliqué successivement au pic de Bragg obtenue par la simulation SRIM/TRIM. Chaque pic de Bragg i nouvellement simulé dispose d'une énergie dégradée par une épaisseur d'eau d vis-à-vis de l'énergie du faisceau du pic de Bragg $i - 1$. Notons que cette méthode fait l'approximation que la dispersion longitudinale du faisceau est constante quelle que soit l'énergie du faisceau (c'est-à-dire, quelle que soit l'épaisseur de dégradeur utilisée).

La dose à une profondeur x du milieu est proportionnelle à la perte d'énergie totale qui est la somme des contributions de chaque faisceau i au point x , pondérée par le nombre de particules n délivrées par chaque faisceau i . Ce calcul matriciel, explicité par l'équation 2.13, permet de déterminer le vecteur n . Cela revient à calculer la matrice pseudo-inverse des pertes d'énergie de chaque pic de Bragg élémentaire en considérant le vecteur $\left(\frac{dE}{dx}\right)_x$ constant puisque le dépôt de dose doit être homogène. Les résultats présentés dans la figure 2.30 sont normalisés par le nombre de particules.

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_x = \sum_{i=1}^N n_i \left(\frac{dE}{dx}\right)_{E_i, x} \quad (2.13)$$

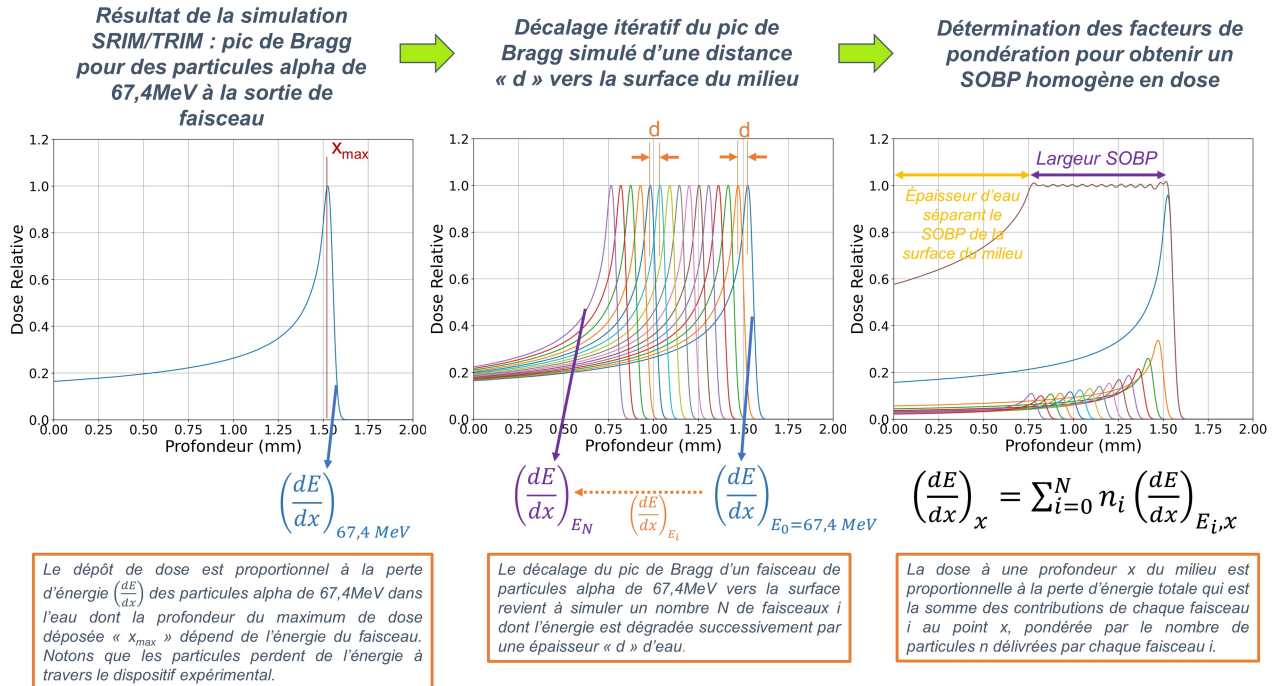


FIGURE 2.30 – Description de la méthode numérique utilisée pour simuler le pic de Bragg étalé.

2.4.3 Détermination des paramètres expérimentaux pour la construction du SOBP

Détermination des épaisseurs de dégradeurs

L'obtention d'un pic de Bragg décalé s'effectue en plaçant une épaisseur d'eau déterminée numériquement via la méthode présentée ci-dessus. L'épaisseur d'eau nécessaire pour obtenir l'énergie de faisceau E_i est donc égale à $i \times d$ puisque nous avons considéré une équidistance entre chaque pic de Bragg élémentaire. Cette épaisseur d'eau dégrade l'énergie du faisceau, permettant à ce dernier d'entrer dans le milieu cellulaire avec une énergie moindre. Le faisceau interagit avec le milieu sur une plus courte distance, d'où le décalage du pic de Bragg.

Pour des raisons pratiques, les dégradeurs sont en aluminium dans le dispositif expérimental. Pour déterminer les épaisseurs des dégradeurs d'aluminium, il s'agit de convertir l'épaisseur d'eau e_{eau} déterminée, en épaisseur équivalente d'aluminium. L'épaisseur d'aluminium e_{Al} équivalente s'exprime comme le produit de l'épaisseur d'eau souhaitée avec le rapport des pouvoirs d'arrêts massiques de l'eau et de l'aluminium (équation 2.14).

$$e_{Al,i} = e_{eau,i} \left(\frac{S}{\rho} \right)_{Al}^{eau} \frac{\rho_{eau}}{\rho_{Al}} \quad \text{avec} \quad e_{eau,i} = i \times d \quad (2.14)$$

Détermination de l'épaisseur du bolus de PMMA

L'objectif de l'expérience est d'irradier les cellules à différents endroits du pic de Bragg étalé : avant le SOBP, au milieu du SOBP et après le SOBP. Dans la mesure où la position des cellules est fixe dans le dispositif expérimental, il est donc nécessaire de déplacer le SOBP vis-à-vis de la position des cellules. Pour ce faire, un bolus de PMMA est placé dans le dispositif expérimental avant le milieu cellulaire afin de dégrader l'énergie de chaque faisceau composant le SOBP de telle manière à déplacer le SOBP dans le milieu cellulaire. Selon le déplacement du SOBP souhaité, l'épaisseur du bolus en PMMA diffère. Les épaisseurs de PMMA équivalentes sont déterminées par l'équation 2.15, de manière analogue au calcul des épaisseurs en aluminium des dégradeurs.

$$e_{PMMA} = e_{eau} \left(\frac{S}{\rho} \right)_{PMMA}^{eau} \frac{\rho_{eau}}{\rho_{PMMA}} \quad (2.15)$$

Détermination des temps d'irradiation de chaque dégradeur

Comme évoqué précédemment, la détermination du nombre de particules délivrées par chaque faisceau composant le SOBP permet de pondérer la somme des pics de Bragg élémentaires afin d'obtenir une dose homogène sur la largeur du SOBP. En normalisant le SOBP par le nombre de particules, le vecteur n (calculé par la matrice pseudo-inverse) indique directement les facteurs de pondération de chaque dégradeur. Expérimentalement, le débit de dose \dot{D} est constant (1 Gy/min), ainsi la modulation du nombre de particules délivrées à travers chaque dégradeur i est ajustée par le temps d'irradiation t de chacun des dégradeurs. La dose D déposée est donc directement liée au temps d'irradiation de chacun des dégradeurs via l'équation 2.16.

$$t_i = \frac{D_i}{\dot{D}} = \frac{\phi_i \text{ TEL}}{\dot{D}} \quad 1,6 \times 10^{-19} \quad (2.16)$$

Homogénéité en dose du SOBP

L'homogénéité de la dose sur la largeur du SOBP est estimée suivant l'équation 2.17 à partir de la dose maximum D_{max} et la dose minimum D_{min} obtenue sur la largeur du SOBP, telle qu'illustrée sur la figure 2.28. Rappelons que l'homogénéité de la dose est donc fonction de la largeur du SOBP ainsi que du nombre de dégradateurs utilisés.

$$\text{Homogénéité} = \frac{D_{max} - D_{min}}{D_{max} + D_{min}} \times 100 \quad (2.17)$$

2.4.4 Résultats des simulations et conception du dispositif

Différentes options combinant la variation de la largeur du SOBP et la variation du nombre de dégradateurs utilisés ont été réalisées (voir figure 2.28). L'option retenue est la construction d'un SOBP d'une largeur de 760 μm en utilisant 9 dégradateurs d'épaisseurs différentes. Ainsi la construction du SOBP s'effectue avec 10 pics de Bragg élémentaires en comptant le pic de Bragg dont l'énergie de faisceau n'est pas dégradée. Ce SOBP répond au cahier des charges suivant :

- La largeur du SOBP est suffisamment importante pour irradier les cellules à différents endroits du SOBP.

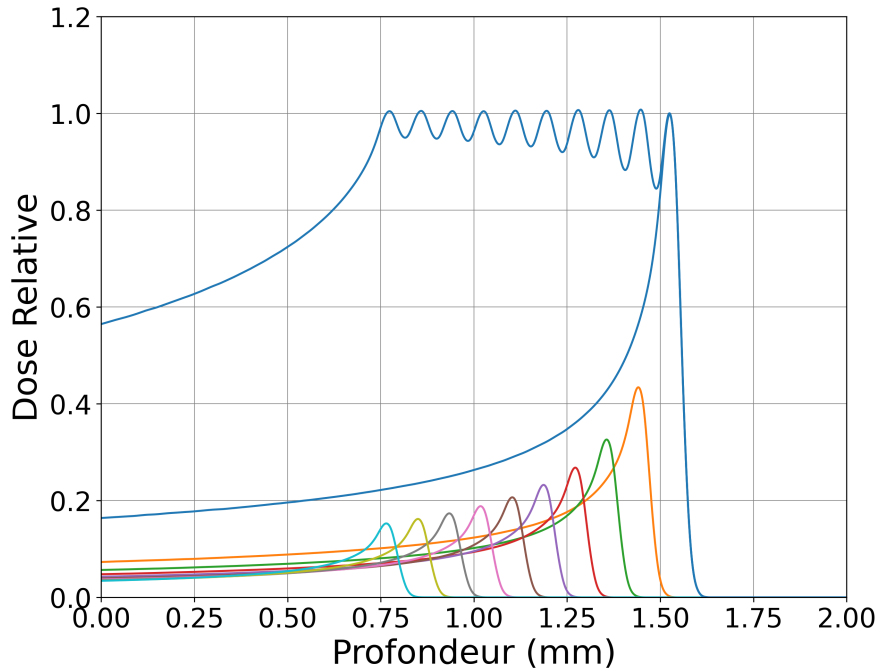


FIGURE 2.31 – Pic de Bragg étalé (SOBP) simulé numériquement avec 10 pics de Bragg élémentaires pour une largeur de SOBP de 760 μm . L'homogénéité en dose sur la largeur du SOBP est de 8,82 %.

- L'homogénéité en dose du SOBP est acceptable pour une expérience de radiobiologie (< 10 %).
- Les facteurs de pondération déterminés sont en accord avec les contraintes expérimentales : temps d'irradiation pour chaque dégradeur suffisamment long devant la vitesse de déplacement du porte-dégradeur.

La figure 2.31 montre les résultats de la simulation numérique du SOBP. L'homogénéité en dose est de 8,82 % compte tenu de la largeur du SOBP et du nombre de dégradeurs utilisés.

Épaisseurs des dégradeurs

Le tableau 2.8 présente les épaisseurs d'aluminium calculées avec l'équation 2.14, mais également les épaisseurs réelles réalisées expérimentalement. En pratique, les dégradeurs d'aluminium sont construits sous forme d'un empilement (stack) de feuilles d'aluminium de différentes épaisseurs, dont les dimensions sont de 25 mm × 25 mm. L'épaisseur réelle de chaque dégradeur est déterminée via l'équation 2.18 en mesurant la masse de chacun d'entre eux via une balance haute précision, et en connaissant les dimensions et la masse volumique de l'aluminium (2,6989 g.cm⁻³). Notons que la réalisation du dégradeur i est validée lorsque l'écart relatif entre l'épaisseur calculée et réelle est inférieur à ± 0,5 %.

$$e_{Al}^{réelle} = \frac{m_{Al}}{\rho_{Al} \times S} \quad (2.18)$$

Numéro du pic de Bragg	Profondeur du pic de Bragg (μm)	Épaisseur calculée des dégradeurs en aluminium (μm)	Épaisseur réelle des dégradeurs en aluminium (μm)	Écart relatif (%)
0	1520	0,0	0,0000	/
1	1440	42,0	42,1900	0,45
2	1359	84,0	84,3405	0,41
3	1260	126,0	126,1551	0,12
4	1180	170,0	170,7955	0,47
5	1100	210,0	211,6813	0,80*
6	1020	254,5	253,4959	-0,39
7	939	296,5	296,9901	0,17
8	840	339,0	338,6215	-0,11
9	760	382,0	381,4295	-0,14

TABLEAU 2.8 – Résultats des épaisseurs simulées et réelles des dégradeurs d'aluminium avec les facteurs de pondération associés. *Écart relatif le plus petit possible d'obtenir avec les épaisseurs de feuilles d'aluminium disponibles pour réaliser le stack.

Temps d'irradiation des dégradeurs

Le modèle numérique (réalisé via python) détermine les facteurs de pondération, dont le tableau 2.9 présente les résultats. Dans le cadre de la collaboration avec le laboratoire IP2I sur ce

travail, ces résultats combinés aux épaisseurs des dégradateurs d'aluminium déterminés ont été vérifiés par simulation GEANT4. Ces simulations ont été effectuées par l'équipe lyonnaise et ont donné lieu à un ajustement des facteurs de pondération. Ces derniers ont été retenus pour définir les temps d'irradiation sur chaque dégradateur.

Les temps d'irradiations calculés présentés dans le tableau 2.9 sont valables pour délivrer une dose de 1 Gy au milieu cellulaire avec un débit de dose de 1 Gy/min. Notons que dans le dispositif expérimental, la présence du détecteur à rayons X en regard du milieu cellulaire permet de mesurer le temps réel d'irradiation de chaque dégradateur. Les écarts relatifs entre les temps calculés et mesurés sont inférieurs à 10 %. Nous pouvons noter que des temps d'irradiations courts sur un dégradateur favorisent l'incertitude expérimentale. Ce point peut s'expliquer par les contraintes expérimentales, telles qu'un temps d'arrêt court du porte-dégradateur motorisé vis-à-vis de sa vitesse de déplacement.

Numéro du pic de Bragg	Profondeur du pic de Bragg (μm)	Facteur de pondération calculé via python	Facteur de pondération ajusté via GEANT4	Temps d'irradiation calculé via GEANT4 (s)	Temps d'irradiation réel mesuré (s)	Écart relatif (%)
0	1520	0,9975	0,8426	50,56	50,50	0,11
1	1440	0,4284	0,1981	11,88	12,20	2,64
2	1359	0,3173	0,1976	11,85	12,20	2,90
3	1260	0,2860	0,1745	10,47	10,80	3,15
4	1180	0,2262	0,1243	7,45	7,80	4,58
5	1994	0,1994	0,1524	9,14	9,40	2,79
6	1020	0,1791	0,0698	4,18	4,60	9,83
7	939	0,1636	0,1722	10,33	10,60	2,59
8	840	0,1714	0,000	/	/	/
9	760	0,1492	0,2090	12,54	13,00	2,56

TABLEAU 2.9 – Résultats des facteurs de pondération calculés numériquement avec python et ajustés par simulation GEANT4. Les temps d'irradiation sont calculés à partir de facteurs ajustés via GEANT4 pour délivrer une dose de 1 Gy avec un débit de dose de 1 Gy/min.

Amélioration du dispositif expérimental

Afin de réduire les erreurs expérimentales sur les temps d'irradiations des dégradateurs, le dispositif expérimental a été amélioré afin d'effectuer une irradiation continue de l'ensemble du SOBP. En effet, le dispositif expérimental précédent propose d'utiliser un porte-dégradateur où une position correspond à une épaisseur de dégradateur en aluminium précise. Le porte-dégradateur motorisé se déplace en marquant des temps d'arrêt plus ou moins longs selon le facteur de pondération associé à l'épaisseur de dégradateur considérée. Avec ce dispositif, le SOBP est donc construit successivement de la profondeur la plus importante vers la surface du milieu en dégradant de plus en plus l'énergie du faisceau. Cette méthode induit des écarts sur les temps d'irradiation qui peuvent être importants (10 %), engendrant ainsi une incertitude sur l'homogénéité en dose du SOBP. Pour pallier à cette problématique, le porte-dégradateur de forme rectiligne a été remplacé par une roue. Ce dispositif s'inspire des

mécanismes existants sur les lignes d'irradiation cliniques. En connaissant la vitesse de rotation de la roue qui reste constante pendant l'irradiation, il est possible de construire le SOBP en "balayant" le dépôt de dose sur toute la profondeur du SOBP. L'avantage de cette technique d'irradiation est d'éviter des temps d'arrêt du porte-dégradeur, et de déposer la dose sur l'ensemble des cellules de manière plus homogène puisque le SOBP n'est pas construit de manière "saccadée". En pratique pour que ceci soit réalisable, plusieurs ouvertures sur la roue disposent de la même épaisseur de dégradeur en aluminium afin de correspondre aux facteurs de pondération, en tenant compte de la vitesse de la rotation de la roue. En d'autres termes, chaque dégradeur est présent sur une portion d'arc de la roue plus ou moins importante selon le facteur de pondération. Le tableau 2.10 répertorie ces portions d'arc pour les différents pics de Bragg élémentaires sachant qu'une ouverture sur la roue représente une portion d'arc maximum de $6,5^\circ$. Chaque position sur la roue a une ouverture ajustable comme l'indique la figure 2.32 qui présente la roue avec l'ensemble des dégradeurs positionnés.

Également, les épaisseurs de dégradeurs ont été ajustées afin de correspondre aux épaisseurs des feuilles d'aluminium fabriquées par le constructeur (Goodfellow). Les facteurs de pondération ont été ajustés par simulation GEANT4 en conséquence afin de conserver une homogénéité en dose du SOBP de l'ordre de 8 %. Le tableau présente les épaisseurs des dégradeurs d'aluminium ainsi que les facteurs de pondération ajustés.

Afin de s'affranchir de la variation de straggling angulaire (diffusion coulombienne multiple) selon les différentes épaisseurs des dégradeurs, ces derniers sont positionnés non pas proche de la sortie de faisceau comme dans la première version du dispositif, mais proche du milieu cellulaire (figure 2.33). Deux collimateurs positionnés en amont et en aval de la roue permettent de définir spatialement le faisceau sur les dégradeurs (collimateur 1) et sur le milieu cellulaire (collimateur 2). La présence de la roue ne permet plus de contrôler le faisceau à l'entrée du milieu via un détecteur à rayons X en regard du milieu cellulaire. Dès lors, une chambre d'ionisation est insérée dans le dispositif juste avant le collimateur 2 afin de contrôler le nombre de particules délivrées (figure 2.34).

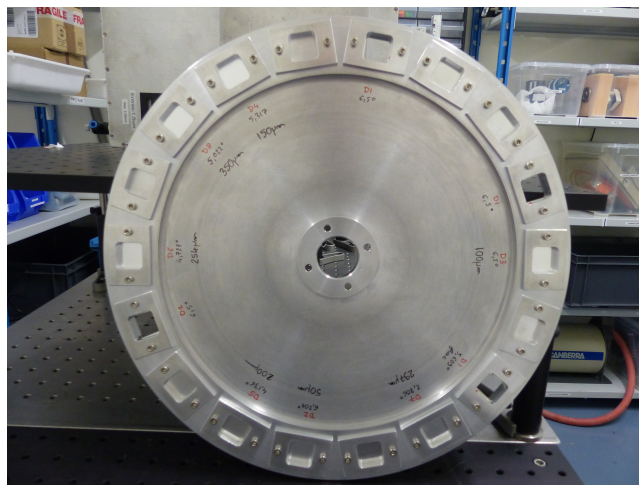


FIGURE 2.32 – Photographie de la roue avec la position et l'épaisseur de l'ensemble des dégradeurs d'aluminium.

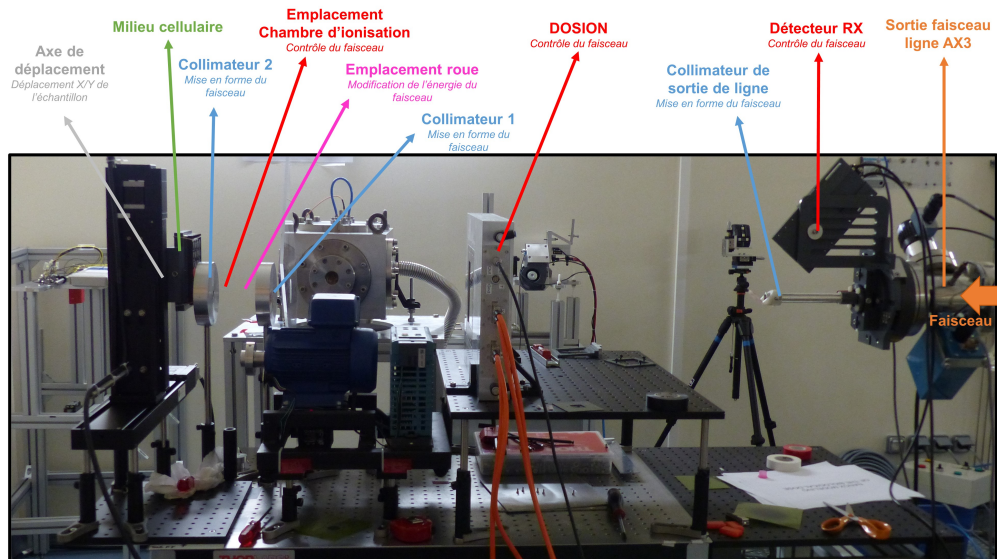


FIGURE 2.33 – Photographie du dispositif expérimental dans la configuration pour l'utilisation de la roue afin d'irradier des cellules au pic de Bragg étalé.

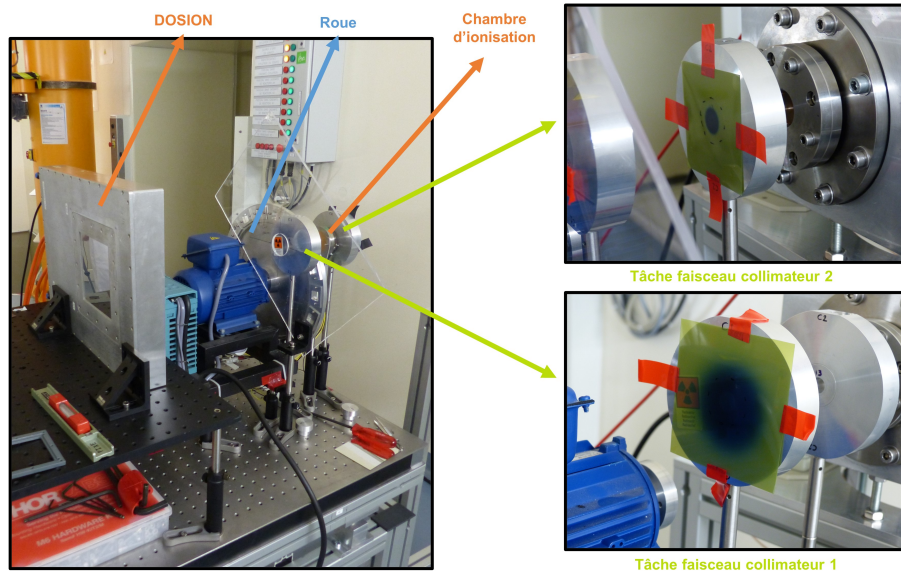


FIGURE 2.34 – Photographie de la roue dans le dispositif expérimental. Les taches de faisceaux avant les collimateurs 1 et 2 sont également présentées, ainsi que les chambres d'ionisation pour le contrôle du faisceau.

Numéro du pic de Bragg	Épaisseur de dégradeur théorique (μm)	Épaisseur de dégradeur réel (μm)	Facteur de pondération ajusté via GEANT4	Temps d'irradiation normalisé (%)	Angle ($^\circ$)	Nombre d'ouverture
0	0	0	0,850	41,98	25,110	3,863
1	50	50	0,210	10,37	6,204	0,954
2	100	100	0,220	10,86	6,499	1,000
3	150	150	0,180	9,89	5,317	0,818
4	200	200	0,140	6,91	4,136	0,636
5	250	254	0,160	7,90	4,727	0,727
6	300	297	0,095	4,69	2,806	0,432
7	350	350	0,170	8,40	5,022	0,773

TABLEAU 2.10 – Épaisseurs et facteurs de pondération pour le dispositif d'irradiation avec la roue. Les portions d'arc correspondant à chaque pic de Bragg élémentaire sont également mentionnées correspondant à un nombre d'ouvertures sur la roue.

2.4.5 Validation expérimentale du dispositif

Les paragraphes précédents ont décrit la construction du dispositif expérimental pour l'irradiation de cellules au pic de Bragg étalé avec des particules alpha. Les étapes de simulation et de conception du dispositif ont été explicitées. Il s'agit maintenant de valider expérimentalement le dispositif d'irradiation. Pour ce faire, des films radiochromiques (Gafchromic HDv2) sont placés à différents endroits du SOBP comme indiqué dans la figure 2.35. Notons que quatre des films sont positionnés dans le SOBP et deux après le SOBP. Les films sont ensuite numérisés afin de mesurer la densité optique proportionnelle au dépôt de dose. La figure 2.7 présente les profils mesurés sur chacun des films. Pour les quatre films placés dans le SOBP (1 mm, 1,2 mm, 1,3 mm et 1,5 mm de profondeur dans le milieu) les profils se superposent et montrent une homogénéité en dose de l'ordre de 10 % ce qui est en accord avec les simulations. De plus, en mesurant la largeur à mi-hauteur de chacun des profils, le champ latéral est bien égal à 13 mm validant expérimentalement l'homogénéité latérale (> 95 %).

Les résultats présentés par les figures 2.35 et 2.36 sont obtenus avec la première version du dispositif expérimental, soit avec le porte dégradeurs rectilignes. Avec une méthode identique, le dispositif expérimental avec la roue a été également validé et des résultats similaires ont été obtenus. Ces mesures valident les simulations GEANT4 effectuées, et montrent la faisabilité du dispositif à produire un pic de Bragg étalé avec des particules α . Cette validation physique du dispositif représente la dernière étape avant l'irradiation des échantillons biologiques.

2.4.6 Résultats des mesures radiobiologiques

Calcul de la dose

Le calcul de la dose délivrée aux échantillons biologiques s'effectue a posteriori des irradiations. La dose déposée D pour chaque dégradeur est déterminée via l'équation 2.19 où I est l'intensité de faisceau (constante lors de l'irradiation), t est le temps d'irradiation pour le dégradeur i , $S(E)$ est

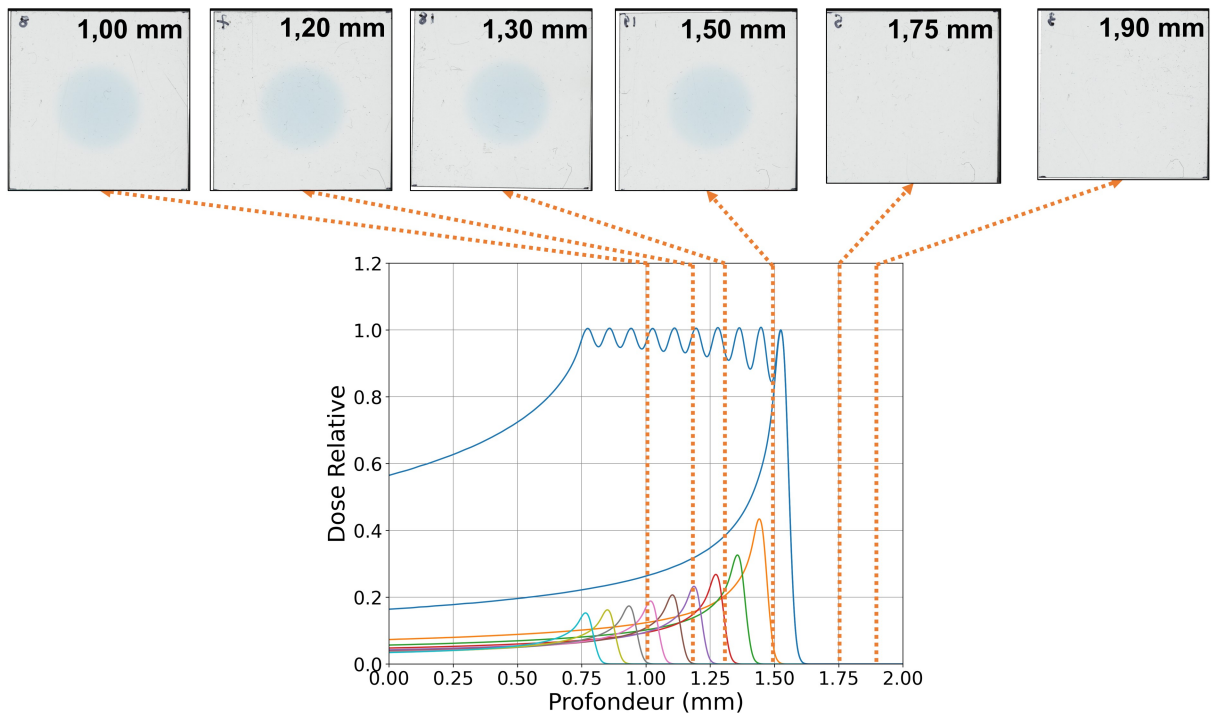


FIGURE 2.35 – Photographies après irradiation et positions des films radiochromiques HDv2 dans le SOBP pour mesurer l’homogénéité en dose du SOBP.

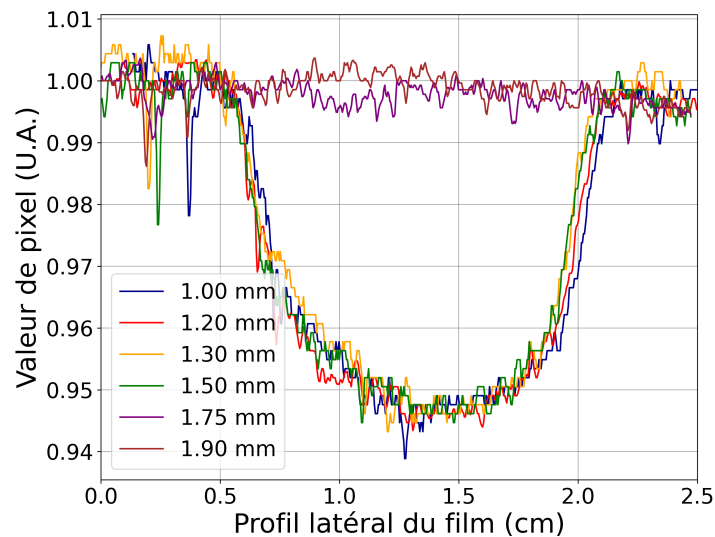


FIGURE 2.36 – Profils latéraux des films radiochromiques HDv2. La valeur de pixel exprime la différence de densité optique des films due à l’irradiation. La superposition des profils pour les films positionnés dans le SOBP montre l’homogénéité en dose du SOBP.

le pouvoir d'arrêt de l'eau pour l'énergie de faisceau E (plus une portion donnée dans le SOBP), F est le facteur de conversion des unités, $Z = 2$ est le numéro atomique des particules α , $e = 1,6 \cdot 10^{-19} C$ est la charge élémentaire de l'électron, β est le rapport entre la mesure du détecteur à la sortie de faisceau et la mesure de la chambre d'ionisation avant l'entrée du milieu qui donne une mesure du nombre de particules ayant traversé les dégradeurs, ρ est la masse volumique du milieu et S est la surface du faisceau (disque de 13 mm de diamètre dans notre cas).

$$D = \frac{I}{\rho S Z e} F \sum t_i S(E)_i \beta_i \quad (2.19)$$

Comparaison des données expérimentales au modèle NanOx

La validation expérimentale du dispositif étant effectuée, les cellules peuvent être placées au sein de la plateforme d'irradiation. Deux lignées cellulaires ont été irradiées (CHO et SQ20B) dans une gamme de doses allant de 0 à 4,5 Gy. Plusieurs campagnes de mesures ont été réalisées afin de répéter l'acquisition des données. La figure 2.37 présente la comparaison des données expérimentales avec le modèle NanOx. Notons que l'analyse des échantillons cellulaires ainsi que la modélisation des données radiobiologiques ont été réalisées par l'équipe de l'IP2I de Lyon. Les résultats préliminaires de la figure 2.37 montrent une répétabilité significative des mesures expérimentales et sont en accord avec les prédictions de NanOx. Ces observations viennent confirmer la faisabilité de la plateforme à irradier des échantillons biologiques au SOBP avec des particules α .

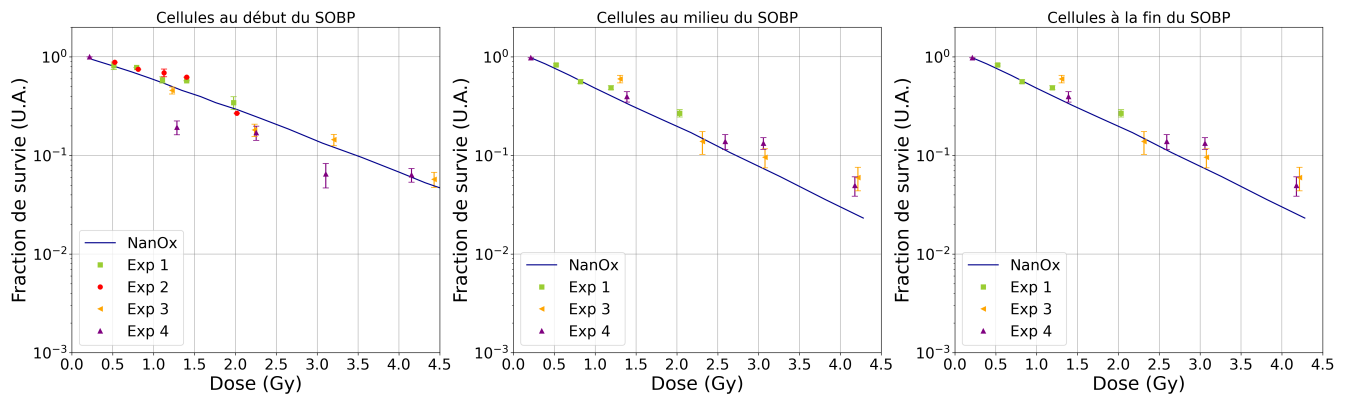


FIGURE 2.37 – Comparaison des données expérimentales radiobiologiques avec le modèle NanOx. Les cellules irradiées sont de la lignée SQ20B. Ces dernières ont été placées à différents endroits du SOBP : au début (graphe de gauche), au milieu (graphe du milieu) et à la fin du SOBP (graphe de droite).

2.5 Motivations concernant le développement de méthodes non-invasives de dosimétrie

Nous avons abordé dans ce chapitre les premières étapes du développement de la plateforme d'irradiation dédiée aux expériences de radiobiologie au cyclotron ARRONAX. Bien que les premiers travaux aient démontré la capacité de la plateforme à irradier des échantillons biologiques dans différentes conditions (faisceaux monoénergétiques, SOBP), des développements sont toujours en cours

(irradiation Flash, dispositif pour irradier le petit animal, etc.). Les travaux présentés sur l'irradiation de cellules au pic de Bragg étalé avec des particules α mettent en évidence la nécessité de développer des méthodes non-invasives de contrôle de la dose délivrée. Les intérêts sont multiples :

- Ne pas perturber le faisceau de particules : chaque élément du dispositif entre la sortie de faisceau et le milieu biologique interagit avec le faisceau engendrant une perte d'énergie de ce dernier ainsi qu'une dispersion latérale. Développer des méthodes qui fournissent des informations provenant directement du milieu permettrait de réduire le nombre d'éléments présents dans le dispositif.
- Rendre plus compact le dispositif expérimental : les dispositifs présentés dans ce chapitre ont montré l'utilisation d'un nombre important de détecteurs notamment pour le contrôle du faisceau. Réduire le nombre d'éléments du dispositif expérimental favorise la reproductibilité du dispositif (repositionnement des éléments). De plus comme le temps de faisceau de ce type d'accélérateur est limité, l'optimisation du dispositif expérimental permet un gain de temps (réduction du nombre de détecteurs à étalonner) et favorise l'acquisition de données.
- Localisation du dépôt de dose dans le milieu : nous avons vu qu'une validation par mesure physique du dispositif expérimental est nécessaire via des films radiochromiques par exemple, avant l'irradiation des échantillons biologiques. Pour autant, cette mesure se base sur des détecteurs étrangers au milieu cellulaire (bien que les films radiochromiques soient équivalents à l'eau), et est une mesure différée de l'irradiation de l'échantillon. Il est intéressant de pouvoir localiser le dépôt de dose en exploitant l'information provenant directement du milieu irradié.
- Mesure en ligne du dépôt de dose : nous avons vu que le calcul de la dose s'effectue a posteriori de l'irradiation de l'échantillon. Un des enjeux est également de pouvoir développer des méthodes directes de la dose déposée dans l'échantillon en temps réel pendant l'irradiation.

Ces points s'inscrivent dans la continuité du développement de la plateforme d'irradiation. Le cœur du travail de cette thèse s'est attaché au développement de méthodes non-invasives de dosimétrie en ligne. Les prochains chapitres vont expliciter les différentes approches étudiées.

CHAPITRE 3

LE BREMSSTRAHLUNG : UNE APPROCHE NON INVASIVE POUR LE CONTRÔLE DE FAISCEAUX D'IONS EN LIGNE

La composante continue d'un spectre à rayons X est appelée bremsstrahlung ou rayonnement de freinage. Ce phénomène décrit l'émission d'un photon suite à la perte d'énergie d'une particule chargée (ions et/ou électrons) par déflexion coulombienne [112]. En d'autres termes, la collision d'une particule chargée avec les atomes du milieu a pour conséquence de ralentir et dévier cette dernière. Il en résulte la création d'un photon dont l'énergie est proportionnelle à la perte d'énergie de la particule chargée. Le rayonnement bremsstrahlung est d'autant plus important que l'énergie de la particule chargée est élevée et que sa masse est faible.

Des équipes travaillant sur l'analyse non destructive de matériau via la méthode PIXE (Particle Induced X-ray Emission) se sont intéressées aux rayons X (RX) du bremsstrahlung afin d'améliorer la sensibilité de leurs mesures [257]. Dans le souci de conserver uniquement les émissions RX caractéristiques des atomes du milieu et d'extraire le bremsstrahlung des données brutes, des modèles théoriques ont été développés afin de simuler les sections efficaces du bremsstrahlung [257, 258, 259, 260]. Ces travaux se sont particulièrement intéressés au bremsstrahlung émis lors de l'interaction d'ions légers (protons, particules α) avec des cibles monoatomiques, dans une gamme d'énergie allant de 2 à 20 MeV.

Récemment, les rayons X du bremsstrahlung présentent un intérêt dans les domaines de l'hadronthérapie et la radiobiologie. Certaines études traitent de l'utilisation du bremsstrahlung comme un outil non invasif pour le contrôle du parcours de faisceaux d'ions entre 20 et 230 MeV [209, 212, 210, 216, 215, 214, 261]. Dans le cadre d'expériences en radiobiologie menées au cyclotron ARRONAX, le bremsstrahlung représente une approche prometteuse pour le contrôle de faisceaux en ligne. De premiers travaux ont notamment montré la faisabilité d'utilisation du bremsstrahlung pour un faisceau de particules α de 68 MeV [262].

Ce chapitre est dédié à l'ensemble des investigations concernant l'utilisation du bremsstrahlung réalisées dans le cadre de cette thèse. Une revue théorique du bremsstrahlung est présentée afin de préciser les différents processus physiques de rayonnement de freinage mis en jeu lors de l'interaction

des ions légers avec la matière. Puis nous expliciterons l'outil de simulation du spectre bremsstrahlung développé lors de ces travaux. Ce dernier repose sur les travaux théoriques des sections efficaces du bremsstrahlung [257, 258, 259, 260, 263]. La validité de ces modèles, développés pour des protons de 2-20 MeV, a été étudiée pour la gamme d'énergie de faisceaux disponibles à ARRONAX (17-70 MeV pour les protons et 68MeV pour les particules α) via la mesure de sections efficaces. Ces travaux permettent également d'apprécier la faisabilité de l'utilisation du bremsstrahlung pour différents faisceaux d'ions. Enfin, les résultats concernant le contrôle de la fluence particulaire, de la dose, et de l'énergie du faisceau pour des conditions proches d'expériences de radiobiologie sont présentés.

3.1 Revue théorique du bremsstrahlung des faisceaux d'ions

Une revue de l'ensemble des processus physiques participant au spectre RX continu est présentée dans les travaux de *Ishii et al.* [257]. Pour des ions légers tels que les protons ou les particules α les processus prédominants sont : le Quasi-Free Electron Bremsstrahlung (QFEB) [257, 258], le SEB [257, 259], le Atomic Bremsstrahlung (AB) [257, 260, 264] et le Nuclear Bremsstrahlung (NB) [257]. D'autres processus contribuent à la composante continue du spectre RX : Radiative Ionisation (RI) [265], Quasi-Molecular Bremsstrahlung (QMB) [257], Radiative Electron Bremsstrahlung (REC) [266], et le Molecular Orbital X-rays (MO) [257]. Les sections efficaces de ces derniers processus ont une dépendance importante vis-à-vis de la charge de la particule considérée. Ainsi ces phénomènes prédominent pour des ions lourds, mais sont négligeables pour des ions légers [257]. C'est pourquoi QMB, REC et MO ne sont pas étudiés dans le cadre des travaux présentés dans ce manuscrit.

3.1.1 QFEB : Quasi-Free Electron Bremsstrahlung

Le QFEB traduit le rayonnement de freinage produit par un électron appartenant aux atomes de la cible irradiée lorsqu'on se place dans le repère du projectile. L'électron est dévié en passant dans le champ coulombien du projectile et la perte d'énergie produit un photon. Notons que si la vitesse du projectile est très supérieure à celle de l'électron de la cible, ce dernier peut-être considéré comme libre et au repos [257].

Dans ce cas, l'énergie maximum T_r d'un photon issu du QFEB est donnée par l'équation 3.1. Elle correspond à l'énergie cinétique relative entre l'électron de masse m_e et le projectile de masse m_p disposant d'une énergie E_p :

$$T_r = \frac{m_e}{m_p} E_p \quad (3.1)$$

La section efficace différentielle de production du QFEB, $\frac{d^2\sigma^{QFEB}}{d\Omega dh\nu}$ tenant compte des effets relativistes au premier ordre, est indiquée dans la littérature en se plaçant dans le centre de masse du projectile [257, 258].

$$\frac{d^2\sigma^{QFEB}}{d\Omega dh\nu} = \begin{cases} 0 & \text{pour } h\nu > T_r \\ F_1^{QFEB}(E_p, h\nu, Z_T, Z_p) F_2^{QFEB}(E_p, h\nu, \theta) & \text{pour } h\nu < T_r \end{cases} \quad (3.2)$$

$$Avec \left\{ \begin{array}{l} F_1^{QFEB}(E_p, h\nu, Z_T, Z_p) = \frac{Z_p^2}{\pi} Z_T r_0^2 \alpha \frac{m_e c^2}{T_r h\nu} g(\xi_0, \xi) \\ F_2^{QFEB}(E_p, h\nu, \theta) = [\sin^2 \theta + \frac{1}{4}(1+T)(3 \cos^2 \theta - 1)] \ln\left(\frac{1+\sqrt{T}}{1-\sqrt{T}}\right) - \frac{1}{2}\sqrt{T}(3 \cos^2 \theta - 1) \\ \quad + \frac{\beta}{2} \cos \theta [(7-T) \sin^2 \theta + \frac{1}{2}(\cos^2 - \frac{3}{2} \sin^2 \theta)(10T + 3 - 3T^2)] \ln\left(\frac{1+\sqrt{T}}{1-\sqrt{T}}\right) \\ \quad - 2\beta\sqrt{T} \cos \theta (\cos^2 \theta - 2 \sin^2 \theta) \\ et \quad : \quad \beta = \sqrt{\frac{2T_r}{m_e c^2}} \quad ; \quad T = \frac{T_r - h\nu}{T_r} \end{array} \right\} \quad (3.3)$$

Où Z_p et Z_T sont respectivement les numéros atomiques du projectile et de l'électron, r_0 est le rayon de l'atome de Bohr, α est la constante de structure fine, $m_e c^2$ est l'énergie de l'électron au repos, θ est l'angle d'émission du photon par rapport à l'électron incident et $g(\xi_0, \xi)$ est un facteur correctif de la déflexion coulombienne [258].

L'équation 3.2 exprime la section efficace différentielle du QFEB dans le repère du centre de masse, pour l'exprimer dans le repère du laboratoire, il est nécessaire d'appliquer une transformée de Lorentz (équation 3.4). À noter que θ_l et $h\nu_L$ sont respectivement l'angle d'émission et l'énergie du photon dans le repère du laboratoire.

$$\frac{d^2 \sigma^{QFEB}}{d\Omega_L dh\nu_L} = \frac{1 - \beta^2}{1 - \beta \cos \theta_L} \frac{d^2 \sigma^{QFEB}}{d\Omega dh\nu} \quad (3.4)$$

$$Avec \left\{ \begin{array}{l} h\nu = \frac{1 - \beta \cos \theta_L}{\sqrt{1 - \beta^2}} h\nu_L \\ \cos \theta = -\frac{\cos \theta_L - \beta}{1 - \beta \cos \theta_L} \end{array} \right\} \quad (3.5)$$

3.1.2 SEB : Secondary Electron Bremsstrahlung

Le SEB correspond aux rayonnements de freinage émis par les électrons secondaires créés par l'interaction des ions avec le milieu via le régime d'ionisation. Les premiers calculs de la section efficace théorique du SEB ont été proposés par *Folkmann et al.* et *Ishii et al.*, *Morita et al.* en utilisant une approche classique [257]. Une autre approche proposée par *Miraglia et al.*, basée sur l'approximation classique de Thomson, a permis d'affiner le modèle théorique et de simplifier le formalisme mathématique [259].

$$\frac{d^2 \sigma^{SEB}}{d\Omega dh\nu} = F_1^{SEB}(E_p, h\nu, Z_T, Z_p) F_2^{SEB}(E_p, h\nu, \theta) \quad (3.6)$$

$$Avec \left\{ \begin{array}{l} F_1^{SEB}(E_p, Z_T, Z_p) = \frac{Z_T^2 Z_p^2}{4\pi c^3 v_p \ln \frac{\sigma^2}{I_0}} \\ F_2^{SEB}(E_p, h\nu, \theta) = \frac{\ln(2\eta)}{\eta} (S_1 + \epsilon S_2 \cos \theta) \\ S_1 = 2(1 + \eta) \ln\left(\frac{1}{\eta}\right) - 4(1 - \eta) + \sin^2 \theta [4(1 - \eta) - (1 + 3\eta) \ln\left(\frac{1}{\eta}\right)] \\ S_2 = [1 - \eta^2 - 2\eta \ln\left(\frac{1}{\eta}\right)] + \frac{1}{2} \sin^2 \theta [6\eta \ln\left(\frac{1}{\eta}\right) - (1 - \eta)(1 + 5\eta)] \\ et \quad \epsilon = 4\sqrt{\frac{T_m}{c^2/2}} \quad ; \quad \eta = \frac{h\nu + I_1}{T_m + I_1} \end{array} \right\} \quad (3.7)$$

Où v_p est la vitesse du projectile, I_0 et I_1 sont les énergies moyennes d'excitation et T_m est l'énergie maximum de prédominance des RX du SEB dans le spectre.

$$T_m = 4 \frac{m_e}{m_p} E_p = 4T_r \quad (3.8)$$

Les travaux de *Ishii et al.*, qui confrontent le modèle théorique des sections efficaces du SEB à des mesures, ont montré la dépendance angulaire d'émission des photons du SEB. Ces derniers sont préférentiellement émis vers l'avant par rapport à la direction des électrons secondaires, avec une intensité maximum à un angle de 90° . Expérimentalement, cette propriété a de l'importance notamment dans le choix de la position du détecteur de RX dans le souci de maximiser ou minimiser la détection des photons du SEB [257].

3.1.3 AB : Atomic Bremsstrahlung

Comme décrit par *Amusia et al.* [264] l'AB n'est pas une émission de photon suite à la décélération et la déviation d'une particule chargée. Ainsi ces RX ne sont pas rigoureusement associés au phénomène de bremsstrahlung. Pour autant, ces derniers participent à la composante continue du spectre, c'est pourquoi il fût étudié dans la littérature en l'associant au rayonnement du bremsstrahlung.

AB est une émission continue du spectre électromagnétique qui est générée par la désexcitation des atomes du milieu qui sont excités dans un état de continuum. Le mécanisme d'excitation des atomes du milieu provient de la polarisation de ces derniers sous l'influence des ions incidents. C'est pourquoi AB est également appelé Polarisation Radiation (PR). Lorsqu'une particule chargée passe à proximité d'un atome, le cortège électronique de ce dernier est attiré (ions positifs) ou repoussé (électrons) par la particule chargée. Un dipôle se crée selon l'axe défini entre le projectile et le noyau de l'atome. Avec le mouvement du projectile, le moment dipolaire varie engendrant des transitions énergétiques entre les électrons du cortège électronique ayant pour conséquence l'émission de RX [264] de manière énergétiquement continue.

AB est souvent associé dans la littérature avec le processus de Radiative Ionisation (RI), car son origine se situe également au sein du cortège électronique de l'atome. En effet, un électron du cortège électronique d'un atome peut être éjecté suite à la diffusion du projectile avec l'atome (ionisation). L'électron émis peut rayonner par bremsstrahlung en interagissant avec un électron du cortège électronique de l'atome ionisé. Le rayon X ainsi produit est appelé Radiative Ionisation (RI). Bien que le mécanisme de production de RI soit similaire à celui du SEB, la différence entre ces deux processus s'exprime par la différence de localisation géographique où a lieu la décélération et déviation de l'électron secondaire. Le SEB suppose que l'électron éjecté sort du cortège électronique de son atome d'origine et interagit avec des électrons des atomes voisins.

Dans la continuité de leurs travaux sur le SEB *Pacher et al.* [260] ont proposé un calcul de la section efficace d'AB (équation 3.9), qui intègre également le processus de RI [257]. Dans la suite du manuscrit, AB fera également référence à RI comme le suppose la littérature en considérant que la contribution au spectre RX de ces processus est d'origine interne au cortège électronique d'un atome.

$$\frac{d^2\sigma^{AB}}{d\Omega dh\nu} = F_1^{AB}(E_p, h\nu, Z_T, Z_p) F_2^{AB}(E_p, h\nu, \theta) \quad (3.9)$$

$$Avec \left\{ \begin{array}{l} F_1^{AB}(E_p, Z_T, Z_p) = \frac{n_k^2 Z_p^2}{4\pi c^3 v_p^3 Z_T} \\ F_2^{AB}(E_p, h\nu, \theta) = (a_0 + a_2 \sin^2 \theta) + 4\beta \cos \theta (b_0 + b_2 \sin^2 \theta) \end{array} \right\} \quad (3.10)$$

Où n_k représente le nombre d'électrons sur la couche K d'un atome du milieu. Les paramètres a_0 , a_2 , b_0 et b_2 dépendent des transitions énergétiques des électrons de la couche K dans le cortège électronique, et sont fonction de l'énergie normalisée du photon émis $h\nu_A$.

$$\left\{ \begin{array}{l} h\nu_A = \frac{h\nu^2}{4v_p^2 Z_T^2} \\ a_0 = 2(K_{1,4} - h\nu_A K_{2,4})/\sqrt{h\nu_A} \\ a_2 = (3h\nu_A K_{2,4} - K_{1,4})/\sqrt{h\nu_A} \\ b_0 = 4\sqrt{h\nu_A}(K_{1,5} - h\nu_A K_{2,5}) \\ b_2 = 2\sqrt{h\nu_A}(5h\nu_A K_{2,5} - 3K_{1,5}) \end{array} \right\} \quad (3.11)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} K_{1,4} = \ln y + \frac{3}{y} - \frac{3}{2y^2} + \frac{1}{3y^3} - \frac{11}{16} \\ K_{2,4} = y - 4 \ln y - \frac{6}{y} + \frac{2}{y^2} - \frac{1}{3y^3} + \frac{10}{3} \\ K_{1,5} = \ln y + \frac{4}{y} - \frac{3}{y^2} + \frac{4}{3y^3} - \frac{1}{4y^4} - \frac{25}{12} \\ K_{2,5} = y - 5 \ln y - \frac{10}{y} + \frac{5}{y^2} - \frac{5}{y^3} + \frac{1}{4y^4} + \frac{65}{12} \\ y = 1 + \frac{1}{h\nu_A} \end{array} \right\} \quad (3.12)$$

L'énergie limite des photons émie par AB (et RI) est définie par l'équation 3.13 [263].

$$h\nu_{AB}^{max} = \frac{2m_e c^2 \alpha Z_T v_p / c}{\left(\frac{Z_p Z_T m_e}{m_p} \left(1 - \frac{m_p Z_T}{m_T Z_p}\right)\right)^{1/4}} \quad (3.13)$$

3.1.4 NB : Nuclear Bremsstrahlung

NB est produit par la collision d'un ion projectile avec le noyau d'un des atomes du milieu. En effet, lorsque le projectile entre dans le champ Coulombien du noyau de l'atome, l'ion décélère et dévie de sa trajectoire, entraînant une perte d'énergie se traduisant par l'émission d'un photon [257, 260].

La section efficace de NB peut se calculer en considérant le dipôle électrique formé par l'ion et le noyau de l'atome, selon la seconde approximation de Born [257].

$$\frac{d^2 \sigma^{NB}}{d\Omega dh\nu} = F_1^{NB}(E_p, h\nu, Z_T, Z_p) F_2^{NB}(E_p, Z_T, h\nu, \theta) \quad (3.14)$$

$$Avec \left\{ \begin{array}{l} F_1^{NB}(E_p, Z_T, Z_p) = \frac{Z_p^4 Z_T^2}{\pi h\nu} \left(\frac{e^2}{m_e c^2}\right)^2 \left(\frac{m_e}{m_p}\right)^2 \frac{e^2}{\hbar c} \left(\frac{c}{v_p}\right)^2 \left(1 - \frac{m_p Z_T}{Z_p m_T}\right)^2 \\ F_2^{NB}(E_p, Z_T, h\nu, \theta) = \ln \frac{4E_p}{h\nu} - \ln \frac{Z_p Z_T e^2}{\hbar v_p} - \frac{1}{2} - \frac{1}{2} \left(\ln \frac{4E_p}{h\nu} - \ln \frac{Z_p Z_T e^2}{\hbar v_p} - \frac{3}{2}\right) \sin^2 \theta \end{array} \right\} \quad (3.15)$$

l'énergie maximum de NB est indiquée par l'énergie cinétique relative du projectile :

$$h\nu_{NB}^{max} = \frac{m_T}{m_T + m_p} E_p \quad (3.16)$$

Notons que NB est inversement proportionnel au carré de la masse du projectile et au carré de sa vitesse, donc sa contribution est négligeable pour les ions rapides.

3.1.5 Section efficace totale du bremsstrahlung

La section efficace différentielle totale du bremsstrahlung $\frac{d^2\sigma^{Br}}{d\Omega dh\nu}$ est la somme des sections efficaces différentielles du QFEB, SEB, AB et NB. Ces dernières peuvent être exprimées selon le produit de deux facteurs pour chaque processus i , comme indiqué dans les équations 3.2, 3.6 3.9 et 3.14.

$$\frac{d^2\sigma^{Br}}{d\Omega dh\nu} = \frac{d^2\sigma^{QFEB}}{d\Omega dh\nu} + \frac{d^2\sigma^{SEB}}{d\Omega dh\nu} + \frac{d^2\sigma^{AB}}{d\Omega dh\nu} + \frac{d^2\sigma^{NB}}{d\Omega dh\nu} = \sum_i F_1^i(E_p, h\nu, Z_T, Z_p) F_2^i(\theta) \quad (3.17)$$

Le terme $F_1^i(E_p, h\nu, Z_T, Z_p)$ est appelé facteur de force et dépend des paramètres cinématiques de l'interaction projectile / atome du milieu. Le terme $F_2^i(\theta)$ est appelé facteur de forme et traduit la dépendance angulaire de l'émission du photon X [257, 260].

Chacun des différents processus du bremsstrahlung a un domaine de prédominance selon l'énergie du photon émis. En effet, le spectre continu est caractérisé par les énergies maximums des différentes composantes du bremsstrahlung qui sont les énergies de transition de prédominance d'un phénomène à l'autre [257].

$$\text{Ainsi} \begin{cases} QFEB & \text{prédomine pour } h\nu < T_r \\ SEB & \text{prédomine pour } T_r < h\nu < T_m \\ AB & \text{prédomine pour } T_m < h\nu < h\nu_{AB}^{max} \\ NB & \text{prédomine pour } h\nu_{AB}^{max} < h\nu \end{cases} \quad (3.18)$$

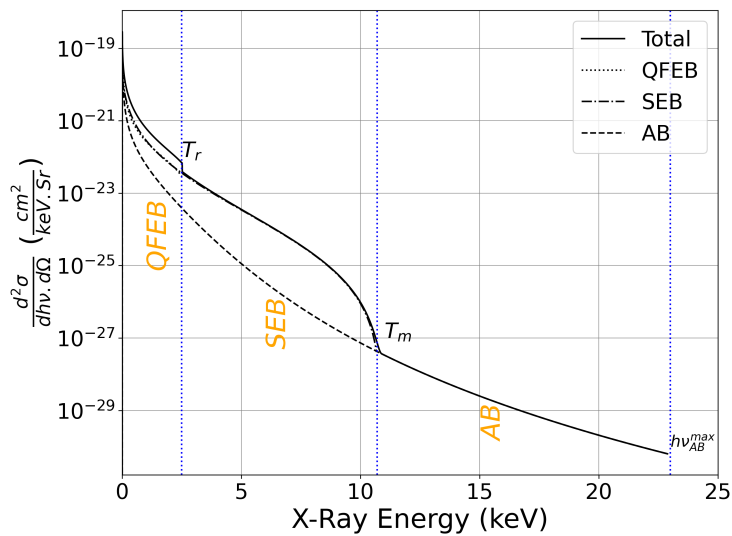


FIGURE 3.1 – Domaine de prédominance des processus du bremsstrahlung pour des protons de 5 MeV sur une cible de carbone.

La figure 3.1 illustre ces domaines de prédominance pour des protons de 5 MeV interagissant avec une cible de carbone. Les sections efficaces différentielles de chaque processus sont présentées. Pour une énergie de photon de $h\nu = T_r = 2,7$ keV, il n'y a plus de QFEB et donc le SEB devient le contribuant majeur du spectre. Il en est de même pour la transition entre SEB et AB pour une énergie de photon $h\nu = T_m = 10,8$ keV. À noter que NB n'est pas représenté, car pour les énergies de faisceaux d'ions disponibles à ARRONAX, NB est négligeable devant les autres contributions du bremsstrahlung. Dès lors, NB ne sera pas étudié dans la suite des travaux présentés.

3.2 Simulation du spectre bremsstrahlung

Dans l'optique d'utiliser le bremsstrahlung comme une méthode non invasive pour contrôler les faisceaux d'ions, il est intéressant de pouvoir simuler les spectres RX expérimentaux. L'objectif étant de pouvoir bien comprendre les phénomènes physiques mis en jeu, de proposer un outil pour étudier différents dispositifs expérimentaux afin d'optimiser la mesure du bremsstrahlung (choix détecteur, position du détecteur, etc.), et le cas échéant de prédire le signal dans certaines conditions expérimentales. L'idée est donc d'utiliser les travaux théoriques décrits précédemment afin de développer un modèle analytique.

La simulation d'un spectre RX de bremsstrahlung est basée sur l'équation 3.19, où N_X^{Br} est le nombre de RX du bremsstrahlung, N_p est le nombre de projectiles incidents, E_p^i et E_p^t sont respectivement les énergies initiales et transmises des ions traversant le milieu irradié, $\epsilon(h\nu)$ est l'efficacité de détection du détecteur utilisé, et $\mathcal{A}(d, h\nu, \theta)$ correspond à l'atténuation des RX par le milieu et par la distance cible-détecteur.

$$N_X^{Br} = N_p \int_{E_p^i}^{E_p^t} \int_{h\nu=0}^{h\nu=\infty} \epsilon(h\nu) \frac{d^2\sigma^{Br}}{d\Omega dh\nu}(E_p, h\nu, \theta) \mathcal{A}(d, h\nu, \theta) dh\nu dE_p \quad (3.19)$$

3.2.1 Perte d'énergie des ions dans le milieu

Les bases de données ASTAR et PSTAR [84] proposent des valeurs tabulées de la perte d'énergie des particules alpha (ASTAR) et des protons (PSTAR) dans différents milieux. Les informations disponibles concernent des faisceaux d'ions disposant d'énergies allant de 1 keV à 10 GeV, pour 74 matériaux (26 monoatomiques et 48 polyatomiques). L'ensemble des données est calculé via la méthode décrite dans le rapport ICRU 49, s'appuyant sur l'équation de Bethe-Bloch [85].

D'après l'équation 3.17, l'émission du bremsstrahlung dépend de l'énergie des ions incidents E_p . Il est donc nécessaire de tenir compte des variations du pouvoir d'arrêt massique dans le milieu en fonction de la perte d'énergie des ions dans le milieu. Pour ce faire, le milieu considéré est divisé en coupes élémentaires comme indiqué par la figure 3.2. L'épaisseur de coupe e_{coupe} retenue lors des simulations est de 100 μm , permettant de garantir une constance du pouvoir d'arrêt $\left(\frac{S}{\rho}\right)\rho$ à l'intérieur de chaque coupe. L'énergie des projectiles E_n est ainsi ajustée à l'entrée de chaque coupe élémentaire n du milieu.

$$E_{n+1} = E_n - \left(\frac{S}{\rho}\right)_n \rho e_{coupe} \quad (3.20)$$

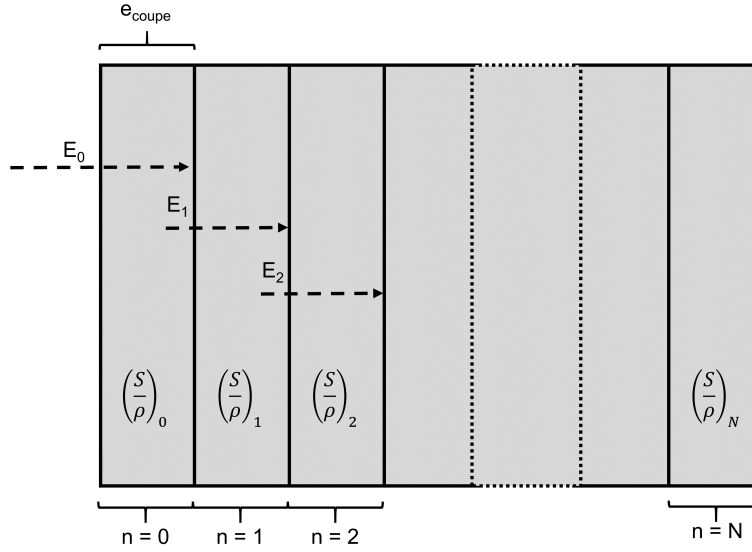


FIGURE 3.2 – Schéma de la modélisation de la perte d'énergie du faisceau dans un milieu.

3.2.2 Auto-Absorption de la cible et atténuation du milieu

L'atténuation des RX dans le milieu est calculée via la base de données des coefficients d'atténuation μ disponibles sur NIST [226]. Le premier facteur de l'équation 3.21 tient compte de l'atténuation des RX entre la profondeur d de la coupe considérée et la surface du milieu, ainsi que de l'angle de détection θ . Le second facteur correspond à l'absorption des RX intégrés sur l'épaisseur totale t de la coupe. À noter que cette équation est valable lorsque le détecteur est en regard de la surface de l'échantillon.

$$\mathcal{A}(d, h\nu, \theta) = \exp\left(\frac{-\mu(h\nu)d}{\cos\theta}\right) \int_0^t \exp\left(\frac{-\mu(h\nu)x}{\cos\theta}\right) dx \quad (3.21)$$

3.2.3 Efficacité de détection

La section efficace du bremsstrahlung (équation 3.17) décroît lorsque l'énergie de photon augmente. Afin d'améliorer la statistique des RX détectés dans le cadre d'expérience en radiobiologie, la détection de photons de faible énergie doit être maximisée. L'utilisation d'un détecteur silicium (SDD) tel que X-PIPS (paragraphe 2.2.3) répond à cette problématique puisque son efficacité de détection est optimum pour des photons d'énergies comprises entre 3 keV et 14 keV. L'efficacité de détection du SDD est déterminée selon le modèle de *Mohanty et al.* [225] (figure 3.3). Les données d'entrée de ce modèle sont les coefficients d'atténuation linéique des RX [226], ainsi que les caractéristiques du détecteur. Ces derniers sont : la surface active du détecteur de 30 mm², l'épaisseur du silicium e_{Si} de 450 μm , et l'épaisseur de la fenêtre d'entrée en béryllium e_{Be} de 16 μm . La formule de *Nelson-Blachman* [225] permet de tenir compte de l'angle solide $\frac{\Omega}{4\pi}$ dans le modèle. Enfin l'atténuation des RX par la distance cible-détecteur d_{air} est prise en compte également.

$$\epsilon(h\nu) = \frac{\Omega}{4\pi} \exp[-(\mu_{Be}e_{Be} + \mu_{air}d_{air})](1 - \exp[-\mu_{Si}e_{Si}]) \quad (3.22)$$

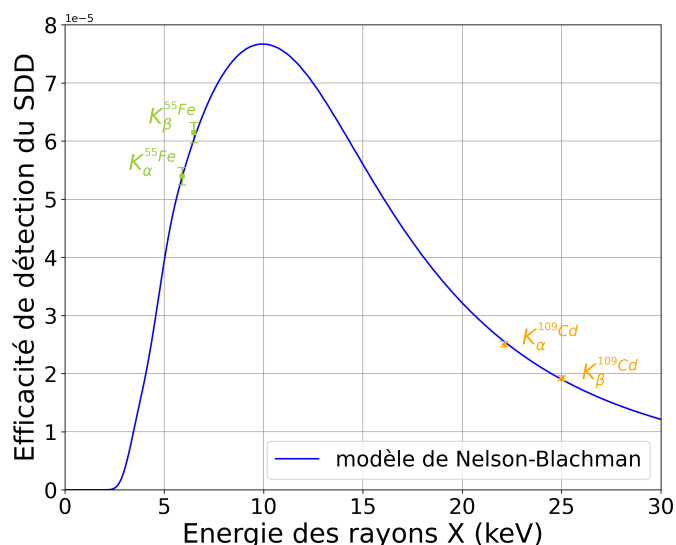


FIGURE 3.3 – Vérification expérimentale du modèle de Nelson-Blachman [225] pour l'efficacité de détection de X-PIPS à partir de sources radioactives de $^{55}_{26}Fe$ et $^{109}_{48}Cd$. La distance source-détecteur est de 15.9 cm montrant l'effet de l'atténuation de l'air sur l'efficacité de détection des rayons X de faible énergie.

3.2.4 Développement d'un outil de simulation

En s'appuyant sur l'équation 3.19, un modèle analytique a été développé sous python (v.3.7) permettant de simuler le spectre bremsstrahlung pour des faisceaux de particules α et de protons. Le nombre d'ions incidents N_p est déterminé expérimentalement. La section efficace théorique totale du bremsstrahlung est basée sur l'équation 3.17 mais n'inclut pas le NB, car il est négligeable pour les faisceaux d'ions utilisés.

3.3 Étude de faisabilité

La première phase d'étude de l'utilisation du bremsstrahlung comme méthode non invasive de contrôle des faisceaux d'ions est d'estimer la sensibilité de la méthode. Pour ce faire, la mesure de section efficace du bremsstrahlung est pertinente afin d'apprécier la significativité du signal à exploiter. De plus, le travail sur les sections efficaces permet d'étudier la validité des modèles théoriques décrits dans le paragraphe 3.1, pour la gamme d'énergie des faisceaux d'ions disponibles à ARRONAX.

3.3.1 Mesure des sections efficaces du bremsstrahlung

Dispositif expérimental

La figure 3.4 présente le dispositif expérimental utilisé pour la mesure des sections efficaces du bremsstrahlung. Le cyclotron ARRONAX délivre des faisceaux de particules alpha et protons à travers une fenêtre de sortie en Kapton de $50 \mu m$. L'énergie des particules utilisées est de 62 MeV pour les particules alpha et 15 MeV, 29 MeV, 33 MeV, 39 MeV et 49 MeV pour les protons (énergie

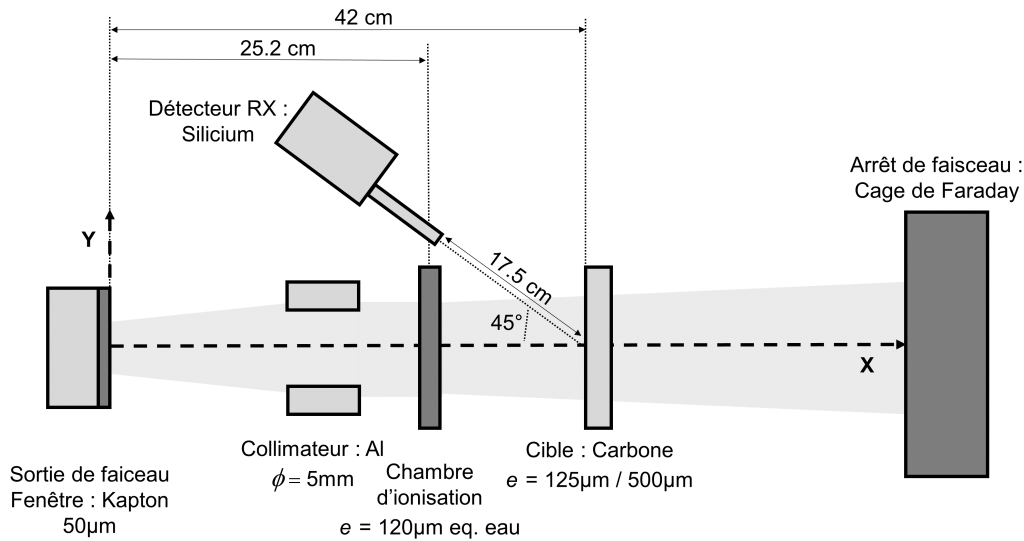


FIGURE 3.4 – Schéma du dispositif expérimental pour la mesure de section efficace du bremsstrahlung

à la surface d'entrée de la cible calculée via TRIM). Un collimateur de 5 mm de diamètre conforme le faisceau sur une cible de carbone. Cette dernière est choisie afin de comparer nos résultats aux données disponibles dans la littérature. De plus, en vue d'applications en radiobiologie, le carbone est un des éléments principaux constituants des milieux organiques. Les épaisseurs de carbone utilisées sont de 125 µm pour les particules α et les protons de 15, 29, 33 et 39 MeV ; 500 µm pour les protons de 49 MeV. La distance source cible est de 42 cm. Le détecteur silicium X-PIPS est utilisé pour la détection des rayons X. La distance cible-détecteur était de 17,5 cm et l'angle de 45° entre l'axe du détecteur et la direction du faisceau d'ions incident.

Contrôle de l'intensité de faisceau

Une chambre d'ionisation plate, placée devant la cible de carbone, mesure le nombre de charges incidentes Q qui est directement relié au nombre de projectiles N_p via l'équation 3.23, où e est la charge élémentaire ($1,6 \cdot 10^{-19} \text{C}$) et Z_p est le nombre de charges que porte l'ion considéré : 2 pour les particules alpha et 1 pour les protons. La chambre d'ionisation est préalablement étalonnée via une cage de Faraday en l'absence de la cible dans le dispositif. L'incertitude sur le nombre de particules mesuré est de 1,5% et vient de l'électronique d'acquisition et des variations de réponse de la chambre d'ionisation. La température et la pression dans la casemate AX sont restées constantes pendant les mesures. Notons que la mesure du nombre d'ions n'est pas possible avec la cage de Faraday dans le cas d'irradiation de cibles épaisses. En effet, la présence de la cible de carbone dans le dispositif expérimental provoque la dispersion latérale du faisceau (straggling) [267, 268, 269]. Ainsi la taille du faisceau est plus importante que les dimensions de la fenêtre d'entrée de la cage de Faraday et seulement une partie des particules serait comptabilisée.

$$N_p = \frac{Q}{Z_p e} \quad (3.23)$$

3.3.2 Calcul des sections efficaces du bremsstrahlung

Pour chaque canal i du détecteur silicium, le bruit de fond ambiant est enlevé afin de nettoyer les données des événements indésirables. La détermination de la section efficace différentielle tient compte de la correction de l'efficacité de détection et de l'atténuation du milieu (équation 3.24).

$$\frac{d\sigma}{dh\nu} = \frac{1}{dh\nu} \sum_{i=1}^N \frac{N_i^{RX} M_C}{N_p \epsilon_i \mathcal{A}_i \mathcal{N}_a} \quad (3.24)$$

Où σ est la section efficace du bremsstrahlung pour l'énergie de photon $h\nu$; N_i^{RX} , ϵ_i , et \mathcal{A}_i sont respectivement le nombre de rayons X détectés, l'efficacité de détection et l'atténuation du milieu pour la $i^{\text{ème}}$ énergie de photon; M_C est la masse molaire du carbone et \mathcal{N}_a est la constante d'Avogadro ($\mathcal{N}_a = 6,022.10^{23} \text{ mol}^{-1}$). Les sections efficaces sont calculées pour une énergie RX moyenne centrée sur une fenêtre d'énergie $dh\nu$. Cette dernière, d'environ 0,4 keV, est déterminée pour obtenir un nombre d'événements statistiquement significatif (1000 coups minimum) et satisfaire une déviation de la section efficace inférieure à 5 %.

L'atténuation du milieu et l'efficacité de détection sont calculées pour chaque énergie de photon comme indiqué dans les paragraphes 3.2.2 et 3.2.3. L'efficacité de détection a été vérifiée expérimentalement à l'aide de sources radioactives (^{109}Cd , ^{55}Fe). L'écart entre le modèle et ces points expérimentaux est inférieur à 3%. Les mesures de la surface S_{carbone} et de la masse m_{carbone} permettent de calculer l'épaisseur réelle e_{carbone} (équation 3.25) de la cible de carbone avec une incertitude inférieure à 1,7 %.

$$e_{\text{carbone}} = \frac{m_{\text{carbone}}}{S_{\text{carbone}} \rho_{\text{carbone}}} \quad (3.25)$$

Où ρ_{carbone} est la densité du carbone égale à 2,25 g/cm³.

3.3.3 Spectre bremsstrahlung émis par une cible de carbone

La figure 3.5 présente les spectres bruts du bruit de fond (obtenus sans la cible) et du bremsstrahlung mesurés pour des protons de 39 MeV sur une cible de carbone de 125 μm d'épaisseur. Le pic caractéristique à 2,9 keV provient de l'excitation de l'argon présent dans l'air de la casemate et apparaît dans les deux spectres mesurés. La différence dans la composante continue du spectre vient du rayonnement bremsstrahlung. La forme du spectre bremsstrahlung est dépendante de l'efficacité de détection de XPIPS qui favorise la détection des RX de faibles énergies.

La figure 3.6 montre les spectres bremsstrahlung mesurés et simulés émis par une cible de carbone irradiée avec des protons de 15 MeV et 49 MeV. La simulation, basée sur les modèles théoriques des sections efficaces [257, 260, 259], reproduit l'expérience en tenant compte de l'efficacité de détection et de l'atténuation des rayons par le milieu et l'air. La chute abrupte de la courbe simulée signe l'énergie limite du QFEB. Au-delà de cette dernière, uniquement le SEB contribue au spectre, réduisant le nombre de RX du bremsstrahlung généré (et donc détecté) devant les rayons gamma produits par la cible et effectuant de l'effet Compton dans le détecteur à RX. Ces derniers, non pris en compte dans la simulation, expliquent les différences pour les RX de haute énergie détectés (> 15 keV). Comme décrit dans le paragraphe 3.1 l'énergie maximum du QFEB dépend de l'énergie de faisceau, engendrant la différence entre les spectres de 15 MeV et 49 MeV.

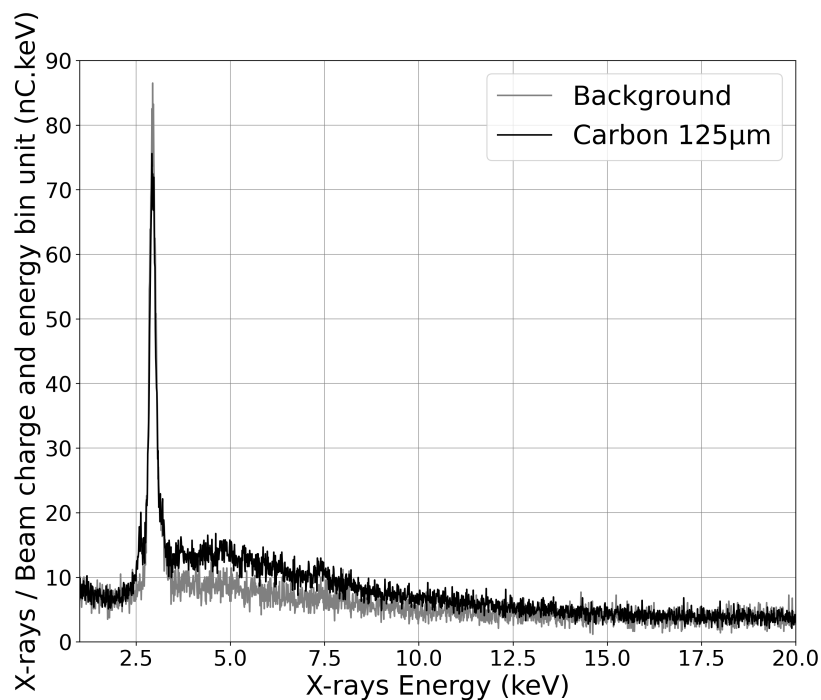


FIGURE 3.5 – Spectres RX du bruit de fond (gris) et du bremsstrahlung (noir) mesurés pour des protons de 39 MeV sur une cible de carbone

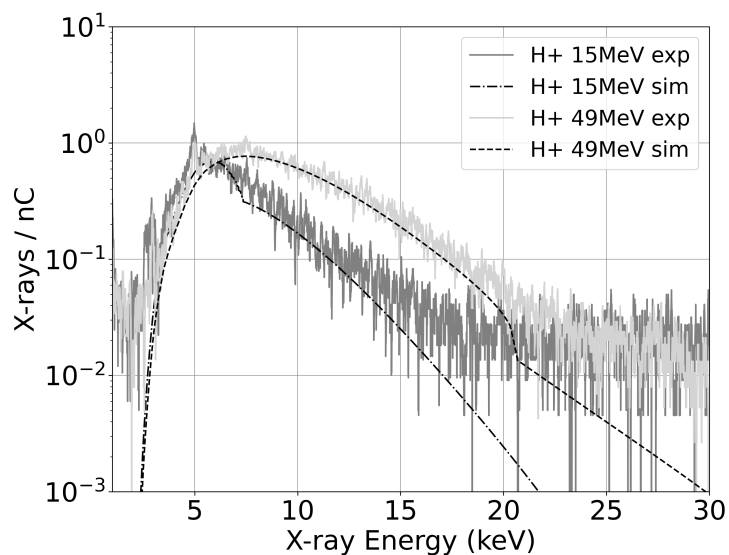


FIGURE 3.6 – Spectres de rayons X émis par une cible de carbone irradiée avec des protons de 15 MeV et 49 MeV. Les courbes grises sont les données mesurées alors que les lignes pointillées noires correspondent à la simulation du bremsstrahlung.

3.3.4 Comparaison des sections efficaces mesurées aux données de la littérature

La figure 3.7 présente les sections efficaces différentielles mesurées et simulées des faisceaux de protons de 20 MeV [270] et 15 MeV bombardant une cible de carbone. La sous-estimation du modèle provient des rayons gamma produits par la cible (non prise en compte dans le bruit de fond) comme mentionné dans le papier de *Ishii et al.* [270]. Cet article traite de l'interaction d'un faisceau de protons de 20 MeV sur une cible de carbone de 500 μm . Dans le modèle théorique du bremsstrahlung, la diffusion Compton à l'intérieur du détecteur (gamma émis par la cible) n'est pas prise en compte, expliquant le désaccord simulation/expérience après 12 keV. Cependant, les résultats présentés dans l'étude de Ishii sont proches des sections efficaces mesurées avec un faisceau de protons de 15 MeV. La différence de nos mesures avec celles de Ishii s'explique par la différence d'énergie des faisceaux de protons et le bruit induit par la cible. En effet, l'écart entre les épaisseurs des cibles (500 μm pour Ishii et 125 μm pour notre étude) conduit à des interactions différentes entre les deux cibles.

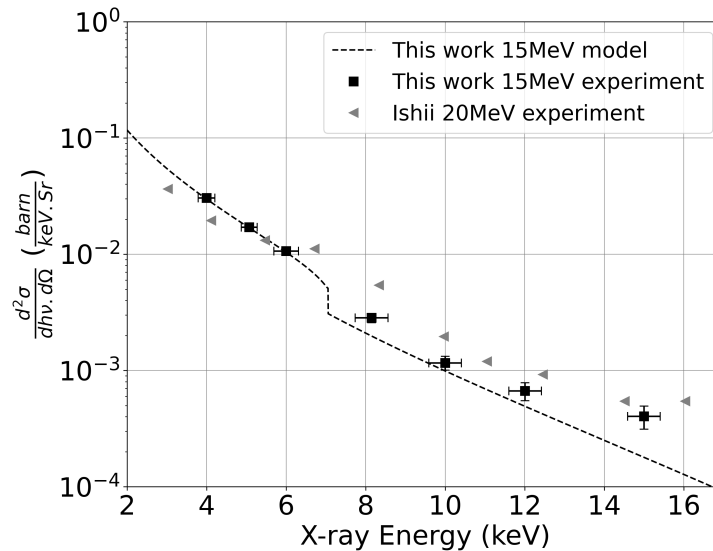


FIGURE 3.7 – Comparaison des sections efficaces différentielles du bremsstrahlung pour une cible de carbone irradiée avec des protons de 15 MeV (cette étude) et des protons de 20 MeV (étude de Ishii).

3.3.5 Comparaison des mesures avec le modèle

La figure 3.8 présente les résultats des sections efficaces du bremsstrahlung simulées et mesurées pour différents faisceaux d'ions et différentes énergies. L'ordre de grandeur des sections efficaces différentielles mesurées est compris entre 10 mbarn.keV^{-1} et 1000 mbarn.keV^{-1} . Le signal bremsstrahlung généré par une cible d'épaisseur millimétrique à Z léger est donc significatif montrant la faisabilité d'utilisation pour des applications de contrôle de faisceaux d'ions dans la gamme d'énergie d'ARRONAX. Le modèle théorique (équation 3.17) est en accord avec les données expérimentales pour des énergies de photons inférieures à 10 keV, quelles que soient les particules utilisées (α et protons). Les mesures ont été répétées pour les faisceaux de protons de 15 MeV et 49 MeV indiquant une déviation inférieure à 3 % correspondant aux erreurs expérimentales (statistiques de détection, mesures de l'intensité de faisceau, efficacité de détection).

Le modèle des sections efficaces du bremsstrahlung dans la gamme d'énergie de faisceaux

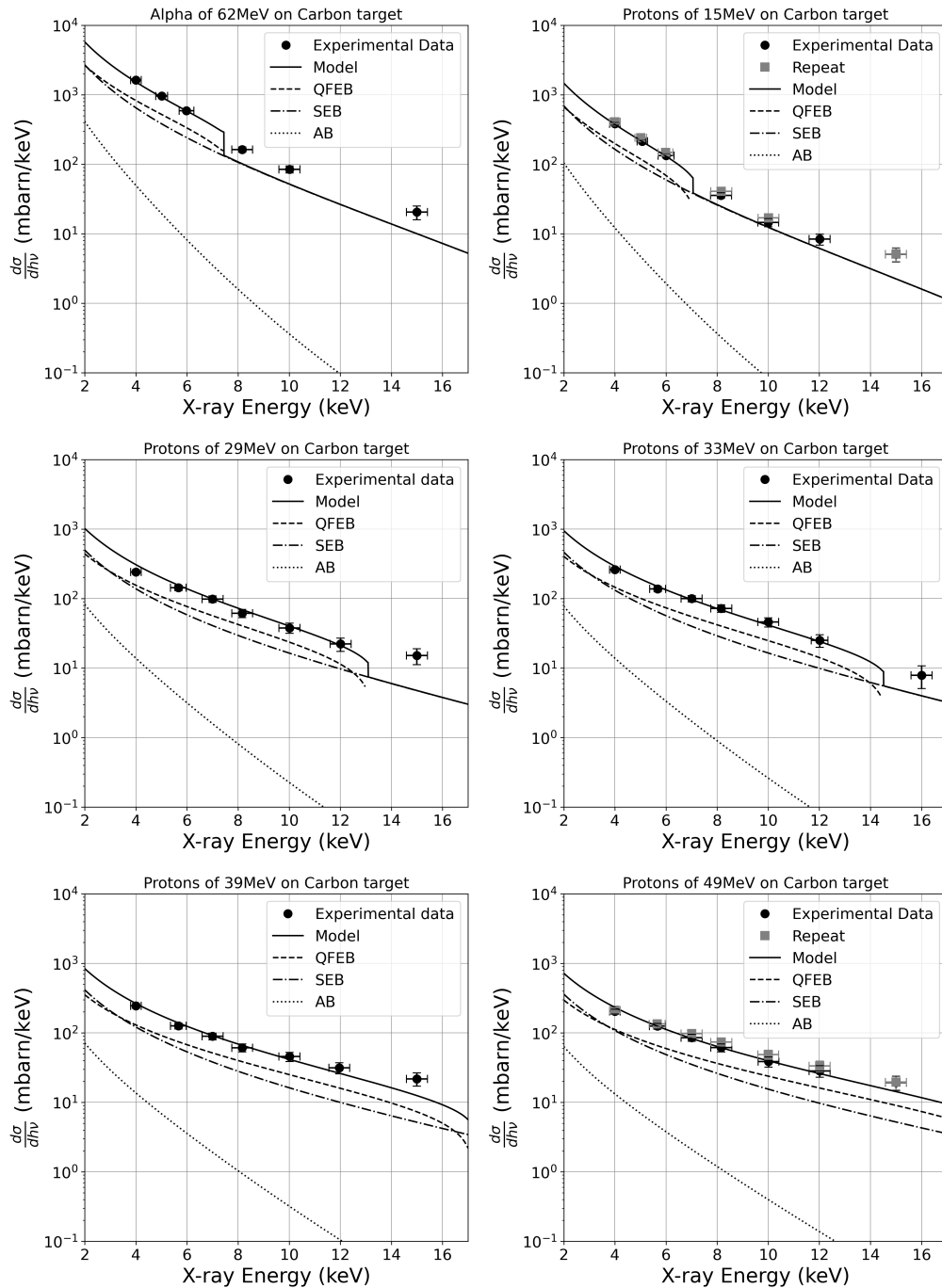


FIGURE 3.8 – Sections efficaces du bremsstrahlung pour une cible de carbone irradiée avec des alpha de 62 MeV et des protons de 15 MeV, 29 MeV, 33 MeV, 39 MeV et 49 MeV (énergies à l’entrée de la cible). Les mesures (point) avec leurs simulations respectives sont présentées : bremsstrahlung total (ligne pleine), QFEB (ligne pointillée), SEB (ligne pointillée avec point), AB (ligne de point).

compris entre 15 MeV et 49 MeV est validé avec l'accord significatif des mesures à la simulation. Ainsi, le QFEB et le SEB sont les composantes principales du bremsstrahlung qui contribuent au signal mesuré. La baisse abrupte des courbes simulées correspond à l'énergie maximum du QFEB. Dans notre étude, le modèle considère que les électrons de la cible sont au repos, expliquant la forme de la chute du QFEB. En tenant compte de la vitesse des électrons de la cible, la chute du QFEB devrait être plus douce [258]. Ainsi moins de RX du bremsstrahlung sont détectés au-delà de l'énergie limite du QFEB, expliquant la sous-estimation de la simulation. De plus, la diffusion Compton dans le détecteur des rayons gamma produits par la cible accentue l'écart entre la mesure et le modèle pour les hautes énergies de photons détectés. Notons que ces remarques sont également valides pour les particules de 62 MeV.

Pour compléter cette étude, des mesures avec des énergies de faisceau plus élevées sont requises. Le dispositif expérimental peut être adapté avec l'utilisation d'un détecteur plus efficace aux hautes énergies avec un blindage pour rejeter le bruit Compton. Ce dernier point est pertinent en vue d'application en hadronthérapie où la diffusion Compton est d'autant plus significative.

3.4 Application à des conditions proches d'expériences de radiobiologie

3.4.1 Dispositif expérimental

Le dispositif expérimental est similaire à celui utilisé pour la mesure de sections efficaces. Cependant, certains détails ont été modifiés pour approcher les conditions expérimentales de celles rencontrées lors d'expériences de radiobiologie. La cible de carbone est remplacée par une cible de PMMA. Cette dernière est choisie pour son Z_{eff} proche de celui de l'eau, afin que le milieu irradié soit équivalent à un échantillon biologique.

Un faisceau de particules alpha de 68 MeV et des faisceaux de protons de 30,1, 39,3 et 49,6 MeV (énergie à la surface du milieu) ont irradié la cible de PMMA. Pour étudier l'influence de l'épaisseur du milieu sur le spectre bremsstrahlung, des cibles d'épaisseurs différentes ont été utilisées (500 μm , 1000 μm , 1500 μm et 3000 μm). Comme le montre la figure 3.9, un collimateur de 5 mm de diamètre réduit le diamètre du faisceau sur la cible. La distance source cible est de 23 cm alors que la distance cible-détecteur est de 5 cm permettant la détection de photons de faibles énergies (> 3 keV) émis par le milieu. L'angle de détection des RX est de 135° par rapport à l'axe du faisceau. La détection des RX est assurée par le détecteur XPIPS. Dans l'analyse des données, le bruit de fond (acquisition sans la cible dans le dispositif) est soustrait des spectres acquis avec la cible afin d'en extraire le bremsstrahlung uniquement.

Une cage de Faraday, située derrière la cible, permet de mesurer la fluence particulaire avec une erreur relative inférieure à 1% dans la gamme d'intensité de faisceau utilisée (environ 100 pA). En raison de l'interaction du faisceau avec la cible, une cible épaisse augmente la dispersion angulaire du faisceau. Dans ce cas, les dimensions du faisceau sont plus importantes que la taille de la fenêtre d'entrée de la cage de Faraday et uniquement une partie des particules chargées est collectée. Ainsi un contrôle du faisceau est nécessaire avant que le faisceau n'interagisse avec la cible. Dans notre cas, l'émission RX caractéristique de l'argon (2,9 keV), résultant de l'interaction des ions incidents avec les atomes d'argon présent dans l'air avant la cible, peut être détectée avec XPIPS. Pour étalonner les rayons X mesurés de l'argon, la fenêtre d'entrée de la cage de Faraday a été précisément placée à la position de la cible de PMMA dans le dispositif. Une acquisition sans la cible est réalisée pour

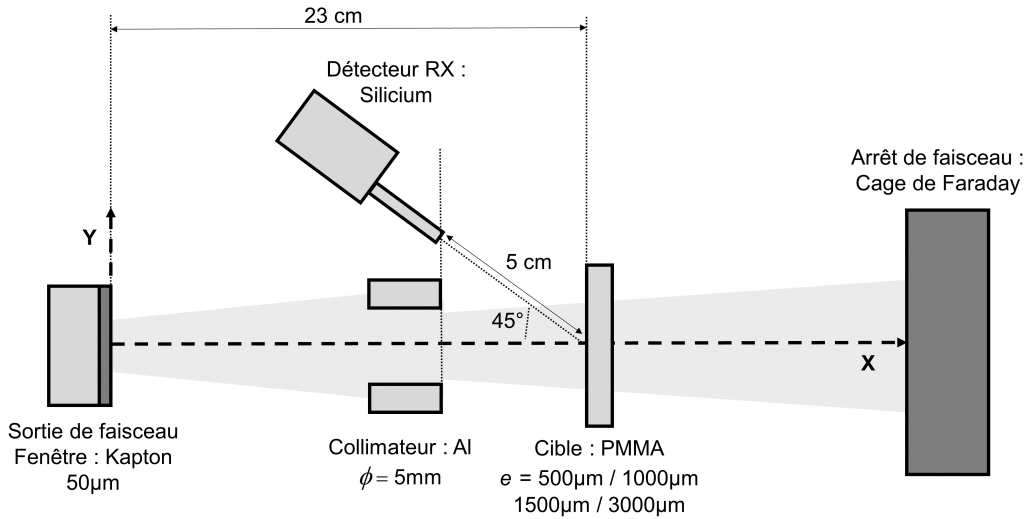


FIGURE 3.9 – Schéma du dispositif expérimental pour la mesure du bremsstrahlung dans des conditions proches de radiobiologie.

mesurer la fluence du faisceau avec la cage de Faraday et le nombre de RX caractéristiques de l'argon correspondant avec XPIPS. Ce dernier est obtenu en intégrant le pic d'argon dans le spectre RX. Le ratio entre la fluence du faisceau et le nombre de RX venant de l'argon détermine un facteur d'étalonnage. L'incertitude sur ce dernier, qui inclut les incertitudes statistiques et expérimentales, est d'environ 5 %. Le nombre de particules délivrées peut donc être déterminé en multipliant le nombre de RX de l'argon mesuré par XPIPS avec ce facteur d'étalonnage.

3.4.2 Détermination de la dose

La dose délivrée D à la surface du milieu est donnée par l'équation 3.26

$$D[\text{Gy}] = \phi[\text{cm}^{-2}] \times TEL \left[\frac{\text{MeV} \cdot \text{cm}^2}{\text{g}} \right] \times 1,6 \cdot 10^{-10} \quad (3.26)$$

Où ϕ est la fluence des particules chargées, qui est le ratio entre le nombre de particules incidentes N_p avec les dimensions du faisceau. Le Transfert d'Énergie Linéique (TEL) des ions incidents à la surface de la cible est déterminé via les données disponibles dans ASTAR et PSTAR [84]. Le facteur $1,6 \cdot 10^{-10}$ permet de convertir l'équation dans le système d'unité internationale (MeV/g en J/kg).

3.4.3 Spectre bremsstrahlung émis par une cible de PMMA

La figure 3.10 présente les spectres RX bruts mesurés pour un faisceau de protons de 40 MeV. La courbe grise correspond à l'acquisition du bruit de fond servant également à l'étalonnage du pic d'argon. La courbe noire est le spectre mesuré en présence de la cible de PMMA. La différence entre les deux spectres montre le rayonnement bremsstrahlung émis par la cible irradiée.

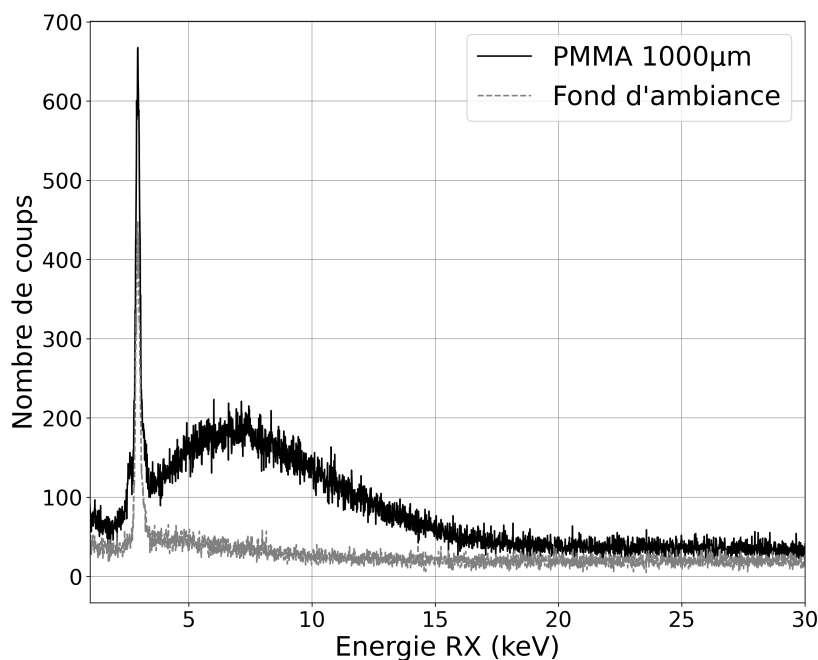


FIGURE 3.10 – Spectres RX brut du bruit de fond (gris) et du bremsstrahlung (noir) mesurés pour des protons de 40 MeV sur une cible de PMMA d'épaisseur de 1000 μm

3.4.4 Comparaison des données expérimentales avec les données simulées

La figure 3.11 présente les spectres simulés et mesurés d'une cible de PMMA de 1000 μm d'épaisseur irradiée avec des particules alpha de 63,8 MeV et des protons de 40 MeV. Cette figure

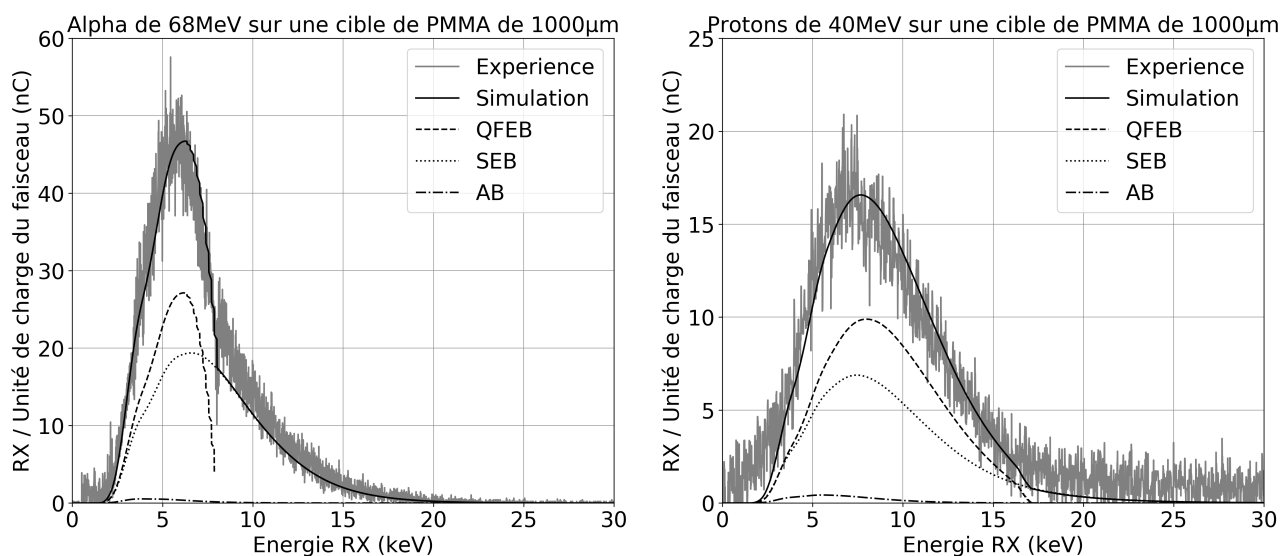


FIGURE 3.11 – Spectres RX mesurés et simulés du bremsstrahlung pour des particules alpha de 63,8 MeV (gauche) et des protons de 40 MeV (droit) interagissant avec une cible de PMMA de 1000 μm d'épaisseur.

inclut également les simulations des différentes composantes du bremsstrahlung (QFEB, SEB et AB).

Les données simulées sont en accord avec les spectres expérimentaux pour les faisceaux d'alpha et de protons. Les composantes majeures formant le signal bremsstrahlung proviennent du QFEB et du SEB. Comme décrit dans l'équation 3.1, l'énergie photon maximum du QFEB T_r est proportionnelle au quotient entre l'énergie de faisceau et la masse du projectile, expliquant la différence entre l'énergie de transition du spectre alpha et du spectre protons.

Ces résultats témoignent de la validité du modèle (équation 3.19) pour une cible polyatomique telle que le PMMA, pour les particules et énergies de faisceaux utilisés dans ce travail.

3.4.5 Sensibilité du signal bremsstrahlung

L'intégrale des spectres entre 1 et 30 keV permet de déterminer le nombre total de rayons X mesurés, afin d'évaluer le rendement bremsstrahlung. Ce dernier se définit comme l'intensité du signal bremsstrahlung pour un nombre de particules incidentes donné. Les résultats sont compilés dans le tableau 3.1, indiquant les rendements bremsstrahlung détectés pour une cible de PMMA de 1000 μm d'épaisseur.

Le rendement bremsstrahlung mesuré est de l'ordre de grandeur de $2,0 \cdot 10^4$ RX/nC et $1,0 \cdot 10^4$ RX/nC respectivement pour les faisceaux d'alpha et de protons lorsque la distance cible-détecteur est de 5 cm. Les sections efficaces du bremsstrahlung pour le QFEB et le SEB sont plus importantes pour le faisceau de particules alpha expliquant la différence sur les rendements bremsstrahlung mesurés avec des faisceaux de protons. L'écart relatif entre les valeurs mesurées et simulées est compris entre 3 % et 6 % (correspondant aux barres d'erreurs expérimentales), et montre la reproductibilité des données expérimentales par le modèle. Les différences proviennent des incertitudes sur le dispositif expérimental (efficacité de détection et mesure du nombre d'ions incidents), et du bruit de fond induit par la cible (diffusion Compton dans le détecteur des photons γ produit par la cible non compris dans le modèle). *Ishii et al.* ont également observé cette différence entre le modèle et l'expérience pour des photons avec une énergie supérieure à 15 keV en raison des rayons gamma produits par la cible [270]).

Une acquisition a été effectuée pour les particules alpha, en réduisant la distance cible-détecteur de 5 à 2,7 cm. Le rendement bremsstrahlung mesuré augmente d'un facteur 9 avec la diminution de la distance de détection. Cette dernière induit une augmentation de l'angle solide de détection et une atténuation moindre de l'air pour les photons de basses énergies. Ces résultats montrent que le rendement bremsstrahlung mesuré peut être optimisé en jouant sur la distance cible-détecteur. Les valeurs du tableau 1 indiquent également que le signal bremsstrahlung est assez significatif pour contrôler la dose délivrée à l'échantillon lors d'expérience de radiobiologie (environ 1000 RX/Gy).

3.4.6 Effet de saturation du rendement bremsstrahlung

La figure 3.12 montre la variation du rendement du bremsstrahlung en fonction de l'épaisseur de la cible de PMMA pour différentes énergies de faisceau de protons. Les lignes pleines et pointillées représentent les résultats des simulations alors que les points correspondent aux données expérimentales. Dans le cas des faibles épaisseurs, les rendements augmentent avec l'épaisseur de cible, qui produit davantage de rayonnements bremsstrahlung. La profondeur du milieu n'est pas assez importante pour atténuer significativement les RX créés, ainsi le bremsstrahlung peut traverser la cible de PMMA et atteindre le détecteur. Quand l'épaisseur de la cible augmente, le rendement du

Particule	Énergie du faisceau à l'entrée de la cible (MeV)	Énergie du faisceau à la sortie de la cible (MeV)	Distance cible-détecteur (cm)	Fluence mesurée (nC)	Facteur de conversion en dose* (Gy/nC)	Rendement bremsstrahlung mesuré (RX/nC)	Rendement bremsstrahlung simulé (RX/nC)	Écart relatif (%)
Proton	30,1	27,7	5	12,09±0,121 3,497 ± 0,175	65	12195 ± 189	12743	4,49
Proton	39,3	37,5	5	5,128 ± 0,052 7,786 ± 0,389	52	14204 ± 829	13435	5,72
Proton	49,6	48,1	5	7,489 ± 0,075 4,850 ± 0,242	43	13656 ± 800	13150	3,84
Alpha	63,8	47,9	5	10,22 ± 0,102 5,036±0,252	215	25270 ± 1482	24070	4,98
Alpha	63,8	47,9	2,7	3,497±0,035 3,562±0,178	215	221695 ± 12935	209625	5,76

TABLEAU 3.1 – Rendements du bremsstrahlung mesurés et simulés pour les particules alpha et les protons pour une cible de PMMA de 1000 μm d'épaisseur. *L'équation 3.26 permet d'obtenir le facteur de conversion en dose pour 1 nC et des dimensions de faisceaux de 5 mm^2 .

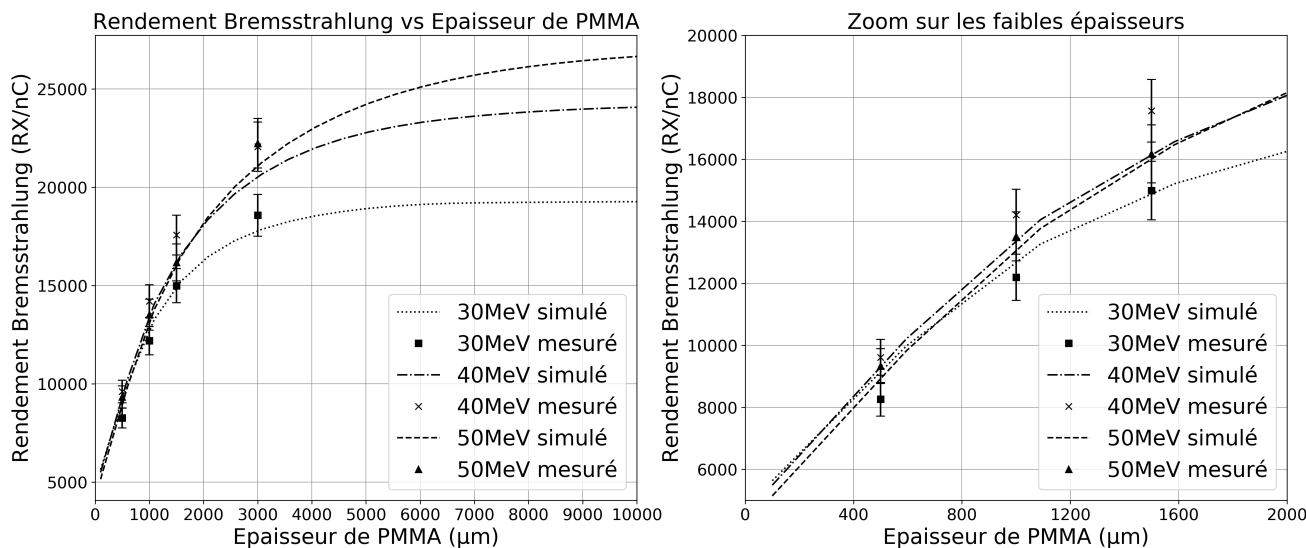


FIGURE 3.12 – Rendement bremsstrahlung en fonction de l'épaisseur de PMMA. Les lignes pleines et pointillées représentent les simulations alors que les points correspondent aux données expérimentales. La figure de droite est un zoom sur les faibles épaisseurs de cible de la figure gauche.

bremsstrahlung sature, pour une épaisseur qui dépend de l'énergie du faisceau.

La figure 3.13 illustre l'influence de ce phénomène sur la forme d'un spectre RX, avec des données mesurées et simulées d'un faisceau de protons de 40 MeV interagissant avec des cibles de PMMA de différentes épaisseurs (500, 1000, 1500 et 3000 µm). Le nombre de rayons X détectés augmente avec l'épaisseur de la cible. Cependant, cet effet n'est pas linéaire. La différence entre les spectres correspondant aux épaisseurs 500 µm et 1000 µm est plus importante que la différence entre les spectres de 1000 µm et 1500 µm en raison de l'effet de saturation.

Les spectres de rayons X produits à partir d'une tranche de PMMA donnée, située en profondeur, se déplacent vers des énergies plus faibles, car le faisceau ralentit dans le milieu. Ce phénomène, ajouté à l'atténuation du milieu, explique la diminution de rayonnements détectés et la saturation du rendement bremsstrahlung. Dans les conditions de saturation, le nombre de photons détectés est proportionnel au nombre de projectiles incidents, et par extension, à la dose déposée à l'entrée du milieu. Ainsi le contrôle de la dose délivrée est possible dans ces conditions.

3.4.7 Contrôle de l'énergie des faisceaux d'ions

Dans les conditions de saturation du rendement bremsstrahlung, le nombre de photons détectés dépend de l'énergie de faisceau des ions (figure 3.12). Plus l'énergie des ions est élevée, plus l'épaisseur de PMMA requise pour atteindre l'effet de saturation doit être importante. Les résultats de la figure 3.12 permettent de dissocier deux faisceaux d'ions avec une différence d'énergie de 10 MeV. Cependant, la réduction des erreurs expérimentales peut améliorer le contrôle de l'énergie de faisceau. Les incertitudes viennent principalement de la mesure de la fluence particulière (5%). Cette dernière peut être améliorée en utilisant un second détecteur RX dédié à la détection de l'émission caractéristique de l'argon.

La figure 3.14 présente les spectres bremsstrahlung mesurés avec des protons de 30 MeV,

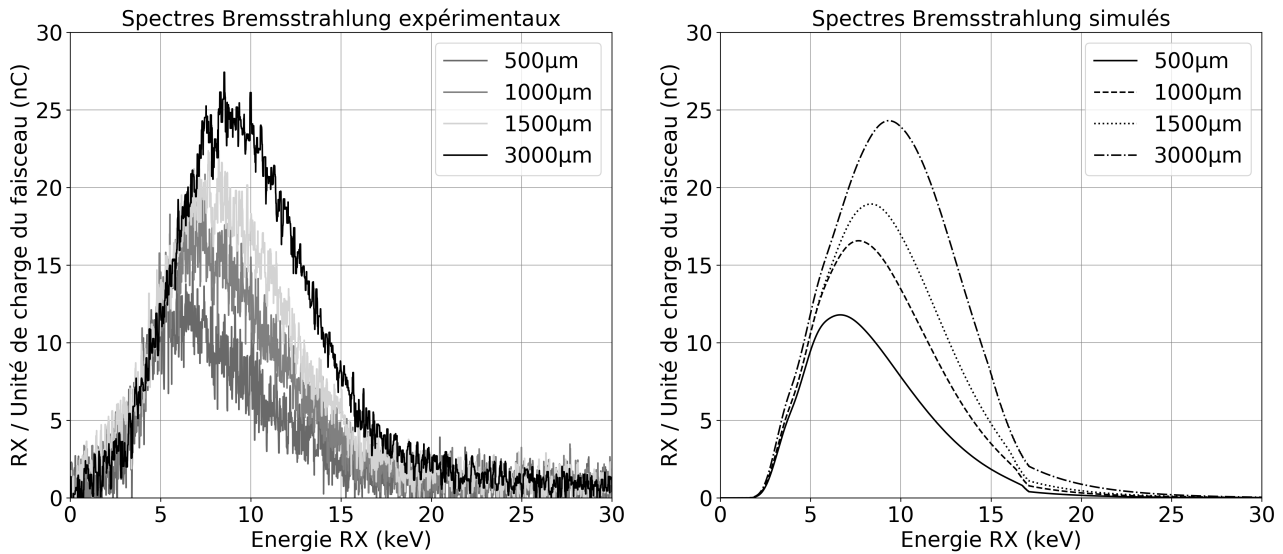


FIGURE 3.13 – Les spectres bremsstrahlung mesurés (gauche) et simulés (droite) pour des protons de 40 MeV irradiant des cibles de PMMA de différentes épaisseurs (500, 1000, 1500, et 3000 μm).

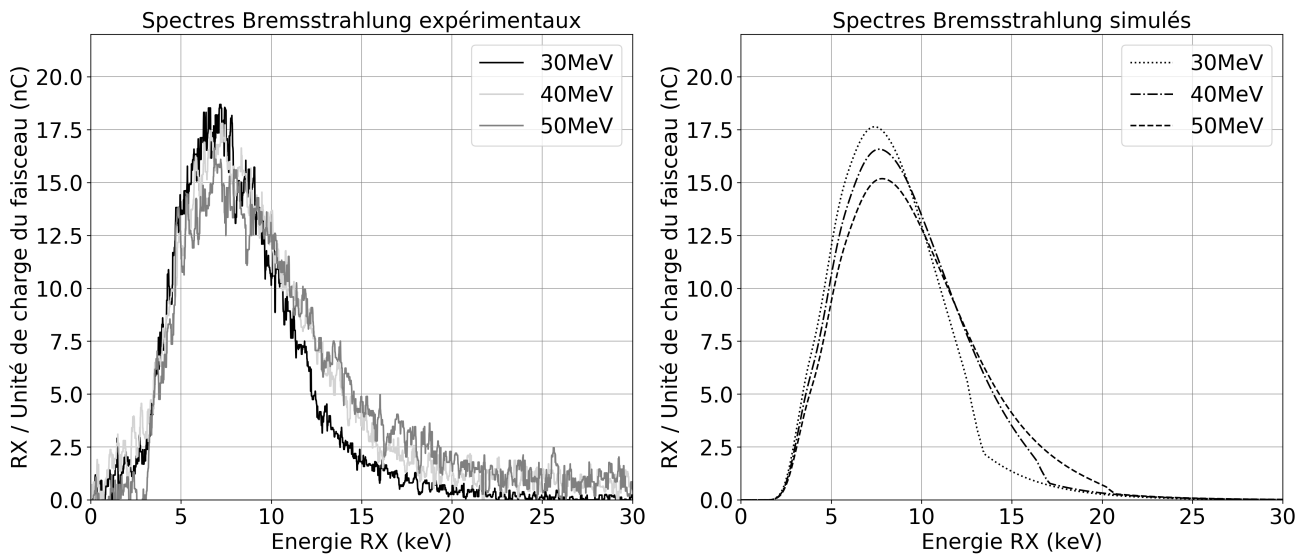


FIGURE 3.14 – Les spectres bremsstrahlung mesurés (gauche) et simulés (droite) pour des protons de différentes énergies (30, 40 et 50 MeV) irradiant des cibles de PMMA de 1000 μm d'épaisseur.

40 MeV et 50 MeV interagissant avec une cible de PMMA de 1000 μm . Ces résultats montrent le durcissement du spectre RX en fonction de l'énergie du faisceau d'ions. Plus cette dernière est élevée, moins important est le nombre de photons de faibles énergies mesurés (< 5 KeV), contrairement au nombre de photons de haute énergie. L'énergie moyenne du spectre E_{moy} et la largeur à mi-hauteur LMH sont extraites des spectres RX mesurés et simulés (tableau 3.2) afin de quantifier le durcissement du spectre.

L'augmentation de LMH et E_{moy} montre ce phénomène et permet de différencier l'énergie du faisceau d'ions via l'analyse du spectre RX. Ainsi, l'énergie des ions incidents peut être contrôlée en

utilisant les caractéristiques du spectre bremsstrahlung. Cependant, les faibles variations de l'énergie moyenne E_{moy} et de la largeur à mi-hauteur LMH limitent la résolution en énergie de cette méthode. Soulignons que ces observations dépendent de l'efficacité de détection qui, dans le présent cas, ne favorise pas la détection des photons de haute énergie.

Énergie estimée à la surface de la cible (MeV)	Énergie à la surface de la cible (TRIM) (MeV)	Écart relatif sur l'énergie de faisceaux (%)	E_{moy} estimée (keV)	E_{moy} simulée (keV)	Écart relatif sur E_{moy} (%)	LMH estimée (keV)	LMH simulée (keV)	Écart relatif sur LMH (%)
$28,5 \pm 0,1$	$30,1 \pm 0,6$	5,61	7,360	7,431	0,96	6,944	7,147	2,92
$40,5 \pm 0,1$	$39,3 \pm 0,6$	3,05	7,715	7,694	0,26	7,907	7,846	0,77
$51,9 \pm 0,1$	$49,6 \pm 0,6$	4,64	7,887	7,866	0,27	8,272	8,211	0,73

TABLEAU 3.2 – Énergie moyenne et largeur à mi-hauteur des spectres tracés en figure 3.14. Les données estimées sont déterminées avec une minimisation par moindres carrés entre le spectre mesuré et une base de données de spectre simulés avec différentes énergies de faisceau (binning de 0,1MeV).

3.4.8 Discussion et conclusion sur l'utilisation du bremsstrahlung dans des expériences de radiobiologie

Cette étude présente l'utilisation du bremsstrahlung comme une méthode non invasive de contrôle de faisceaux d'ions dans le cadre d'expériences en radiobiologie. Le milieu utilisé comme modèle biologique est le PMMA en raison de son équivalence à l'eau.

Les résultats présentés dans cette étude dépendent des conditions expérimentales : la position du détecteur (en regard de la surface d'entrée de la cible), la distance cible-détecteur, l'épaisseur de cible de PMMA, et l'efficacité de détection.

Le détecteur silicium utilisé présente une bonne efficacité intrinsèque de détection des RX de faibles énergies et grâce à sa compacité, peut-être rapproché de la cible pour augmenter l'efficacité géométrique. Ce qui permet d'améliorer la sensibilité du signal bremsstrahlung mesurée, et est en accord avec les prédictions de l'étude réalisée par *Schwob et al.* [262]. Le signal significatif mesuré permet l'utilisation des RX du bremsstrahlung comme une méthode non invasive pour le contrôle de faisceau d'ions dans le cadre d'expérience en radiobiologie.

L'accord entre les simulations et les mesures démontrent la validité du modèle de simulation pour différents types de particules ainsi que pour différentes énergies (α 68 MeV, protons 30, 40 et 50 MeV).

L'effet de saturation du bremsstrahlung est dû à l'atténuation du milieu et à la création de photons de plus faibles énergies dans les tranches situées en profondeur dans le milieu irradié. En utilisant le détecteur silicium qui favorise la détection de photons d'énergies inférieures à 10 keV, les conditions de saturation sont remplies dès les premiers millimètres de PMMA. Dans ce cas, le rendement maximum du bremsstrahlung peut contrôler le nombre de projectiles incidents d'une part, et la dose déposée en connaissant le TEL du milieu d'autre part. La saturation du signal peut également permettre de contrôler l'énergie du faisceau. Cependant, les variations du spectre sont trop faibles pour dissocier des faisceaux avec des énergies trop proches (< 10 MeV), avec les incertitudes

actuelles (6%). De plus, les caractéristiques du spectre bremsstrahlung, E_{moy} et LMH , sont également corrélées à l'énergie du faisceau. L'analyse du spectre bremsstrahlung présenté dans ce travail montre que les énergies de faisceaux estimées sont proches de celles attendues avec une différence de l'ordre du MeV. Cette incertitude peut être réduite en améliorant la détection des photons de plus haute énergie. Le contrôle de l'énergie de faisceau est intéressant dans le cadre d'irradiation d'échantillons biologiques au pic de Bragg étalé dans le souci de vérifier les différents pics de Bragg élémentaires.

CHAPITRE 4

LA LUMIÈRE ÉMISE PAR LE MILIEU : UNE SECONDE APPROCHE

La détection des rayonnements ionisants par la scintillation de certains matériaux est sûrement l'une des plus anciennes méthodes non invasives de contrôle de faisceau développées [90]. Celle-ci repose sur la détection de photons lumineux produits par des mécanismes de scintillation induits par l'excitation du milieu irradié.

Deux familles de scintillateurs se distinguent : les scintillateurs inorganiques, et les scintillateurs organiques. Le tableau 4.1 présente quelques caractéristiques comparatives de ces deux familles. Les travaux concernant le contrôle de faisceaux d'ions par scintillation utilisent principalement des scintillateurs organiques. En effet, ces derniers sont privilégiés pour leurs compositions chimiques proches de celles des milieux biologiques (Z faible, et nature chimique solide ou liquide, réponse temporelle rapide) [207, 271, 206]. Les applications dans la santé des scintillateurs inorganiques sont davantage dédiées à l'imagerie médicale (Z élevé, rendement de scintillation important) [272].

Caractéristique	Scintillateur inorganique	Scintillateur organique
Nature chimique	Cristaux	Cristaux / Liquides / Plastiques
Z effectif	Élevé	Faible
Masse volumique	3 à 8 g.cm ⁻³	1 à 2 g.cm ⁻³
Rendement de scintillation (RS)	10 à 100 kph.MeV ⁻¹	1 à 10 kph.MeV ⁻¹
Réponse temporelle	Lent (ns à µm)	Rapide (ns)
Dépendance du RS à la température	Importante	Indépendante

TABLEAU 4.1 – Quelques caractéristiques comparatives des scintillateurs inorganiques et organiques [90].

Pour les raisons évoquées ci-dessus, uniquement certains scintillateurs organiques présentant des intérêts pour le contrôle de faisceaux d'ions seront décrits dans les paragraphes suivants. Ce

chapitre présente notamment une revue des travaux effectués sur les scintillateurs plastiques utilisés pour la dosimétrie. Les corrections à appliquer pour corriger du faible rendement de scintillation (effet de quenching) seront décrites. Enfin dans le cadre du développement de la plateforme d'irradiation d'ARRONAX, il semble pertinent d'appliquer les méthodes développées pour les scintillateurs plastiques à l'eau qui reste le milieu de référence en dosimétrie [159]. L'objectif étant d'apporter une solution complémentaire à l'utilisation des rayons X du Bremsstrahlung comme méthode non invasive de contrôle de faisceaux d'ions.

4.1 Les scintillateurs organiques pour le contrôle de faisceaux d'ions

4.1.1 Les mécanismes de luminescence des scintillateurs plastiques

Le dépôt d'énergie par des particules chargées dans un matériau a pour conséquence d'exciter les atomes ou molécules du milieu, faisant transiter les électrons vers des niveaux d'énergies supérieurs. Différents mécanismes de relaxation résultent de ces excitations afin que les molécules retrouvent un état énergétiquement plus stable. Ces mécanismes de relaxation peuvent être radiatifs (fluorescence et phosphorescence) ou vibrationnels comme indiqué par le diagramme de Jablonski-Perrin sur la figure 4.1 [90].

Cette dernière décrit les différentes transitions électroniques possibles entre les niveaux éner-

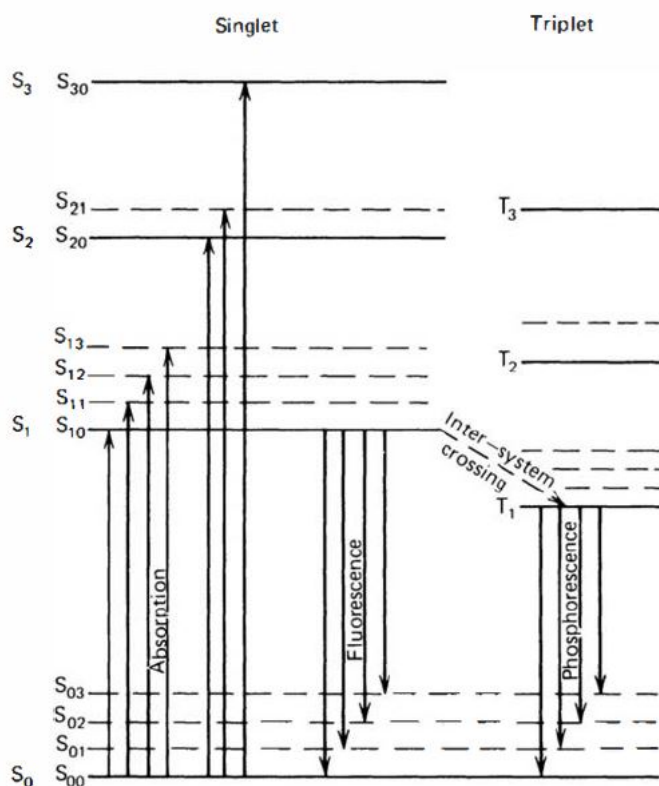


FIGURE 4.1 – Diagramme de Jablonski-Perrin des niveaux énergétiques de la structure électronique π d'une molécule organique [90].

gétiques d'une molécule organique. Les différents états énergétiques nommés S_{nk} correspondent aux niveaux énergétiques électroniques n des états singulets S (spin égal à zéro). Les niveaux énergétiques T_{nk} représentent les niveaux énergétiques électroniques n des états triplets (spin égal à 1). Chaque état singulet ou triplet peut être imagé comme un puits de potentiel subdivisé en différents niveaux énergétiques vibrationnels k . À titre d'exemple S_{10} correspond au premier niveau vibrationnel du premier état excité singulet [90, 273].

Comme la différence d'énergie entre les états vibrationnels est plus importante que l'agitation thermique, les scintillateurs plastiques sont à l'état S_{00} à température ambiante. Ainsi lorsqu'une particule chargée interagit avec le scintillateur, son énergie est absorbée par ce dernier et est transférée à un électron de l'état fondamental singulet S_{00} vers un état énergétique supérieur.

Dans les mécanismes de relaxation radiatifs, il est possible de dissocier la fluorescence de la phosphorescence. La fluorescence est la transition d'un électron de l'état S_{10} vers un des niveaux vibrationnels de l'état électronique fondamental S_{0k} . La phosphorescence est la transition d'un électron de l'état triplet T_{10} vers un des niveaux vibrationnels de l'état électronique fondamental S_{0k} . La phosphorescence passe donc par un changement de spin afin que l'électron sur l'état singulet S_1 transite dans un premier temps vers l'état triplet T_1 avant de retourner vers l'état fondamental par une transition radiative. La durée de vie de l'état T_{10} est plus longue que celle de l'état singulet S_{10} . Ainsi temporellement la relaxation de la fluorescence est plus rapide (de l'ordre de 10^{-9} seconde) vis-à-vis du temps de relaxation de la phosphorescence (de l'ordre de 10^{-6} seconde). La figure 4.1 permet également d'expliquer la transparence des scintillateurs plastiques à leur propre fluorescence. En effet, la transition de S_{10} vers un des états vibrationnels de S_0 produit des photons lumineux dont l'énergie n'est pas suffisante pour exciter les molécules du milieu. Ainsi les spectres d'absorption et d'émission optiques des scintillateurs sont décalés en termes de longueur d'onde (décalage de Stokes).

Des transitions électroniques, entre les niveaux énergétiques vibrationnels sont également possibles. Cependant, cette relaxation énergétique n'est pas accompagnée de l'émission d'un photon lumineux (tableau 4.2).

Relaxation	Processus	Transition	Temps
Radiative	Fluorescence	$S_{10} \rightarrow S_{0k} + h\nu$	$10^{-9}s$
Radiative	Phosphorescence	$T_{10} \rightarrow S_{0k} + h\nu$	$10^{-6}s$
Non radiative	Conversion interne	$S_{1k} \rightarrow S_{0k'}$	$10^{-10}s$
Non radiative	Croisement intersystème	$S_{1k} \rightarrow T_{1k'}$	$10^{-9}s$
Non radiative	Relaxation vibrationnelle	$S_{1k} \rightarrow S_{1k'}$	$10^{-12}s$

TABLEAU 4.2 – Les différents types de relaxation d'un scintillateur plastique [274, 273].

4.1.2 Effet de quenching et modèle de correction

Pour l'utilisation des scintillateurs plastiques en dosimétrie, la relation entre le rendement lumineux émis par le scintillateur sous l'effet de l'irradiation, et le dépôt d'énergie du faisceau d'ions a été étudiée [207, 206]. Historiquement, Birks [207] a été le premier à décrire que la variation de luminescence dans un scintillateur organique est liée à la nature de la particule chargée et à son énergie. Cette dépendance se traduit par une diminution de la luminescence lorsque le dépôt d'énergie

augmente : c'est l'effet de quenching. Dans ses travaux, *Birks* a proposé un modèle semi-empirique permettant de lier le rendement de scintillation $\frac{dL}{dx}$ en fonction du transfert d'énergie linéique $\frac{dE}{dx}$ de la particule.

$$\frac{dL}{dx} = \frac{S \frac{dE}{dx}}{1 + kB \frac{dE}{dx}} \quad (4.1)$$

Où $S \frac{dE}{dx}$ représente la quantité "d'excitons" induite par la particule chargée et est proportionnelle au transfert d'énergie linéique ; S est défini comme l'efficacité de scintillation du milieu irradié ; $B \frac{dE}{dx}$ est la concentration des molécules du milieu endommagées par l'ionisation le long du parcours de la particule ; k est la probabilité qu'un exciton soit capturé par une molécule endommagée, dissipant ainsi l'énergie de manière non radiative. La constante kB peut être également définie comme la fraction de molécules endommagées, responsable de la relaxation non radiative du scintillateur.

D'après ce modèle, *Birks* explique que plus le dépôt d'énergie est important, plus la quantité de molécules endommagées est importante induisant une diminution de l'efficacité de scintillation. Une extension du modèle empirique de *Birks* au second ordre a été proposée par *Chou et al.* [208] afin d'améliorer la validité du modèle pour de faibles énergies de faisceaux d'ions :

$$\frac{dL}{dx} = \frac{S \frac{dE}{dx}}{1 + kB \frac{dE}{dx} + C \left(\frac{dE}{dx} \right)^2} \quad (4.2)$$

Où C est une constante.

Dans un objectif analogue à celui de *Chou et al.* [208], *Wright et al.* [275] a proposé un modèle décrivant un mécanisme différent de celui de *Birks* afin d'expliquer l'effet de quenching. En effet, ce modèle sous-entend des interactions intramoléculaires et bimoléculaires, où ces dernières sont prépondérantes pour des ions lourds. *Wright et al.* indique que l'énergie déposée par les particules chargées dans le scintillateur se relaxe selon un processus radiatif (fluorescence) et un processus non radiatif (quenching), qui lui-même se subdivise en deux phénomènes originels que sont le quenching provenant des interactions intramoléculaires et le quenching provenant des interactions bimoléculaires [275].

$$\frac{dL}{dx} = A \ln \left[1 + a \left(\frac{dE}{dx} \right) \right] \quad (4.3)$$

Où A est un facteur d'amplitude et a est le paramètre de quenching.

La littérature indique que les modèles de *Chou et al.* et *Wright et al.* reproduisent davantage les données expérimentales que le modèle de *Birks* pour de hautes valeurs de densité d'ionisation ($> 100 \text{ MeV} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$) [275]. *Craun et al.* [276] ont notamment démontré les différences entre ces trois modèles en comparant ceux-ci pour différents scintillateurs organiques (dont des plastiques) et pour différentes particules chargées.

Bien que ces modèles empiriques reproduisent les données expérimentales, ceux-ci sont indépendants des caractéristiques des particules chargées [277]. Ainsi d'autres approches ont été développées, telles que celle de *Voltz et al.* [271] qui considèrent que le mécanisme de scintillation est divisé en deux composantes spatialement définies. La première tient compte de la scintillation produite dans une région de haute densité d'ionisation qui peut être assimilée à un cylindre le long de la trajectoire

de la particule. La seconde composante de scintillation provient d'un "halo" à plus grande distance de la trajectoire de la particule chargée, et est définie par les interactions des électrons secondaires. Cette approche permet de distinguer la scintillation induite par les hadrons d'une part et par les électrons secondaires d'autre part [277]. L'effet de quenching se produit préférentiellement dans le cylindre de haute densité d'ionisation. Dans cette région, l'ionisation ne dépend pas uniquement de la vitesse de la particule, mais également de sa charge. En d'autres termes, la diminution du transfert d'énergie linéique $\frac{dE}{dx}$ de la particule chargée induit une diminution de la dépendance du quenching à la charge de l'ion, car la densité d'ionisation dans le cylindre (région centrale) diminue également. Ainsi, la production de luminescence par deux particules ayant le même TEL est dépendante des caractéristiques des ions incidents. La validité du modèle de *Voltz et al.* concerne plus particulièrement les ions de faibles énergies (TEL important) [277].

Le modèle de *Birks* reste cependant un des formalismes les plus utilisés dans la littérature [278]. Dans de récents travaux *Ogawa et al.* [278], ont étudié la validité des modèles de *Birks* et *Chou et al.* pour une large gamme d'énergie de différentes particules. Ces travaux s'inscrivent dans ceux proposés par *Craun et al.* [276] en apportant des données supplémentaires. De plus, *Ogawa et al.* rappellent que le modèle de *Birks* n'est pas valide pour de hauts TEL car ce dernier ne tient pas compte de la répartition spatiale entre les molécules excitées, qui vont se relaxer radiativement et les molécules endommagées qui inhibent la scintillation. En effet, un transfert d'énergie peut avoir lieu entre deux molécules spatialement proches. Ainsi deux molécules dans le premier état excité S1, peuvent donner lieu à une molécule dans son état énergétique fondamental S0 et l'autre dans le second état excité S2 après un transfert d'énergie. Or la désexcitation de S1 vers S0 est radiative alors que celle de S2 à S1 est non radiative, expliquant en partie le quenching. Ce phénomène porte le nom de Förster Resonance Energy Transfert (FRET) dont la probabilité d'occurrence p_{FRET} est donnée par l'équation suivante :

$$p_{FRET} = \frac{1}{1 + \left(\frac{r}{R_f}\right)^6} \quad (4.4)$$

Où r est la distance entre la molécule donnant de l'énergie et la molécule recevant de l'énergie ; R_f est une constante caractéristique du milieu scintillant et fait référence au rayon d'action du transfert de Förster [278].

La figure 4.2 montre la validité du modèle de *Birks*, *Chou et al.* pour différentes énergies de protons et d'électrons dans le scintillateur plastique NE-102A. De plus, cette figure indique les points ajoutés par *Ogawa et al.* dans ses travaux, qui évaluent la quantité de FRET dans le souci d'affiner la validité du modèle de *Birks*. Ces travaux apportent une correction du modèle par une approche moins empirique que celle de *Chou et al.*. La figure 4.2 montre ainsi la validité des corrections apportées par *Chou et Ogawa et al.* notamment pour de faibles énergies de protons.

Il est intéressant de noter que la validité de ces modèles fait l'objet d'études récentes afin de tester ces derniers dans différentes conditions (type de particules, énergie des particules, etc.) [279, 280]. Ce dernier point traduit le fait que les modèles de *Birks* et *Chou et al.* font toujours office de référence aujourd'hui.

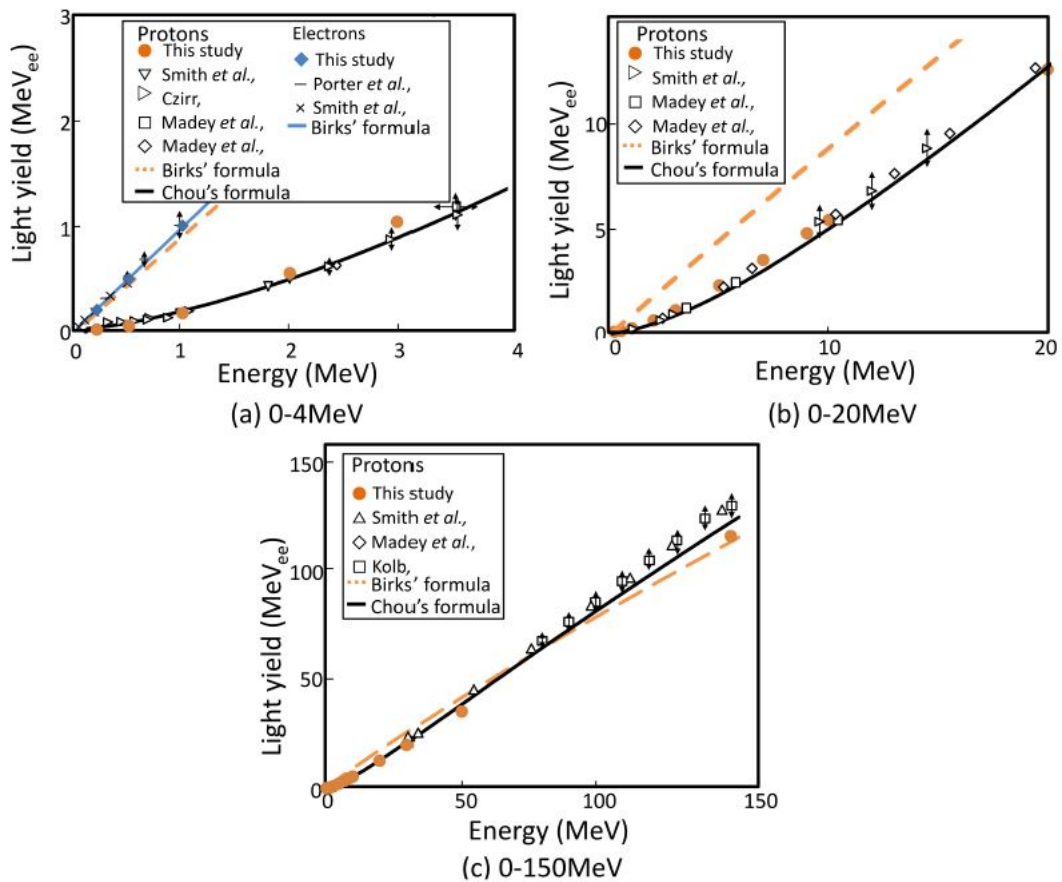


FIGURE 4.2 – Rendement de luminescence produit par le scintillateur plastique NE-102A sous l’irradiation de protons et d’électrons à différentes énergies [278].

4.1.3 Applications en dosimétrie des scintillateurs plastiques

Torrise et al. [206] a étudié la faisabilité d'utiliser des scintillateurs plastiques pour le contrôle de la dose relative en protonthérapie. Ses travaux se concentrent sur des faisceaux de protons de 5 à 60 MeV. Une simulation TRIM / SRIM a été utilisée dans cette étude afin de relier le rendement de luminescence au transfert d'énergie linéique, pour en déterminer les facteurs de correction selon les modèles de *Birks* et *Chou et al.*. En comparant les rendements en profondeur mesurés par un scintillateur plastique, une chambre d'ionisation plate (de type Markus) et le rendement en profondeur simulé par TRIM, *Torrise et al.* démontre que le scintillateur plastique permet de localiser le pic de Bragg avec une erreur de 0,5 mm sur le parcours des protons. Enfin, les paramètres du modèle de *Birks* au premier et second ordre permettent de corriger du quenching et les valeurs trouvées sont comparables à celles de la littérature pour des applications autres que la protonthérapie.

Dans la continuité des travaux de *Torrise et al.*, de nombreuses études traitent de l'utilisation des scintillateurs plastiques dans le cadre de l'hadronthérapie [204, 205, 281]. La littérature disponible concernant les paramètres du modèle de *Birks* est fournie, comme indiqué par le tableau 4.3. Ce dernier présente les valeurs kB au premier et second ordre.

Données	Référence	Energie (MeV)	dE/dx (MeV/mm)	kB (<i>Birks</i>) (g/MeVcm ²)	kB (<i>Chou et al.</i>) (g/MeVcm ²)	C (g/MeVcm ²) ²
<i>Torrise et al.</i>	[206]	5-62	10-70	2.07 10 ⁻²	1.6 10 ⁻²	5.0 10 ⁻⁵
<i>Craun et al.</i>	[276]	0.35-15	30-494	1.31 10 ⁻²	1.29 10 ⁻²	9.59 10 ⁻⁶
<i>Gooding et al.</i>	[90]	28-148	5.5-20	1.32 10 ⁻²	/	/
<i>Badhwar et al.</i>	[206]	36-220	4.2-12.3	1.26 10 ⁻²	/	/
<i>Ghergherehchi et al.</i>	[204]	5-30	2-8	2.34 10 ⁻²	2.35 10 ⁻²	6.48 10 ⁻⁵
<i>Wang et al.</i>	[281]	72-230	0.5-7	9.40 10 ⁻³	/	/
<i>Almurayshid et al.</i>	[205]	5-60	1-4	1.54 10 ⁻²	/	/
<i>Almurayshid et al.</i>	[205]	5-60	1-4	1.47 10 ⁻²	/	/

TABLEAU 4.3 – Paramètres des modèles de *Birks* et *Chou et al.* obtenus avec des faisceaux de protons dans des scintillateurs plastiques.

La détection de la luminescence s'effectue principalement via un photomultiplicateur. Cependant, pour des raisons pratiques de routine clinique, certaines équipes ont étudié la possibilité d'utiliser une caméra CCD afin d'imager le faisceau d'ions plutôt qu'un photomultiplicateur [205, 282, 283, 284, 285, 286]. La réponse du signal dans différents milieux scintillants a été investiguée et montre que les scintillateurs plastiques délivrent un rendement de scintillation supérieur au milieu de référence en dosimétrie qu'est l'eau (facteur de 15 000 [283]). Afin de trouver un compromis entre l'eau et les scintillateurs plastiques, d'autres équipes ont fait le choix d'utiliser des scintillateurs aqueux liquides dans lequel des dopants scintillants sont présents afin d'augmenter le rendement de

luminescence sous l'effet de l'irradiation [287, 288, 289]. Cependant, les scintillateurs plastiques restent un détecteur de choix dans la routine clinique pour le contrôle de faisceaux d'ions notamment pour leur aspect pratique d'utilisation [290].

En conclusion, la littérature offre un large panel d'études s'intéressant aux contrôles de faisceaux d'ions par la scintillation du milieu. Les scintillateurs plastiques sont les matériaux ayant fait l'objet de nombreux travaux permettant d'avoir des données concernant la correction du quenching notamment en s'appuyant sur les modèles de *Birks* et *Chou et al.*. En tenant compte de ces corrections, la linéarité du signal lumineux en fonction de la dose a été démontrée ainsi que l'indépendance du

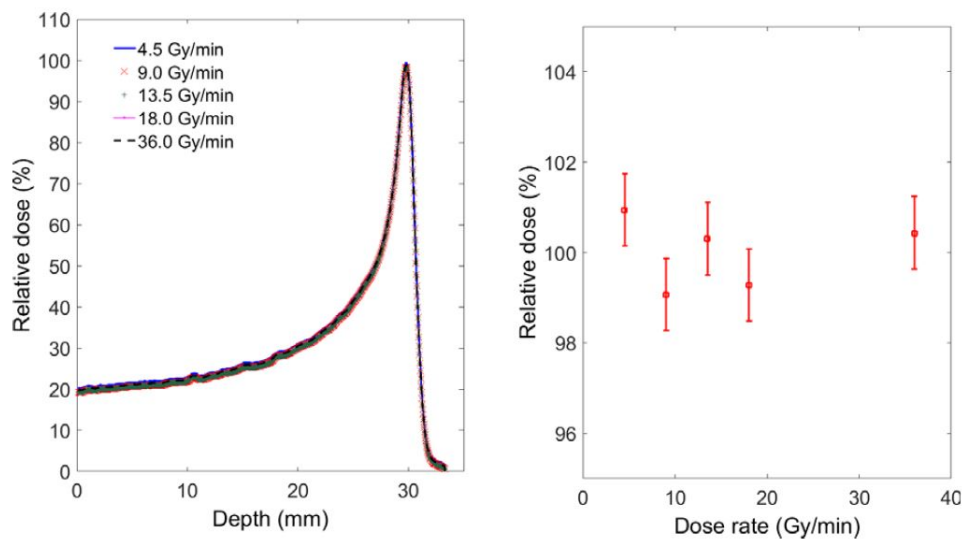


FIGURE 4.3 – Indépendance au débit de dose du signal lumineux mesuré pour des protons de 60 MeV et une dose délivrée de 4,5Gy [205].

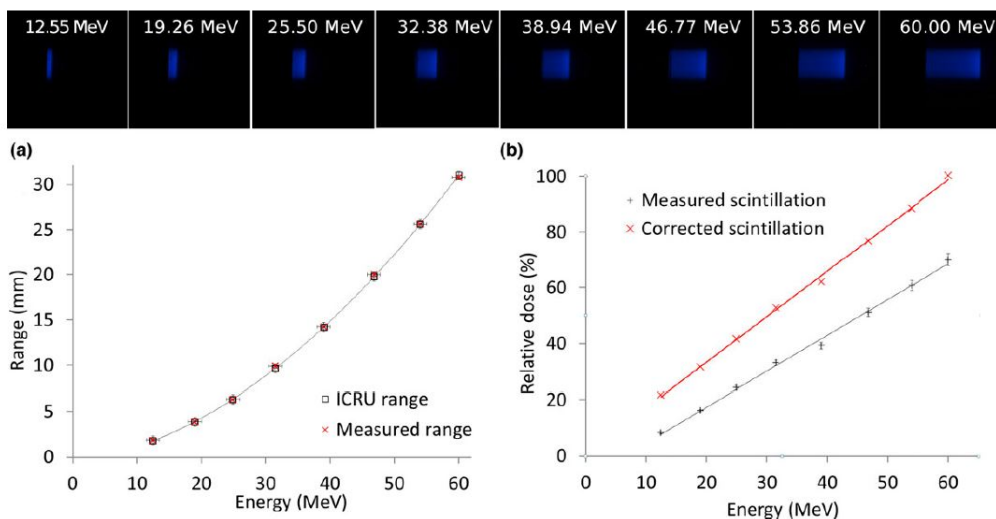


FIGURE 4.4 – Images de la lumière émise par un scintillateur plastique (BC-408) pour différentes énergies de protons. La variation du parcours du faisceau et de la dose mesurée par le signal lumineux en fonction de l'énergie du faisceau de protons sont également présentées [205].

signal en fonction du débit de dose (figure 4.3) [206, 205]. De plus, la faisabilité de mesurer le parcours d'un faisceau d'ions par la scintillation a également été prouvée (figure 4.4). L'ensemble de ces points montrent que cette méthode de contrôle de faisceaux d'ions est établie, c'est pourquoi il est pertinent de l'utiliser dans le cadre du développement de la plateforme d'irradiation dédiée aux expériences de radiobiologie à ARRONAX.

4.2 Mesure du pic de Bragg via la scintillation de l'eau

4.2.1 Dispositif expérimental

Le cyclotron ARRONAX délivre des protons de 68 MeV passant par une fenêtre de sortie de faisceau en Kapton (dont l'épaisseur est de 50 μm). Le faisceau passe ensuite par un collimateur en aluminium de 5 mm de diamètre puis traverse la fenêtre d'entrée d'une cuve à eau. Entre le collimateur et la cuve, une chambre d'ionisation plate (épaisseur équivalente en eau de 100 μm) permet le contrôle du nombre de protons envoyés. La cuve à eau dispose d'une fenêtre d'entrée en titane de 100 μm d'épaisseur par laquelle le faisceau pénètre dans l'eau. La détection des photons lumineux provenant de la scintillation de l'eau sous l'effet de l'irradiation est assurée par un photomultiplicateur [232]. Ce dernier est couplé à la cuve via un guide de lumière comme indiqué sur la figure 4.5. Le guide de lumière dispose à ses deux extrémités de deux fentes de 0,5 mm de largeur, faisant office de collimateur, afin de sélectionner uniquement la détection des photons lumineux émit à 90° par rapport à l'axe du faisceau et dans une tranche de 5 mm du milieu irradié. Notons que l'interface eau/guide de lumière est assurée par un verre optique représentant la fenêtre de sortie de la cuve traversée par

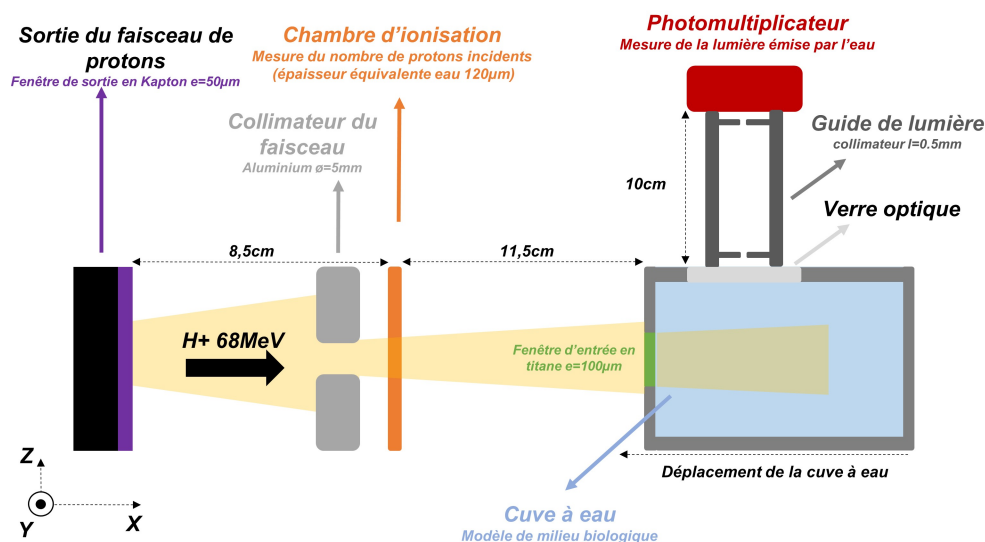


FIGURE 4.5 – Schéma du dispositif expérimental pour la mesure du pic de Bragg via la scintillation de l'eau.

les photons lumineux. Dans le souci de mesurer l'ensemble du rendement en profondeur du faisceau de protons dans l'eau, la cuve est fixée sur un axe de déplacement à haute précision.

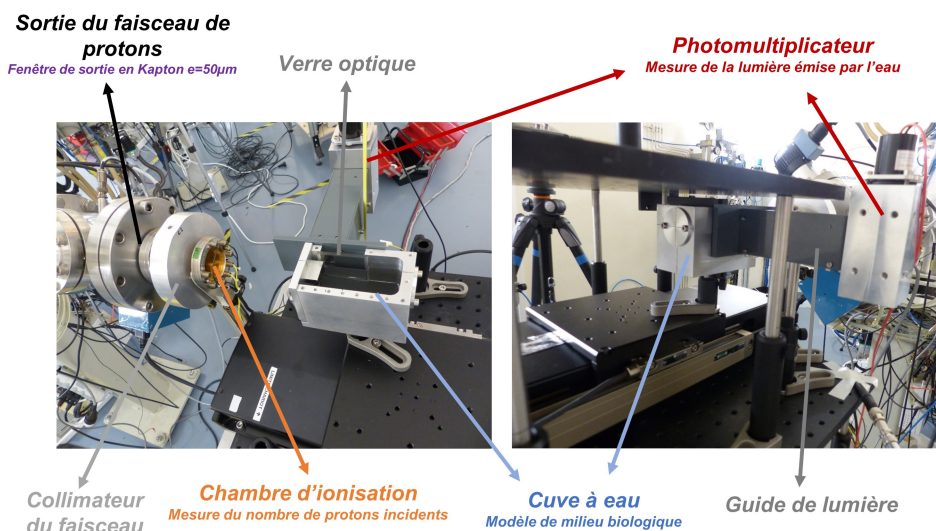


FIGURE 4.6 – Photographies du dispositif expérimental pour la mesure du pic de Bragg via la scintillation de l'eau sur la ligne AX3 d'ARRONAX.

4.2.2 Cuve à eau

Dans le cadre de ces expériences, une cuve à eau a été spécialement conçue pour la mesure de la scintillation émise par le milieu (figure 4.7). L'eau étant le milieu de référence dans les protocoles de dosimétrie en radiothérapie, modélisant les milieux biologiques [159]. Les dimensions de la cuve sont de $110\text{ mm} \times 60\text{ mm} \times 72\text{ mm}$ dont les parois en aluminium sont de 8 mm d'épaisseur. Une fenêtre d'entrée circulaire de 20 mm de diamètre ayant une épaisseur de 100 μm en titane permet au faisceau de pénétrer dans l'eau. Sur l'une des faces parallèles à l'axe du faisceau, une fenêtre de sortie de 50 mm de largeur permet aux photons lumineux, créés par scintillation sous l'effet de l'irradiation, de sortir de la cuve. Cette fenêtre de sortie est composée d'un verre optique de 4 mm d'épaisseur (indice de réfraction $n = 1,458$) et est transparente aux photons dont la longueur d'onde est comprise entre 250 nm et 700 nm [291]. Une fixation liée à la fenêtre de sortie permet d'assembler un guide de lumière et un photomultiplicateur à la cuve pour détecter les photons sortants. Sur la face arrière de la cuve, une seconde fenêtre de sortie est disponible. Cette dernière permet de centrer la cuve vis-à-vis de l'axe du faisceau via un laser. Un cache en aluminium avec des repères, matérialisant l'axe central du faisceau, permet de fermer l'ouverture une fois l'alignement effectué. Enfin, la cuve peut être couplée à un axe de déplacement afin de piloter le déplacement de cette dernière lors d'une expérience.

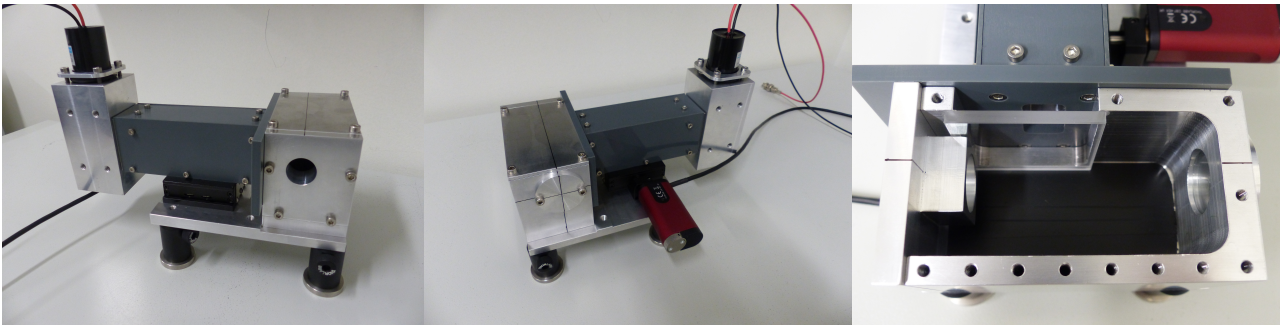


FIGURE 4.7 – Photographies de la cuve à eau assemblée avec un guide de lumière et un photomultiplicateur. Vue de face (gauche), Vue de dos (milieu), Vue du dessus (droite).

4.2.3 Contrôle du nombre de protons incidents

Afin de tenir compte des fluctuations statistiques d'intensité de faisceau pour chaque point de mesure, la chambre d'ionisation plate permet de compter le nombre de protons envoyés dans la cuve à eau pendant le temps de mesure du photomultiplicateur. Un étalonnage de la chambre d'ionisation vis-à-vis de l'intensité de faisceau est donc préalablement nécessaire (comme mentionné dans le chapitre 2). Pour ce faire, l'ensemble cuve à eau / photomultiplicateur est enlevé du dispositif expérimental précédemment décrit. La cage de Faraday est positionnée à la place de la cuve permettant de récolter l'ensemble des charges envoyées à travers la chambre d'ionisation. À noter que l'épaisseur équivalente d'eau (100 μm) de la chambre d'ionisation est suffisamment mince pour que le stragglings induit par l'interaction du faisceau avec la chambre soit faible. Dès lors, le diamètre de la fenêtre d'entrée de la cage de Faraday est plus important que les dimensions du faisceau, et l'ensemble des charges peuvent être comptabilisées.

Le tableau 4.4 présente les mesures de charges collectées par la chambre d'ionisation et la cage de Faraday pour différentes intensités de faisceaux. La chambre d'ionisation et la cage de Faraday

Intensité de faisceau (pA)	Chambre d'ionisation : CI (nC)	Cage de Faraday : CF (nC)	CI / CF	CI / CF Moyen
100	173,40	3,17	54,70	54,49
	171,00	3,15	54,29	
70	113,30	2,08	54,47	54,13
	115,10	2,14	53,79	
50	79,60	1,48	53,78	53,77
	81,18	1,51	53,76	
27	42,40	0,80	53,33	53,56
	42,43	0,79	53,78	
10	15,81	0,30	52,70	52,80
	15,87	0,30	52,90	

TABLEAU 4.4 – Nombre de charges mesurées par la chambre d'ionisation et la cage de Faraday en fonction de l'intensité de faisceau d'ARRONAX. Pour chaque intensité de faisceau, les mesures sont répétées deux fois sur un temps d'intégration de 30 secondes.

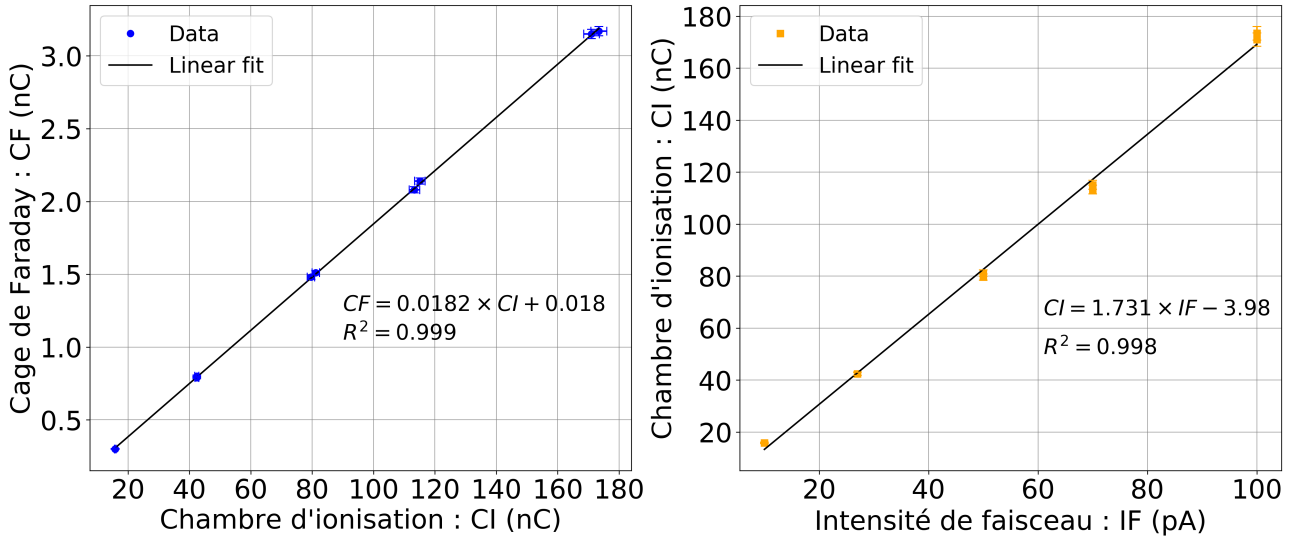


FIGURE 4.8 – Étalonnage de la chambre d'ionisation plate avec la cage de Faraday.

sont toutes les deux reliées à un électromètre PTW UNIDOS. Le temps d'intégration pour chaque mesure est de 30 secondes. Notons que pour chaque intensité de faisceau les mesures sont répétées deux fois. Les incertitudes de mesure sont 1% et 1,5% respectivement pour la cage de Faraday et la chambre d'ionisation plate. Ces incertitudes comprennent les incertitudes sur l'électromètre ainsi que la perte de charge liée aux câbles. La figure 4.8 montre la linéarité de la réponse de la chambre d'ionisation avec la cage de Faraday ainsi qu'avec l'intensité du faisceau de protons.

Le nombre de protons N_p incidents est calculé en convertissant la charge mesurée via la chambre d'ionisation en la valeur de charge de la cage de Faraday en combinant les équations 4.5 et 4.6.

$$Charge_{\text{Cage Faraday}} = Charge_{\text{Chambre Ionisation}} \times 0,0182 + 0.018 \quad (4.5)$$

$$N_p = \frac{Charge_{\text{Cage Faraday}}}{Z_p \times e} \quad (4.6)$$

Où Z_p est le numéro atomique du proton (égal à 1), et $e = 1.6 \times 10^{-19}C$ est la charge élémentaire.

4.2.4 Méthode de mesure et d'analyse du pic de Bragg par la lumière

Mesure de l'intensité lumineuse

Deux acquisitions de l'intensité lumineuse sont effectuées à différentes profondeurs dans l'eau à l'aide du photomultiplicateur. La première acquisition concerne la mesure du bruit lumineux (*Bruit*) ambiant pour chaque profondeur de mesure. En d'autres termes, ces mesures sont effectuées en l'absence du faisceau de protons. La seconde acquisition consiste donc en la mesure de l'intensité lumineuse (I_{brut}) lorsque l'eau est soumise à l'irradiation des protons. Pour chacun des points de mesure, le nombre de particules incidentes est contrôlé via la chambre d'ionisation ($Charge_{CI}$). Les

mesures du photomultiplicateur sont normalisées par le nombre de particules incidentes afin de tenir compte des fluctuations du faisceau. Le bruit lumineux est ensuite retranché de l'intensité lumineuse brute mesurée en présence du faisceau (équation 4.7). À noter que l'intensité du faisceau lors de mesures est de 70 pA et que le temps d'intégration pour chaque point de mesure est de 60 secondes.

$$I_{net} = \frac{I_{brut}}{Charge_{CI_{signal}}} - \frac{Bruit}{Charge_{CI_{bruit}}} \quad (4.7)$$

L'incertitude de mesure sur l'intensité lumineuse nette tient compte des incertitudes de l'intensité lumineuse brute, du bruit lumineux ambiant et sur la charge mesurée par la chambre d'ionisation. Ces trois incertitudes sont respectivement estimées 1%, 1% et 1,5%, indiquant une incertitude totale de l'ordre de 3,5%. Cette dernière tient compte de l'incertitude de lecture de l'électromètre associé et du courant de fuite.

Détermination de l'origine de la courbe de Bragg

Les premiers points de mesures sont effectués de telle sorte que les fentes du guide de lumière ne sont pas en regard de l'eau irradiée. L'objectif étant de mesurer l'origine de la courbe de Bragg du faisceau de protons dans la cuve à eau. Ainsi en déplaçant la cuve avec des pas de 2 mm, la fraction apparente d'eau vue par le photomultiplicateur augmente avec le déplacement de la cuve. L'intensité lumineuse mesurée est donc proportionnelle à la fraction d'eau apparente, jusqu'à ce que l'intensité lumineuse deviennent quasi-constante (plateau du pic de Bragg) attestant que l'ensemble de l'ouverture du photomultiplicateur est soumise à la scintillation de l'eau (voir figure 4.9). L'origine de la courbe de Bragg est donc déterminée comme étant le centre de la pente en début de courbe.

Correction de l'effet de quenching

Les modèles de *Birks* et *Chou et al.* décrit dans les paragraphes précédents, ont été appliqués afin de déterminer les paramètres de ces modèles propres à l'eau. La perte d'énergie de protons dans l'eau a été calculée par simulation Monte-Carlo via TRIM/SRIM. Les résultats obtenus sont ensuite comparés aux données de la littérature disponibles, notamment pour les scintillateurs plastiques.

4.2.5 Simulation de la perte d'énergie des protons dans l'eau

Dans le souci de corriger de l'effet de quenching via le modèle de Birks et/ou Chou, il est nécessaire de connaître la perte d'énergie des protons de 68 MeV dans l'eau. Pour ce faire, le dispositif expérimental utilisé est modélisé dans TRIM/SRIM comme indiqué par le tableau 4.5.

Les conditions de simulations sont les suivantes :

- Particules incidentes : Protons.
- Énergie maximale des particules incidentes : 68 MeV.
- Nombre de particules incidentes : 10 000 (choisi arbitrairement pour un compromis entre précision statistique et temps de calcul).
- Version des données tabulées du pouvoir d'arrêt massique : SRIM-2010
- Informations extraites : Transfert d'énergie linéique en fonction de la profondeur du milieu
- Résolution spatiale des points simulés : 0,5 mm (identique à la résolution spatiale de mesure)

Élément du dispositif	Matériau TRIM	Masse volumique (g.cm^{-3})	Épaisseur (cm)
Sortie faisceau	Kapton, Polymide film	1,42	0,0050
Air	Air, Dry (ICRU 104)	$1,2048.10^{-3}$	8,5000
Chambre d'ionisation	Water, Liquid (ICRU-206)	1	0,0100
Air	Air, Dry (ICRU 104)	$1,2048.10^{-3}$	11,500
Fenêtre d'entrée de la cuve	Titanium	4,518	0,0100
Eau	Water, Liquid (ICRU 206)	1	6,0000

TABLEAU 4.5 – Modélisation du dispositif expérimental dans TRIM/SRIM.

4.2.6 Résultats et discussion

La figure 4.9 présente la réponse du photomultiplicateur lorsque celui-ci mesure la scintillation de l'eau sous l'effet de l'irradiation. Les points expérimentaux acquis avec et sans faisceau sont représentés et correspondent respectivement aux mesures de la scintillation de l'eau et de l'ambiance lumineuse de la casemate AX. Sous l'effet de l'irradiation, le rendement lumineux en fonction de la

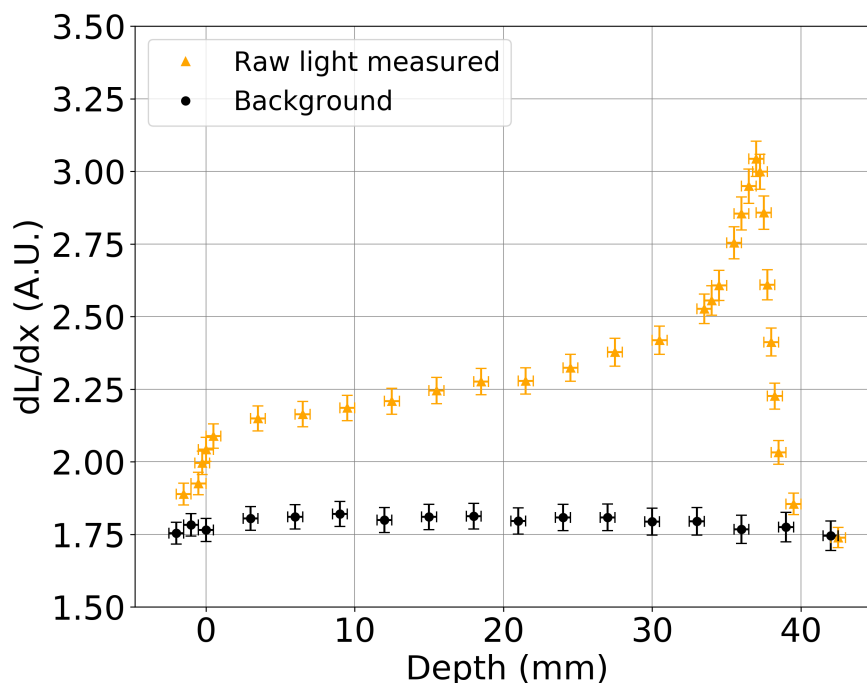


FIGURE 4.9 – Scintillation mesurée (triangle orange) de l'eau sous l'effet de l'irradiation des protons de 68 MeV délivrés par le cyclotron ARRONAX. Les points noirs correspondent à la mesure du bruit de fond en l'absence de faisceau, engendré par l'ambiance lumineuse présente dans la salle expérimentale.

profondeur décrit le pic de Bragg, caractéristique du dépôt d'énergie des protons de 68 MeV dans l'eau. L'origine de cette courbe a été corrigée comme décrit précédemment. En absence de faisceau, l'ambiance lumineuse de la salle expérimentale est bien indépendante de la profondeur du milieu. Dans l'analyse des données, le bruit lumineux est retranché des mesures en présence du faisceau afin d'obtenir le rendement de scintillation net en fonction de la profondeur.

Dans le souci d'utiliser la scintillation de l'eau comme outil de dosimétrie relative, les données expérimentales normalisées sont confrontées au dépôt d'énergie simulé par SRIM en fonction de la profondeur. La figure 4.10 présente les mesures réalisées dans ce travail en fonction du TEL indiqué par SRIM (points triangle orange). La non-linéarité du rendement de luminescence en fonction du TEL traduit l'effet de quenching pour les TEL les plus importants (soit au niveau du pic de Bragg). Les modèles de *Birks* et *Chou et al.* ont été utilisés afin de corriger cet effet. Les paramètres kB (au premier et second ordre) et C obtenus sont répertoriés dans le tableau 4.6 qui reprend également les données de la littérature disponibles afin de comparer nos résultats. Également, les points expérimentaux présentés par *Torrissi et al.* [206] et *Ghergherehchi et al.* [204] sont reportés sur la figure 4.10, en vue de confronter nos données avec celles de la littérature.

Données	Référence	Energie (MeV)	dE/dx (MeV/mm)	kB (<i>Birks</i>) (g/MeV cm ²)	kB (<i>Chou et al.</i>) (g/MeV cm ²)	C (g/MeV cm ²) ²
<i>Torrissi et al.</i>	[206]	5-62	10-70	2.07 10 ⁻²	1.6 10 ⁻²	5.0 10 ⁻⁵
<i>Craun et al.</i>	[276]	0.35-15	30-494	1.31 10 ⁻²	1.29 10 ⁻²	9.59 10 ⁻⁶
<i>Gooding et al.</i>	[90]	28-148	5.5-20	1.32 10 ⁻²	/	/
<i>Badhwar et al.</i>	[206]	36-220	4.2-12.3	1.26 10 ⁻²	/	/
<i>Ghergherehchi et al.</i>	[204]	5-30	2-8	2.34 10 ⁻²	2.35 10 ⁻²	6.48 10 ⁻⁵
<i>Wang et al et al.</i>	[281]	72-230	0.5-7	9.40 10 ⁻³	/	/
<i>Almurayshid et al.</i>	[205]	5-60	1-4	1.54 10 ⁻²	/	/
<i>Almurayshid et al.</i>	[205]	5-60	1-4	1.47 10 ⁻²	/	/
Ce travail	/	8-68	1-6	1.37 10 ⁻²	7.93 10 ⁻³	6.62 10 ⁻⁴

TABEAU 4.6 – Comparaison des paramètres des modèles de *Birks* et *Chou et al.* obtenus dans ce travail avec les données de la littérature.

La figure 4.10 montre un accord significatif des données expérimentales avec les modèles de *Birks* et *Chou et al.*. Les paramètres obtenus via les fits indiquent des valeurs de $kB = 1.37 \times 10^{-2}$ (*Birks*) et $kB = 7.93 \times 10^{-3}$, $C = 6.62 \times 10^{-4}$ (*Chou et al.*). Le paramètre de la loi de *Birks* est en accord avec les données de la littérature déterminées avec des scintillateurs plastiques. Concernant les paramètres du modèle du *Chou et al.*, un facteur 2 de différence est observé sur la valeur de kB et un facteur 10 sur la valeur de C . Ces différences peuvent s'expliquer par la

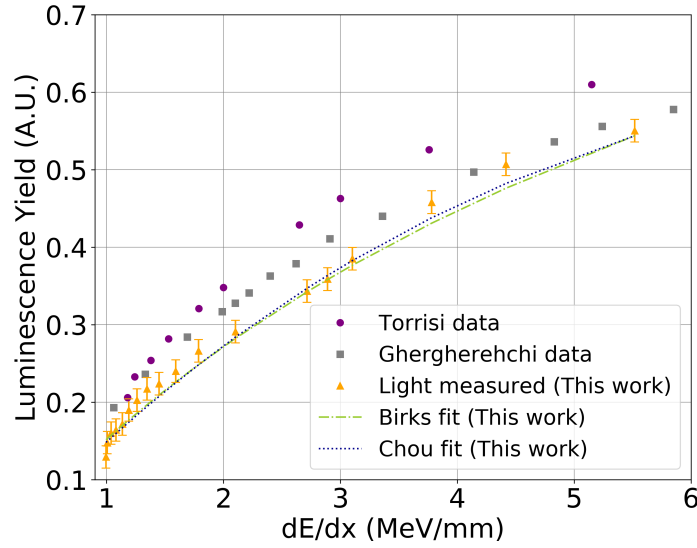


FIGURE 4.10 – Rendement de luminescence en fonction du transfert d'énergie linéique (TEL). Les points en triangle orange correspondent à la scintillation mesurée. La ligne pointillée verte est le fit réalisé dans ce travail via le modèle de *Birks*. La ligne pointillée noire est le fit réalisé dans ce travail via le modèle de *Chou*. Les points violets et les carrés gris correspondent respectivement aux mesures de *Torrissi* [206] et *Ghergherehchi et al.* [204] obtenus pour des protons de 60 MeV et 30 MeV via un scintillateur plastique.

différence des milieux scintillants utilisés dans chacune des études [281]. Bien que les scintillateurs plastiques présentés dans la littérature soient équivalents à l'eau, l'étude présentée dans cette thèse est la seule à utiliser l'eau comme milieu scintillant. Dès lors, l'efficacité de scintillation est moindre que dans les scintillateurs plastiques, car les molécules d'eau ne comportent pas de cycles aromatiques (structure π des orbitales moléculaires) qui favorisent des relaxations radiatives [274]. Ce dernier point peut notamment expliquer les différences observées sur la figure 4.10 entre les points expérimentaux mesurés dans ce travail et ceux de *Torrissi et al.* et *Ghergherehchi et al.*. L'autre source de différence pouvant expliquer les valeurs des paramètres des modèles est le code Monte-Carlo utilisé comme le montre *Almurayshid et al.* [205] dans son étude. Ce dernier explique notamment que les valeurs de TEL dans TRIM diffèrent de celle de GEANT4. Bien que ces différences soient notables, les valeurs de paramètres trouvés sont en accord avec les données de la littérature (4.6), validant l'utilisation de ces modèles pour la correction du quenching dans notre cas d'étude.

La figure 4.11 présente les rendements en profondeur normalisés obtenus via TRIM et par la mesure de la scintillation de l'eau. Le rendement de la scintillation en fonction de la profondeur corrigé du quenching (carrés verts) est également présenté. L'application du modèle de *Birks*, pour lequel le paramètre kB est en bon accord avec la littérature, corrige de manière satisfaisante le rendement de scintillation afin que ce dernier corresponde au profil de dose en profondeur simulé par TRIM. Le tableau 4.7 présente la position des pics de Bragg simulée par TRIM et mesurée par la scintillation. Un bon accord est trouvé puisque les valeurs théoriques et mesurées sont respectivement de $37,01 \pm 0,60$ mm et $36,99 \pm 0,50$ mm. Le ratio Pic/plateau entre le pic de Bragg simulé (6,55) et le pic de Bragg mesuré sans correction ($3,71 \pm 0,05$) traduit la nécessité de tenir compte du quenching dans l'eau. À noter que le ratio Pic/Plateau obtenu dans ces travaux est dans le même ordre de grandeur que celui trouvé par *Torrissi et al.*.

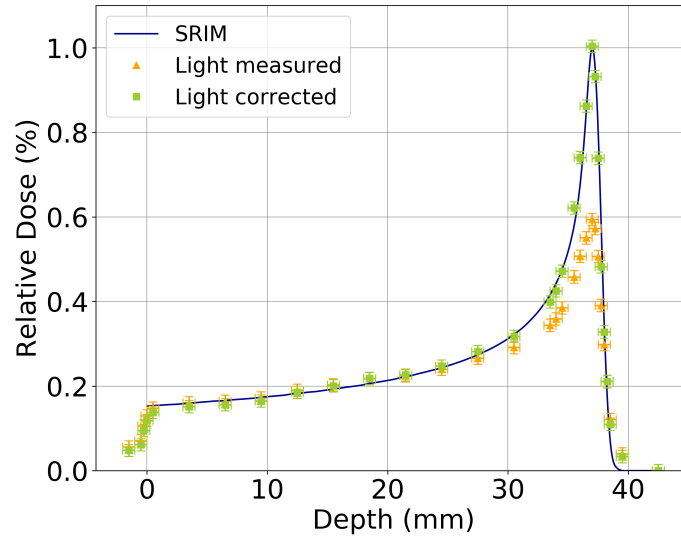


FIGURE 4.11 – Rendements en profondeur des protons de 68 MeV dans l’eau. La ligne pleine bleue est le rendement simulé à l’aide de TRIM. Les points en triangle orange représentent la scintillation de l’eau mesurée avec le photomultiplicateur. Les points en carré vert sont le rendement en profondeur obtenu par la scintillation de l’eau corrigé de l’effet de quenching à l’aide du modèle de *Birks*.

Scintillateur	Position du pic de Bragg (mm)	Ratio Pic/Plateau	Référence
TRIM	$37,01 \pm 0,60$	6,55	Ce travail
Eau	$36,99 \pm 0,50$	$3,71 \pm 0,05$	Ce travail
TRIM	$30,40 \pm 0,60$	6,64	<i>Torrise et al.</i> [206]
Plastique (0,5mm)	$30,00 \pm 0,15$	$3,20 \pm 0,02$	<i>Torrise et al.</i> [206]

TABLEAU 4.7 – Comparaison des caractéristiques des rendements en profondeur simulés et mesurés. Les données publiées par *Torrise et al.* obtenues avec des protons de 60 MeV dans un scintillateur plastique sont également indiquées.

En conclusion, la scintillation de l’eau comme outil non invasif de contrôle de faisceau est démontrée. Indépendamment de l’effet de quenching, cette méthode permet de localiser expérimentalement le pic de Bragg. Le paramètre du modèle de *Birks* trouvé est en accord avec les données de la littérature et permet de corriger de l’effet de quenching. Ces travaux permettent donc d’utiliser la scintillation de l’eau comme un dosimètre relatif pour le contrôle du faisceau sur la ligne AX3 de ARRONAX.

4.3 Étude de la réponse impulsionnelle du dispositif optique

Par l’utilisation du photomultiplicateur (PM), le signal lumineux mesuré n’est pas directement le profil d’intensité lumineuse émis par l’eau, mais le profil de puissance optique mesuré par le PM corrélé à la géométrie du dispositif. Cette corrélation s’exprime par la convolution du profil d’intensité lumineuse par la réponse impulsionnelle du système optique de mesure.

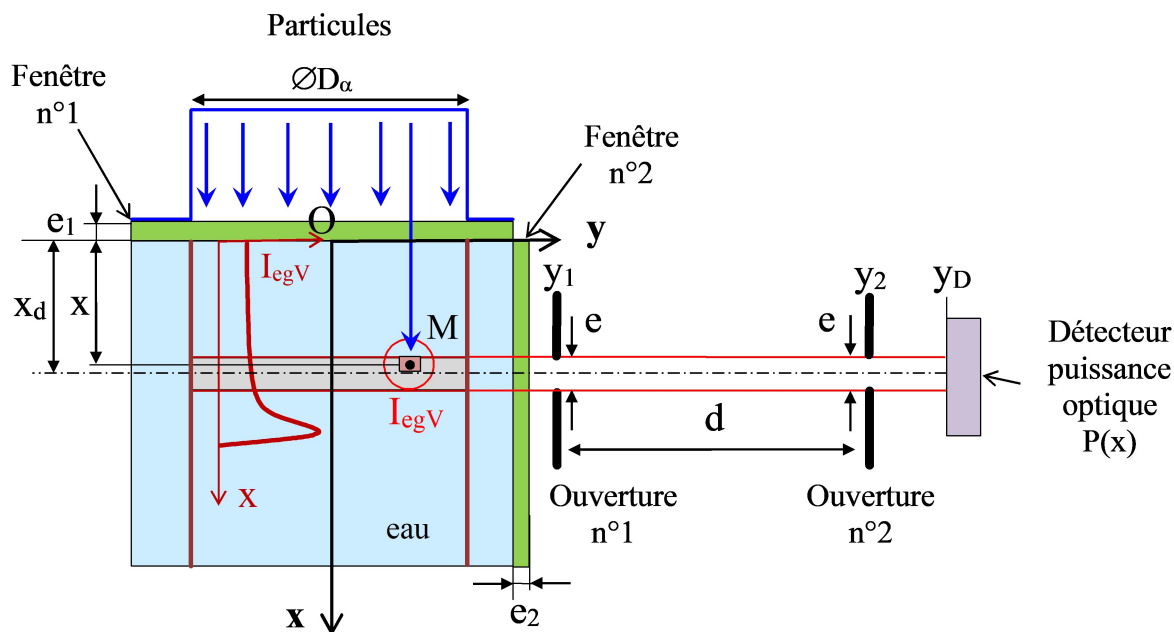


FIGURE 4.12 – Représentation schématique du dispositif expérimental.

Les résultats dans les paragraphes précédents sont valides dans l'hypothèse où la réponse impulsionnelle du dispositif ne modifie pas l'intensité lumineuse. En d'autres termes que la puissance optique mesurée soit proportionnelle à l'intensité optique générée par l'eau sous l'effet de l'irradiation. Cette condition est remplie lorsque l'étalement spatial de la réponse impulsionnelle du système est proche d'une fonction carrée de largeur suffisamment faible (vis-à-vis de l'étalement en profondeur de la courbe de Bragg) pour que cette dernière soit assimilable à un Dirac. Ainsi de par la propriété du produit de convolution par un Dirac, la puissance optique mesurée est proportionnelle à l'intensité optique.

Nous allons revenir plus en détail dans les paragraphes suivants sur ces différentes notions, afin d'évaluer dans quelle mesure notre hypothèse sur la réponse impulsionnelle du système est valide.

4.3.1 Définition du système et grandeurs optiques

Le dispositif permet de mesurer le flux optique généré par l'eau perpendiculairement à la direction des particules à l'aide d'un photomultiplicateur via une faible ouverture (0,5 mm). Ce dispositif collecte les photons en une abscisse « x » et permet d'obtenir un signal lumineux directement proportionnel à la perte d'énergie linéique. Cependant, l'ouverture ne pouvant être nulle, le flux ne sera pas strictement mesuré à une profondeur « x » donnée, mais intégré sur un faible volume autour de cette valeur. Le dispositif expérimental est schématisé en figure 4.12 avec comme conditions géométriques « e » petit devant « d ». Dans la suite du problème, le faisceau de particules est homogène en énergie à l'entrée du volume d'eau.

Intensité énergétique volumique générée

L'intensité énergétique volumique générée, notée I_{egV} , est la mesure du flux énergétique d'un rayonnement électromagnétique émis par une source ponctuelle, par unité d'angle solide (dans une direction donnée) par unité de volume de matière radiative.

$$I_{egV} = \frac{d^2\Phi_{eg}}{d\Omega dV} \quad (4.8)$$

Où V est le volume de matière radiative, Ω est l'angle solide d'observation et Φ_{eg} est le flux énergétique généré.

Dans le cas où la matière émettrait de manière isotrope, l'intensité énergétique volumique est indépendante de la direction d'observation. Si de plus cette matière est homogène (au sens radiatif) pour un flux constant de particules, elle ne dépend pas de la position dans la matière. Ainsi, si ces deux conditions sont réunies, l'intensité énergétique volumique est une constante.

L'intensité énergétique volumique générée en un point du volume activé est proportionnelle au flux de particules à la même position radiale sur la fenêtre n°1 (voir figure 4.13). En tenant compte du relief de cette fenêtre induisant un décalage d'abscisse du profil d'intensité lumineuse, les hypothèses précédentes permettent d'écrire :

$$I_{egV}(x, y, z) = f(x, y).I_{opt}(x - h(y, z)) \quad (4.9)$$

Où h est le relief de la fenêtre n°1 (cf figure 4.13), f est une fonction proportionnelle au flux de particules à la surface de sortie de la fenêtre n°1 et I_{opt} est le profil de l'intensité lumineuse

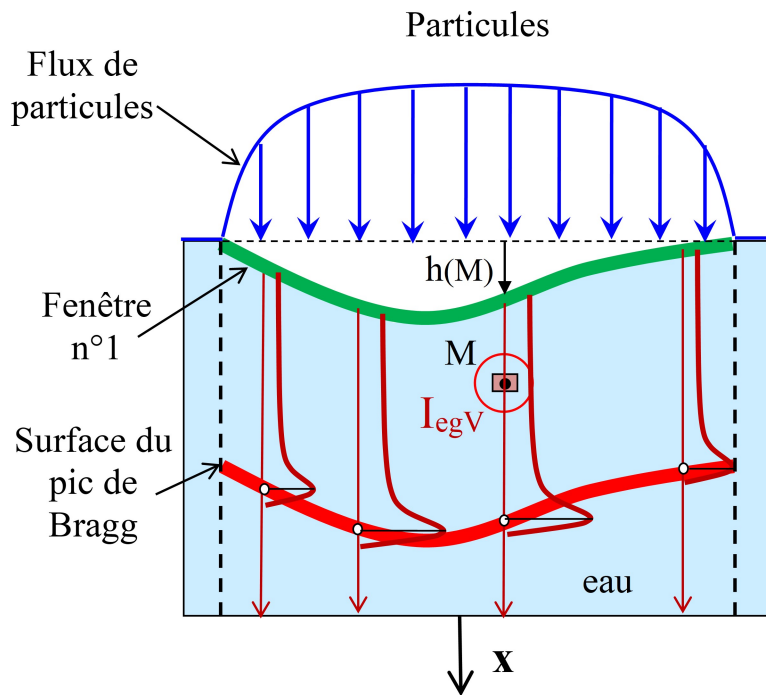


FIGURE 4.13 – Représentation schématique de la répartition de l'intensité lumineuse volumique générée et "surface du pic de Bragg".

(normalisée $I_{opt}(0) = 1$) suivant l'axe x de propagation des particules. Notons que d'après les travaux présentés dans les paragraphes précédents, l'intensité lumineuse dépend du transfert d'énergie linéique des particules (modèle de *Birks*).

Flux énergétique

Le flux énergétique ou puissance rayonnée noté Φ_e est la puissance totale transmise par un rayonnement électromagnétique. Le flux énergétique est une grandeur radiométrique à ne pas confondre avec le flux lumineux, grandeur photométrique, tenant compte de la sensibilité de l'œil humain.

Le flux énergétique peut s'écrire sous une forme intégrale en appliquant l'équation 4.8 à chaque volume élémentaire maillant le volume activé. Ces volumes élémentaires sont considérés comme des points sources isotropes auxquels est associée une intensité énergétique élémentaire : $dI_e = I_{eg}VdV$, une atténuation Γ et un angle solide Ω en direction du détecteur tenant compte de l'occultation par les ouvertures.

$$\Phi_e = \int_{\Omega} \int_V \Gamma I_{eg} V d\Omega dV \quad (4.10)$$

En introduisant la fonction g décrivant le couplage optique entre un volume élémentaire activé et le détecteur, il est possible de réécrire l'équation 4.10. Cette fonction n'est dépendante en abscisse que de la position relative de ces deux objets (soit $x_d - x$).

$$\Phi_e = \iiint_{x,y,z=-\infty}^{+\infty} I_{opt}(x - h_{yz}) \cdot g_{yz}(x_d - x) dx dy dz \quad \text{avec} \quad g_{yz}(x') = f_{yz} \Gamma_{yz}(x') \Omega_{yz}(x') \quad (4.11)$$

L'équation 4.11 met en évidence le produit de convolution entre la fonction décalée en abscisse de h_{yz} et la fonction de couplage optique g . De par la propriété d'invariance du produit de convolution, il est possible de décaler ces deux fonctions de la même quantité. En choisissant cette quantité égale à h_{yz} et en commutant l'ordre d'intégration, le flux énergétique peut être exprimé comme le produit de convolution de l'intensité optique par une fonction de réponse impulsionnelle spatiale, notée R , tenant compte entre autres de l'ouverture du détecteur et de l'atténuation de l'eau. Remarquons que cette fonction R est uniquement dépendante de la position relative $x_d - x$, où x_d est l'abscisse de l'axe optique du dispositif de détection.

$$\Phi_e = \int_{x=-\infty}^{+\infty} I_{opt}(x) \cdot R(x_d - x) dx \quad \text{avec} \quad R(x') = \iint_{y,z=-\infty} g_{yz}(x' + h_{yz}) dy dz \quad (4.12)$$

Où $R(x)$ est la fonction de réponse impulsionnelle du dispositif de mesure avec milieu atténuant [292].

Puissance optique mesurée

La puissance optique mesurée est le signal lumineux recueilli par le détecteur. Celle-ci est proportionnelle au flux détecté.

$$P(x_d) \propto \int_{x=-\infty}^{+\infty} I_{opt}(x) \cdot R(x_d - x) dx = I_{opt} * R \quad (4.13)$$

Détermination de la fonction de réponse impulsionnelle spatiale

D'un point de vue expérimental, la détermination de la fonction de réponse impulsionnelle R à l'aide d'un objet lumineux de référence est peu probable. En effet, il faudrait que cet objet présente les mêmes caractéristiques que le volume activé (dimensions, répartition d'intensité proportionnelle à celle du flux de particules, atténuation linéique, décalage h_{yz} du profil d'intensité) et que son profil d'intensité I_{opt0} soit connu (non constant). Dans ce cas, la mesure de la puissance détectée P_0 permettrait par déconvolution d'obtenir R .

$$R \propto TF^{-1}\left(\frac{TF(P_0)}{TF(I_{opt0})}\right) \quad (4.14)$$

Où P_0 est la puissance optique détectée expérimentalement et I_{opt0} est le profil d'intensité lumineuse de l'objet lumineux de référence.

Une autre manière d'obtenir $R(x)$ est de la calculer numériquement. En effet, connaissant les valeurs réelles de la géométrie du dispositif expérimental, le calcul s'effectue en évaluant (ici en notations cylindriques) l'équation 4.15.

$$R(x_i) = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K f_{jk} \Gamma(x_i + h_{jk} r_j \theta_k) \Omega(x_i + h_{jk} r_j \theta_k) r_j \Delta r \Delta \theta \quad (4.15)$$

Où x est l'abscisse, r est le rayon radial, θ est l'angle de coordonnées cylindriques, j et k sont les coordonnées cartésiennes du relief de la fenêtre d'entrée n°1.

Profil d'intensité lumineuse

Le paragraphe précédent a montré que la puissance optique mesurée expérimentalement P est proportionnelle à la convolution du profil d'intensité lumineuse I_{opt} par la fonction de réponse impulsionnelle R . Connaissant cette dernière, il est possible d'obtenir une fonction proportionnelle au profil d'intensité en déconvoluant la puissance optique P par cette même fonction R .

$$I_{opt} \propto TF^{-1}\left(\frac{TF(P)}{TF(R)}\right) \quad (4.16)$$

Rappelons que la puissance optique P est l'intégrale, ici étendue spatialement de par la taille de l'ouverture (convolution par R), de l'intensité lumineuse spectrale par la sensibilité du détecteur. Le profil d'intensité optique I_{opt} est lui aussi proportionnel à l'intégrale, mais en la seule position « x », du spectre lumineux pondéré par la sensibilité du détecteur.

4.3.2 Méthode d'étude de la réponse impulsionnelle

Pour les raisons évoquées, le calcul numérique de la réponse impulsionnelle basé sur les caractéristiques géométriques du dispositif expérimental semble plus abordable. La figure 4.14 décrit les différentes étapes de cette étude afin d'apprécier l'influence de la réponse impulsionnelle sur la puissance optique mesurée.

La première étape du travail consiste donc à construire un modèle numérique calculant la puissance optique théorique d'un dispositif expérimental simple, tenant compte de la réponse

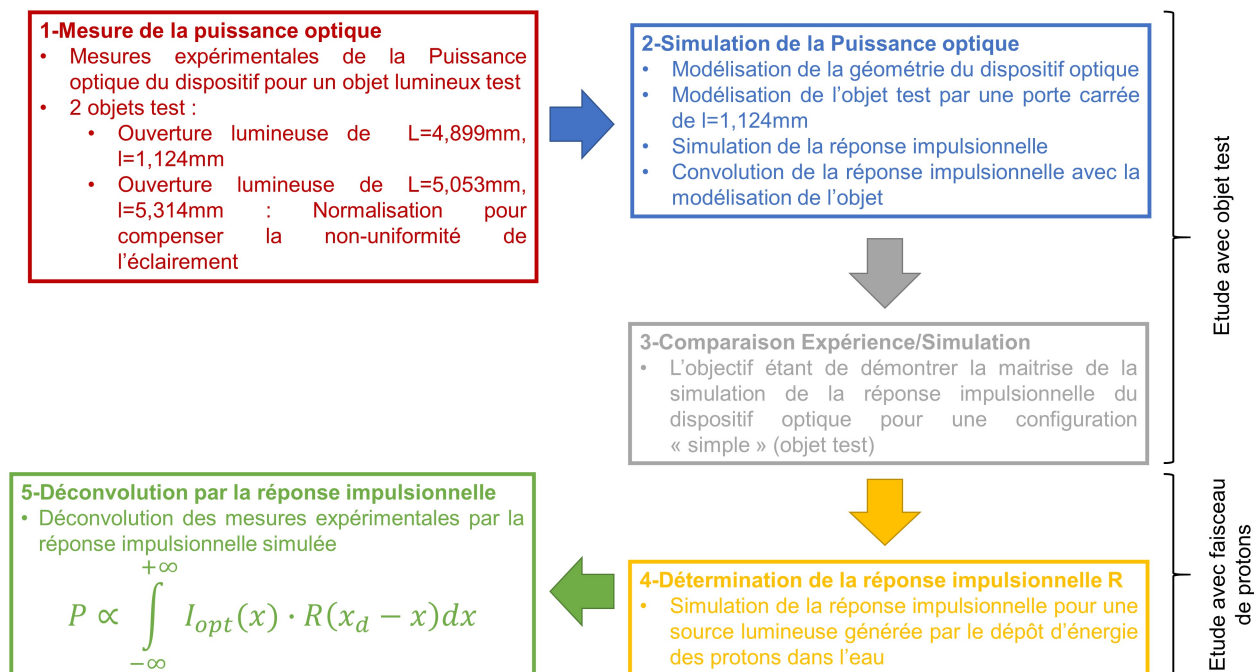


FIGURE 4.14 – Schéma de la méthode d’étude de la réponse impulsionnelle du système.

impulsionnelle R du système et dont l’intensité optique I_{opt} est connue et constante. Cette dernière est une fonction porte dont la largeur est égale à l’ouverture lumineuse servant d’objet test. La convolution de cette fonction porte avec la fonction de réponse impulsionnelle calculée à partir des caractéristiques géométriques du dispositif permet d’obtenir la puissance optique théorique. Il est ensuite possible de reproduire ces conditions expérimentales afin d’en mesurer la puissance optique réelle. Cette dernière peut être comparée à la puissance optique théorique afin de valider le modèle numérique tenant compte de la fonction de réponse impulsionnelle R .

Une fois le modèle validé expérimentalement, l’objectif est de calculer numériquement la puissance optique mesurée par le détecteur pour le cas complexe de l’irradiation de la cuve à eau par les protons. Enfin en comparant le calcul à l’expérience, il est possible d’apprécier dans quelle mesure la réponse impulsionnelle du système influence le signal mesuré par le photomultiplicateur. Notons que comme la puissance optique est le produit de convolution de l’intensité optique avec la réponse impulsionnelle, si cette dernière a peu d’influence sur le signal (soit que R s’approche le plus possible d’une impulsion de Dirac), alors le profil de puissance optique est assimilable au profil de l’intensité optique.

4.3.3 Réponse impulsionnelle pour un objet test

Mesure de la puissance optique d’un objet test

Comme indiqué sur la figure 4.15, le dispositif expérimental utilise la cuve à eau couplée au photomultiplicateur via le guide de lumière, identique à l’expérience réalisée avec le faisceau de protons. L’objet test lumineux est une ouverture de dimensions 4,899 mm × 1,124 mm, derrière laquelle une diode assure une intensité lumineuse constante. Notons qu’un second objet test, différent

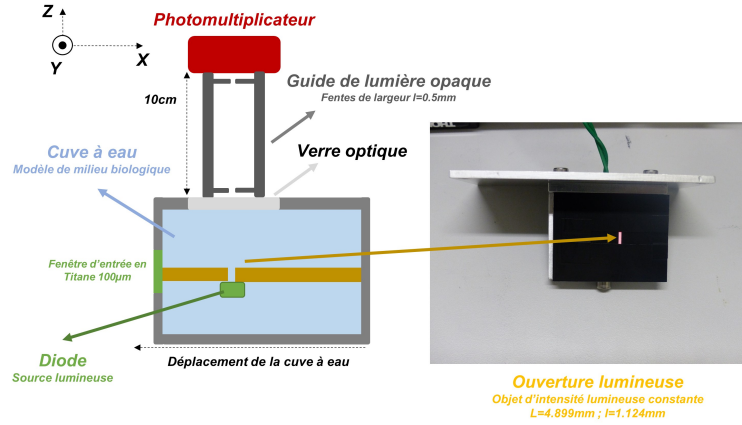


FIGURE 4.15 – Schéma du dispositif expérimental pour déterminer la réponse impulsionnelle d'un objet test avec la photographie de ce dernier.

du premier uniquement par ces dimensions (5,314 mm × 5,053 mm), est utilisé afin de compenser la non-uniformité de l'éclairement. Les dimensions des deux objets tests sont mesurées à l'aide d'un tomographe à rayons X comme le montre la figure 4.16. Le photomultiplicateur acquiert le signal lumineux pour différentes positions de la cuve à eau selon l'axe X identique à la direction des protons lors de l'expérience sous faisceau. La cuve à eau étant motorisée via l'axe de déplacement.

La figure 4.17 présente les mesures normalisées obtenues pour les ouvertures lumineuses de 1 mm et 5 mm de largeur en fonction de la position de la cuve. Le profil d'intensité lumineuse pour la fente de 5 mm montre la non-uniformité de l'éclairement mesurée par le photomultiplicateur via le dispositif expérimental. Ainsi pour compenser cette non-uniformité, le signal lumineux obtenu pour la fente de 1 mm est normalisé avec le signal obtenu avec la fente de 5 mm.

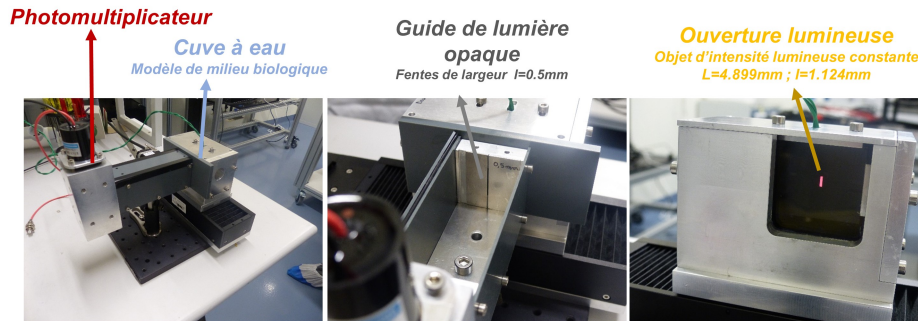
Simulation de la réponse impulsionnelle pour un objet test

Dans ce modèle présenté par la figure 4.18, le profil de l'intensité lumineuse I_{opt} générée par la diode selon x est une fonction porte dont la largeur est égale à l'ouverture mesurée par le tomographe soit 1,124 mm. Les données géométriques du dispositif sont précisées dans le tableau 4.8 et représentées dans la figure 4.18.

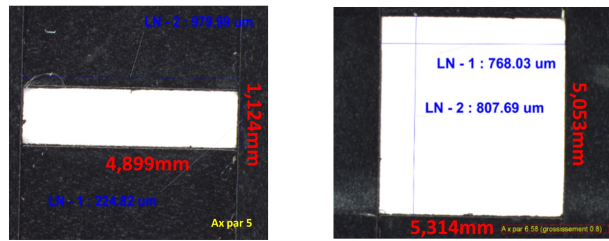
Le profil de l'intensité lumineuse est un "segment de Dirac" en x (indice i) de hauteur 5 mm en z (indice j). Chaque point M_{ij} du profil de l'intensité lumineuse (dans le plan Oxz) est repéré par des abscisses x_i . En tenant compte des distances entre les points M_{ij} avec les ouvertures e du guide de lumière et le détecteur, il est possible de définir les points (x'_{max} et x'_{min}) extrêmes du profil lumineux pour lesquels le photomultiplicateur peut en mesurer les signaux :

$$x'_{max} = -x'_{min} = \left(\frac{d_1}{d_2} + \frac{1}{2} \right) e \quad (4.17)$$

La surface d'entrée du détecteur est maillée en $U \times V$ points repérés N_{uv} associés à un élément de surface détecteur : ΔSd . Pour chaque valeur d'abscisse i , les coordonnées de chacun des points



Photographies du dispositif expérimental pour la mesure de la réponse impulsionnelle avec un objet test.



Objets tests observés au tomographe à rayons X.

FIGURE 4.16 – Photographies du dispositif expérimental pour déterminer la réponse impulsionnelle d'un objet test.

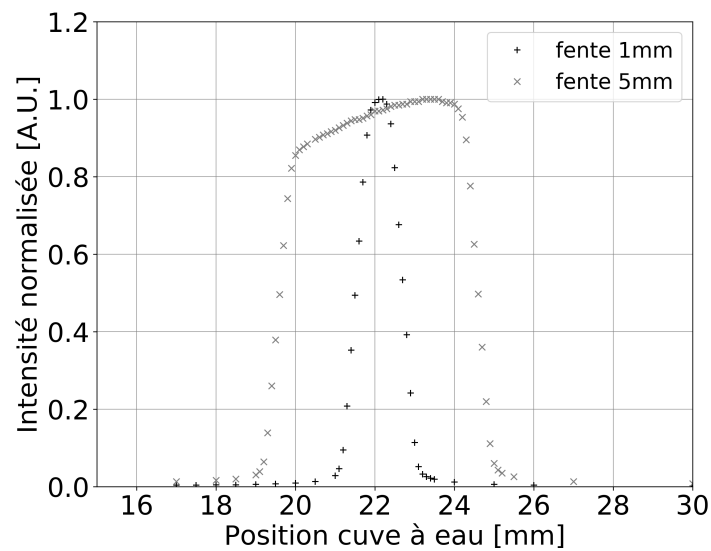


FIGURE 4.17 – Mesures normalisées des ouvertures lumineuses tests acquises avec le photomultiplicateur.

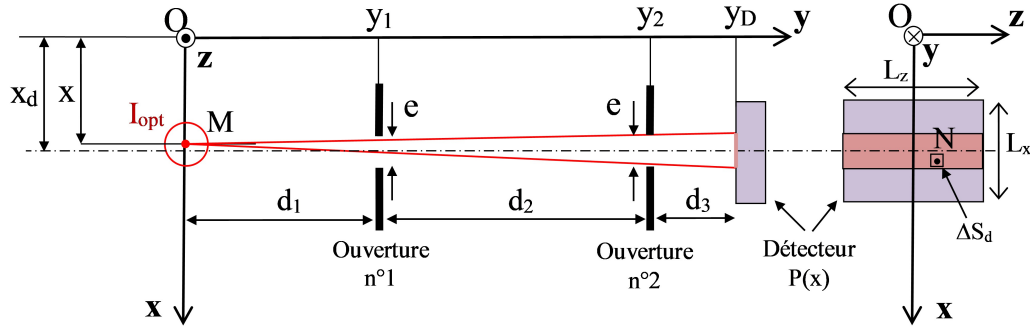


FIGURE 4.18 – Géométrie du dispositif expérimental pour la simulation de la puissance optique de l'objet test via la simulation de la réponse impulsionnelle.

M_{ij} de l'objet de référence sont connues. La visibilité de chaque point M_{ij} coté détecteur est testée en vérifiant que les segments $M_{ij}N_{uv}$ passent à l'intérieur des ouvertures n°1 et n°2 situées en y_1 et y_2 . les angles solides élémentaires $\Delta\Omega_{ijuv}$ associés à tous les points N_{uv} (surface élémentaire ΔS_d) vus de M_{ij} sont sommés pour obtenir l'angle solide total Ω_{ij} . Les points extrêmes (x_{Dmax} et x_{Dmin}) de la surface du détecteur activés par l'objet lumineux sont donnés par l'équation suivante :

$$x_{Dmax} = -x_{Dmin} = \left(\frac{d_3}{d_2} + \frac{1}{2}\right)e \quad (4.18)$$

Ainsi la réponse impulsionnelle R est obtenue pour tout point $x' = x_d - x$ en tenant compte de la visibilité de chaque point M_{ij} par le détecteur et de l'angle solide total. Enfin, la convolution de I_{opt} avec R permet de calculer la puissance optique simulée P_{sim} .

Largeur de la surface du PM	$L_z = 24$ mm
Longueur de la surface du PM	$L_x = 8$ mm
Ouverture des fentes du guide lumière	$e = 0,5$ mm
Distance source lumineuse / Ouverture n°1	$d_1 = 43$ mm
Distance Ouverture n°1 / Ouverture n°2	$d_2 = 100$ mm
Distance Ouverture n°2 / Détecteur	$d_3 = 26$ mm

TABLEAU 4.8 – Caractéristiques géométriques pour la simulation de la puissance optique pour un objet test.

La figure 4.19 présente les profils de l'intensité lumineuse I_{opt} , de la réponse impulsionnelle R et de la puissance optique simulée P_{sim} . Le profil de R est assimilable à une fonction trapèze symétrique dont les points caractéristiques sont $A\left[\left(\frac{d_1-y}{d_2} + \frac{1}{2}\right)e, 0\right]$ et $B\left[\frac{e}{2}, 0\right]$. Ces points peuvent être déterminés via une démonstration géométrique en appliquant le théorème de Thalès et en évaluant les points x' pour lesquels la surface du détecteur S_d est entièrement éclairée ou pas.

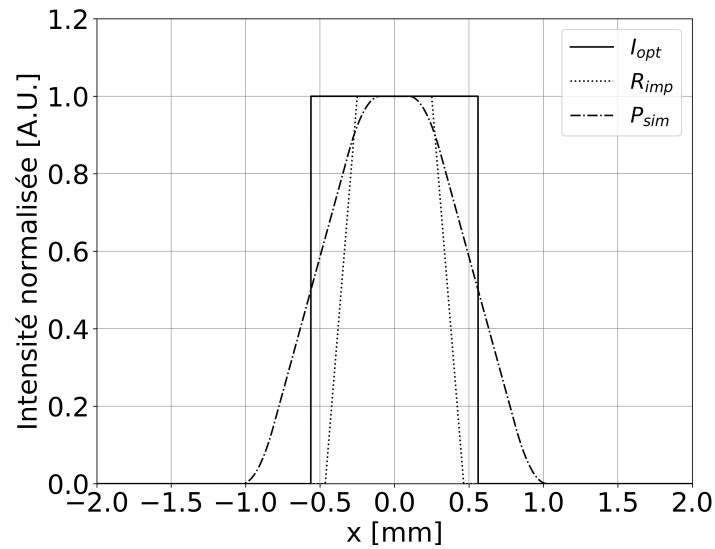


FIGURE 4.19 – Résultats des simulations de l’intensité optique I_{opt} , de la réponse impulsionnelle R_{imp} de la puissance optique P_{sim} .

La convolution de la fonction porte I_{opt} avec la fonction en quasi-trapèze R permet d’obtenir le profil de la puissance optique. En d’autres termes, le signal lumineux mesuré par le photomultiplicateur, pour les conditions d’expérience de l’objet test, est restitué.

Comparaison expérience / simulation

La figure 4.20 présente les puissances optiques mesurée et simulée pour une ouverture lumineuse de 1 mm de largeur. Les incertitudes expérimentales tiennent compte de l’incertitude de mesure du photomultiplicateur (environ 3 %) et de l’incertitude de positionnement de l’axe de déplacement

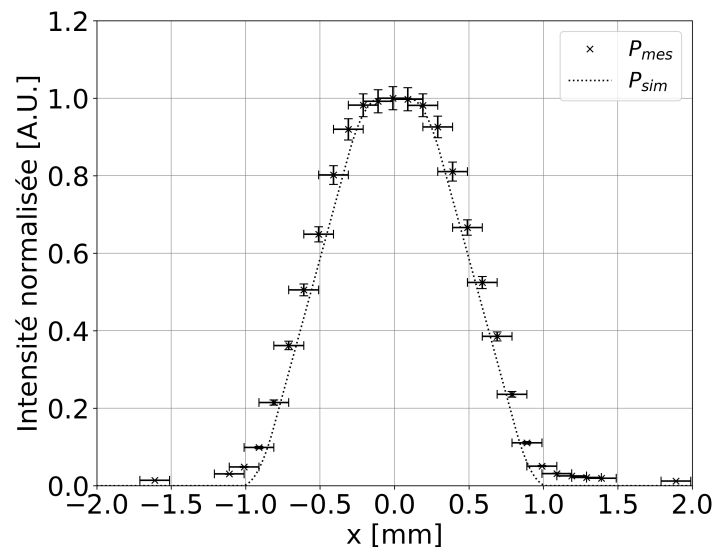


FIGURE 4.20 – Comparaison de la puissance optique simulée P_{sim} avec la puissance optique mesurée P_{mes} pour un objet test comportant une ouverture lumineuse de largeur 1 mm.

de la cuve (environ 0,1 mm). Les résultats montrent un accord significatif entre la simulation et l'expérience concernant l'objet test. En effet, la simulation de la puissance optique correspond bien à la puissance optique mesurée en restant dans les barres d'erreurs expérimentales. Ces résultats valident le modèle développé pour simuler la réponse impulsionnelle du système afin de restituer la puissance optique dans un cas simple.

4.3.4 Application à l'irradiation de l'eau par les protons de 68 MeV

Les paragraphes précédents ont montré la validité du modèle de calcul numérique de la réponse impulsionnelle du dispositif optique dans le cas d'un objet test. L'objectif est maintenant d'évaluer l'influence de R sur la puissance optique mesurée dans les conditions d'expérience avec le faisceau de protons de 68 MeV. En d'autres termes, il s'agit d'évaluer si la puissance optique mesurée est bien caractéristique de l'intensité lumineuse émise par l'eau sous l'effet de l'irradiation afin de valider la capacité du dispositif optique à mesurer la position du pic de Bragg. Notons que par cette méthode nous évitons de déconvoluer P_{mes} par R afin d'obtenir I_{opt} puisque cette opération mathématique est instable.

Pour ce faire, la fonction de la réponse impulsionnelle du dispositif est calculée numériquement en tenant compte de la géométrie de l'expérience et du flux de particules entrant par la fenêtre f en titane de la cuve à eau. Dans ce calcul l'approximation que le relief h de la fenêtre d'entrée de la cuve est parfaitement plan ($h = 0$) est considérée, au regard de l'étalement de la courbe de Bragg et donc de la résolution spatiale que l'on désire pour I_{opt} . L'approximation d'un faisceau homogène en tenant compte uniquement de la divergence latérale du faisceau est également considérée. Ainsi en chaque point x on considère un disque (étendu dans le plan Oyz) comme source d'intensité lumineuse, proportionnelle à la perte d'énergie des protons dans l'eau.

La réponse impulsionnelle est calculée en tenant compte des caractéristiques géométriques de l'expérience. À noter que ces dernières sont identiques à celles de l'expérience de l'objet test (tableau 4.8) puisque la fenêtre d'entrée est considérée comme plane. Une fois le calcul réalisé, il s'agit de déconvoluer la puissance optique mesurée expérimentalement par la fonction de réponse impulsionnelle afin de restituer l'intensité lumineuse I_{opt} .

L'opération de déconvolution de la puissance optique expérimentale, entachée de bruit, d'erreurs de mesure, par R est apparue instable conduisant à un résultat inexploitable même suite à divers filtrages (médian, moyenne, etc.) ceci avant ou après l'opération. La résolution de ce problème dépasse nos compétences mathématiques. Ainsi il est difficile de conclure sur l'influence de la réponse impulsionnelle sur la puissance optique expérimentale.

Cependant, un raisonnement par l'absurde peut permettre de contourner la difficulté mathématique rencontrée par la déconvolution. Dans un premier temps, l'hypothèse où la réponse impulsionnelle du dispositif optique n'a pas d'influence sur la puissance optique est considérée. Autrement dit, que la réponse impulsionnelle s'apparente à une fonction porte de largeur suffisamment faible pour qu'elle soit considérée comme une impulsion de Dirac comparativement à la résolution spatiale recherchée sur le profil d'intensité optique (1 mm). Cette hypothèse peut se justifier par la forme trapézoïdale de R_{imp} calculée (figure 4.21). Alors la puissance optique mesurée est directement égale à l'intensité optique générée par l'eau, de par la propriété de la convolution par un Dirac. Le signal mesuré par le photomultiplicateur serait une mesure directe de l'intensité optique. Dans cette hypothèse, si l'on convolue le signal mesuré par la réponse impulsionnelle calculée afin d'obtenir la puissance optique alors le résultat devrait être identique à la mesure du photomultiplicateur.

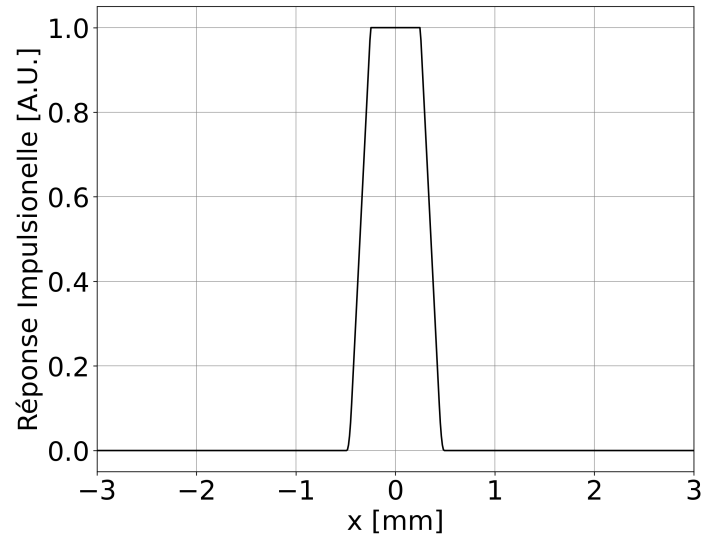


FIGURE 4.21 – Réponse impulsionnelle calculée numériquement pour l’expérience avec le faisceau de protons de 68 MeV.

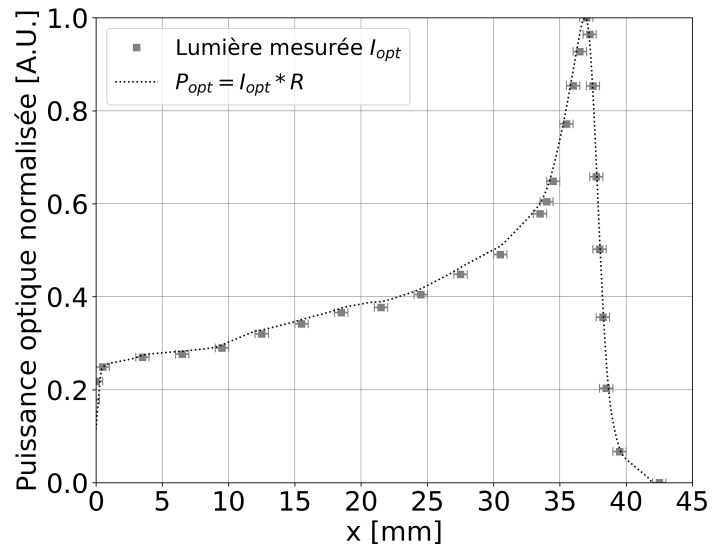


FIGURE 4.22 – Intensité lumineuse normalisée I_{opt} mesurée par le photomultiplicateur, et convolution de celle-ci par la réponse impulsionnelle du dispositif R_{imp} afin de restituer la puissance optique mesurée P_{opt} .

La figure 4.22 présente le résultat de cette convolution. Il est à noter que ce dernier est en accord avec les points expérimentaux. Dès lors, il est possible d'en déduire que l'intensité lumineuse émise par l'eau sous l'effet de l'irradiation est proportionnelle au signal mesuré par le photomultiplicateur via le dispositif optique. L'hypothèse que la réponse impulsionnelle peut être assimilée à un Dirac et n'influence pas le signal mesuré est vérifiée.

En conclusion, cette étude a permis de montrer que l'ensemble des résultats obtenus concernant la localisation du pic de Bragg sont valides et faiblement perturbés par la réponse impulsionnelle du dispositif expérimental. Ce travail a permis de développer des outils mathématiques pour supprimer la perturbation inhérente à un instrument optique spécifique. Ces outils ne sont pas nouveaux dans le sens où ils sont utilisés dans d'autres domaines [292, 293], mais ont été ici adaptés à l'expérience de la mesure de la courbe de Bragg. L'obtention numérique de la réponse impulsionnelle d'un objet test a été démontrée. Cependant, la déconvolution de la puissance optique mesurée par la réponse impulsionnelle n'a pas pu aboutir, notamment en raison de la difficulté de l'opération de déconvolution d'un signal entaché de bruit expérimental. La résolution de ce problème peut faire l'objet d'une collaboration avec des collègues mathématiciens en particulier dans le cas où la résolution spatiale du profil d'intensité lumineuse souhaité serait submillimétrique et nécessiterait cette déconvolution (cas des particules alpha par exemple où la dispersion longitudinale du pic de Bragg est moins prononcée que pour des protons).

CHAPITRE 5

UTILISATION COMBINÉE DE LA LUMIÈRE ET DU BREMSSTRAHLUNG

Les chapitres 3 et 4 ont proposé des méthodes non invasives de contrôle du faisceau basées respectivement sur la mesure du Bremsstrahlung et de la lumière émise par le milieu irradié. Ces approches permettent d'obtenir des informations différentes : contrôle de l'énergie du faisceau et nombre de particules incidentes pour le bremsstrahlung ; localisation du pic de Bragg pour la lumière. Ces informations sont complémentaires et il peut être pertinent de combiner ces deux approches. À titre d'exemple, la lumière émise par le milieu peut être un bon outil concernant le contrôle qualité d'un faisceau, mais est difficilement applicable directement sur le petit animal ou un patient. Le Bremsstrahlung peut être une alternative pour résoudre cette problématique, ainsi il est intéressant de développer cette méthode pour un milieu de volume plus important que des puits de cellules. Ce chapitre cherche à tirer parti d'un maximum d'informations issues du milieu en combinant ces méthodes sur une expérience placée dans les conditions d'une irradiation pré-clinique.

5.1 Dispositif expérimental

L'expérience a pour objectif de mesurer le profil longitudinal d'un faisceau de protons de 68 MeV dans une cuve à eau, afin (entre autres) de localiser le pic de Bragg avec le Bremsstrahlung émis par le milieu. Les résultats du chapitre 4 ont montré la capacité de la mesure de la scintillation de l'eau à localiser le pic de Bragg. Il s'agit donc de s'appuyer sur cette méthode afin d'avoir une mesure complémentaire.

Une photographie du dispositif expérimental utilisé est présentée en figure 5.1. La ligne de faisceau AX3 du cyclotron ARRONAX délivre des protons de 68 MeV à travers une fenêtre de sortie en Kapton de 50 μm d'épaisseur. Un collimateur en aluminium de 15 mm de diamètre placé en sortie de ligne permet de mettre en forme le faisceau. Le nombre de particules envoyées pour chaque acquisition est mesuré par une chambre d'ionisation plate dont l'épaisseur équivalente d'eau est de 120 μm , ne perturbant pas l'énergie du faisceau. Cette dernière dispose de 5 secteurs (4 périphériques et 1 central) contrôlant la symétrie du faisceau. Notons que la chambre d'ionisation a préalablement été

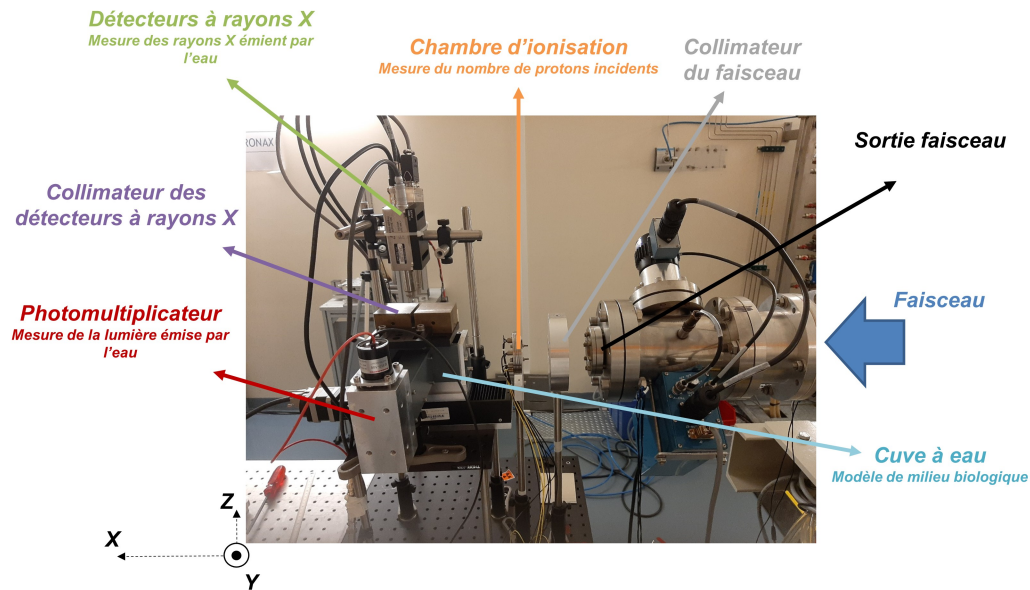


FIGURE 5.1 – Photographie de l'expérience mesurant le profil longitudinal d'un faisceau de protons de 68 MeV dans une cuve à eau via la lumière et le Bremsstrahlung émis par le milieu.

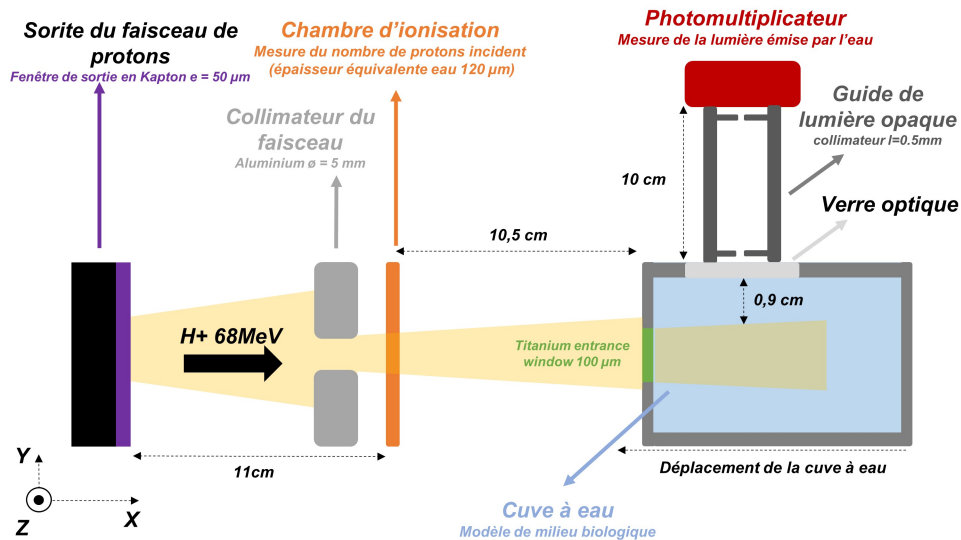


FIGURE 5.2 – Schéma de l'expérience mesurant le profil longitudinal d'un faisceau de protons de 68 MeV dans une cuve à eau via la lumière émise par le milieu. Vue verticale du dispositif expérimental.

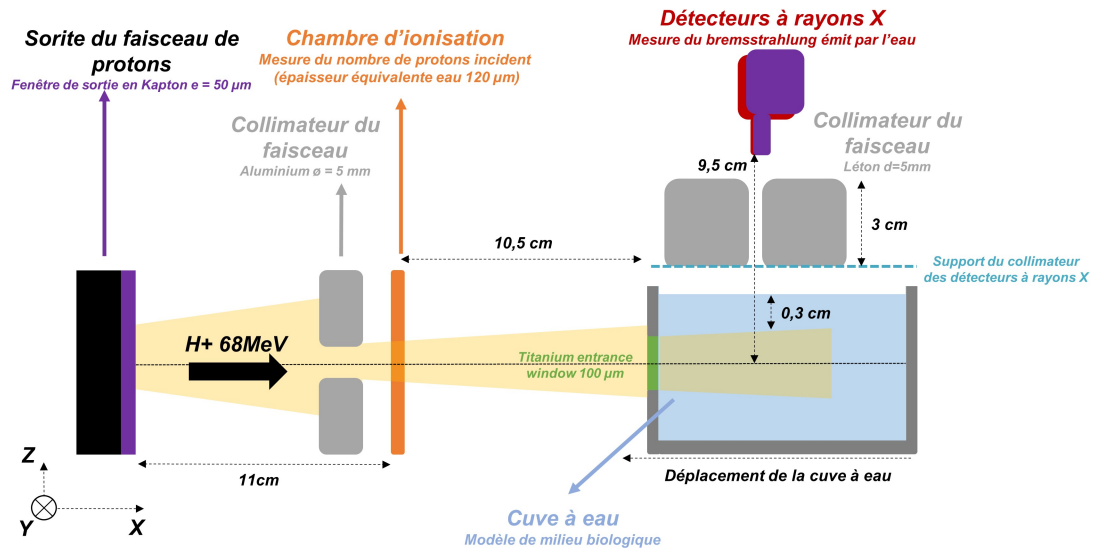


FIGURE 5.3 – Schéma de l'expérience mesurant le profil longitudinal d'un faisceau de protons de 68 MeV dans une cuve à eau via le Bremsstrahlung émis par le milieu. Vue latérale du dispositif expérimental.

étalonnée avec la cage de Faraday (revoir paragraphe 2.2.2). Une cuve à eau, dont les dimensions sont proches d'un petit animal, permet de modéliser un milieu biologique homogène. La cuve dispose d'une fenêtre d'entrée en titane de $100 \mu\text{m}$ d'épaisseur et de 20 mm de diamètre faisant office de collimateur à l'entrée du milieu. Comme indiqué sur la figure 5.2 un photomultiplicateur (R928 Hamamatsu) est placé de façon à mesurer la lumière émise perpendiculairement à l'axe du faisceau. Un guide de lumière disposant de deux ouvertures en entrée et en sortie permet de sélectionner uniquement la lumière émise dans une tranche du milieu de $0,5 \text{ mm}$ d'épaisseur. Deux détecteurs à rayons X sont placés au-dessus de la cuve à eau pour mesurer les rayons X du Bremsstrahlung émis à 90° par rapport à l'axe du faisceau (figure 5.3). Les détecteurs présentent des efficacités de détection différentes : le premier a un cristal en silicium (XPIPS) et favorise la détection des rayons X de faibles énergies ($< 30 \text{ keV}$) ; le second a un cristal en tellurure de cadmium (CdTe) et est adapté à la mesure de rayons X de plus haute énergie (entre 5 et 100 keV). La distance entre l'axe du faisceau et les détecteurs à rayons X est de $9,5 \text{ cm}$, dont 3 mm séparent la surface de l'eau et la partie supérieure de la tache faisceau. Le tableau 5.1 donne quelques ordres de grandeur concernant l'atténuation des rayons X par ces 3 mm d'eau. Un collimateur en laiton de 3 cm d'épaisseur et de 5 mm d'ouverture permet de mesurer uniquement les rayons X provenant d'une tranche du milieu. L'ensemble des détecteurs est fixe tandis que la cuve est motorisée afin de la déplacer selon la direction du faisceau. Le déplacement de la cuve à eau permet d'effectuer des points de mesure de la lumière et du Bremsstrahlung à différentes profondeurs du milieu.

Energie du RX (keV)	$\frac{\mu}{\rho} \left(\frac{cm^2}{g} \right)$	Fraction de RX atténués
5	42,58	99 %
10	5,329	80 %
15	1,673	39 %
20	0,809	21 %
30	0,376	11 %
40	0,268	7,7 %
60	0,206	5,9 %

TABLEAU 5.1 – Ordre de grandeur de l’atténuation des rayons X par 3 mm d’eau pour différentes énergies. Les données des coefficients d’atténuation massique sont tirés des travaux de *Hubbell et al*[294].

5.2 Acquisition des mesures et méthode d’analyse

Pour chaque profondeur de mesure, deux acquisitions sont effectuées en présence du faisceau. La première mesure la lumière et les rayons X du Bremsstrahlung émis par le milieu. La seconde mesure l’ambiance lumineuse et l’activation de la casemate AX (rayons gamma créés sous irradiation). Pour la mesure du bruit d’ambiance, des caches sont placés entre le photomultiplicateur, les détecteurs à rayons X (XPIPS et CdTe) et la cuve à eau. Les caches utilisés ont une épaisseur de 50 μm et 400 μm de tungstène respectivement pour XPIPS et CdTe. Du ruban adhésif noir placé sur la première fente du guide de lumière a fait office de cache pour le photomultiplicateur. Afin de tenir compte des fluctuations du faisceau, la chambre d’ionisation mesure le nombre de particules envoyées pour chaque acquisition.

Chaque spectre RX acquis est corrigé du temps mort (de l’ordre de 7%) et normalisé par la mesure de la chambre d’ionisation. Le bruit d’ambiance est soustrait aux spectres Bremsstrahlung mesurés. L’étalonnage en énergie des deux détecteurs a été vérifié avec une source de ^{55}Fe .

L’intensité lumineuse mesurée en chaque point est également normalisée par la mesure de la chambre d’ionisation et le bruit lumineux expérimental est retranché. Compte tenu du dispositif expérimental sensiblement identique à celui du chapitre 4.2 (à l’exception de la position de la cuve par rapport à la sortie de faisceau), les méthodes de correction concernant l’origine de la courbe de Bragg et de l’effet de quenching sont identiques.

Élément du dispositif	Caractéristique	Incertitude associée
Photomultiplicateur	Efficacité de détection quantique	2 %
Électromètre du photomultiplicateur	Incertitude de lecture et courant de fuite	0,5 %
Chambre d’ionisation	Mesure de la charge	1 %
Électromètre de la chambre d’ionisation	Incertitude de lecture et courant de fuite	0,5 %
Détecteurs à rayons X	Erreur statistique	$\sqrt{N_{RX}}$

TABLEAU 5.2 – Incertitudes associées aux différents éléments des chaînes d’acquisition.

Les incertitudes associées à chaque chaîne de mesure sont répertoriées dans le tableau 5.2. L'incertitude totale sur la mesure de l'intensité lumineuse tient compte des incertitudes sur l'efficacité de détection quantique du photomultiplicateur, sur la chaîne d'acquisition associée, ainsi que de l'erreur sur la mesure de la charge par la chambre d'ionisation. L'incertitude totale sur la mesure des rayons X tient compte de l'erreur statistique de détection et de la mesure de la chambre d'ionisation. Les incertitudes totales sont calculées comme la somme quadratique de chaque incertitude associée.

5.3 Résultats et Discussion

5.3.1 Observations préliminaires sur la variation du spectre Bremsstrahlung

La figure 5.4 présente les spectres Bremsstrahlung mesurés par les détecteurs XPIPS et CdTe à différentes profondeurs du milieu. Le profil longitudinal de l'intensité lumineuse mesurée est également présenté pour imager la perte d'énergie du faisceau de protons en fonction de la profondeur et localiser la position du pic de Bragg. Les premières observations sur ces résultats nous indiquent que le Bremsstrahlung est détectable notamment avec une épaisseur d'eau de 3 mm entre la partie supérieure de la tache faisceau et la surface du milieu. La figure 5.4 montre également l'évolution du spectre Bremsstrahlung en fonction de la profondeur du milieu. À noter que les profondeurs attribuées à chacun des spectres de la figure 5.4 correspondent à la position de l'axe du détecteur RX. Sur ces spectres RX, on peut voir notamment que la largeur à mi-hauteur varie avec la profondeur du milieu, accompagné d'une réduction de l'intensité du spectre mesuré. De plus, la figure 5.5 présente l'intégrale de chaque spectre mesuré par le détecteur silicium XPIPS en fonction de la profondeur du milieu. On remarque alors une diminution du nombre de rayons X total détectés qui s'accroît à l'approche de la position du pic de Bragg. L'écart observé entre la simulation et les points expérimentaux s'explique par l'ouverture du collimateur des détecteurs à rayons X qui est un facteur limitant à la résolution spatiale du rendement mesuré (voir paragraphe 5.3.2).

Dans quelle mesure, l'évolution du spectre Bremsstrahlung peut-elle apporter des indications afin de contrôler le faisceau de protons en fonction de la profondeur du milieu ?

5.3.2 Approche par la simulation du spectre Bremsstrahlung

Les travaux, présentés dans le chapitre 3, ont permis de développer un code de simulation analytique basé sur les équations théoriques des sections efficaces du Bremsstrahlung [257, 260, 259, 258]. L'approche menée dans cette étude s'appuie sur la simulation du spectre, et présente les intérêts suivants :

- La simulation permet de comprendre les phénomènes physiques mis en jeu dans le souci d'apporter une explication au signal RX mesuré. En effet, le modèle s'appuie sur les sections efficaces des différentes contributions du spectre Bremsstrahlung (QFEB, SEB, AB) qui ont été décrites dans la littérature [257].
- La simulation permet d'accéder à différentes informations liées au faisceau, comme l'énergie des protons et a fortiori la perte d'énergie du faisceau dans le milieu.

L'idée de cette approche est donc d'utiliser la simulation comme un outil pour tirer un maximum d'informations de l'évolution du spectre Bremsstrahlung en fonction de la profondeur du milieu.

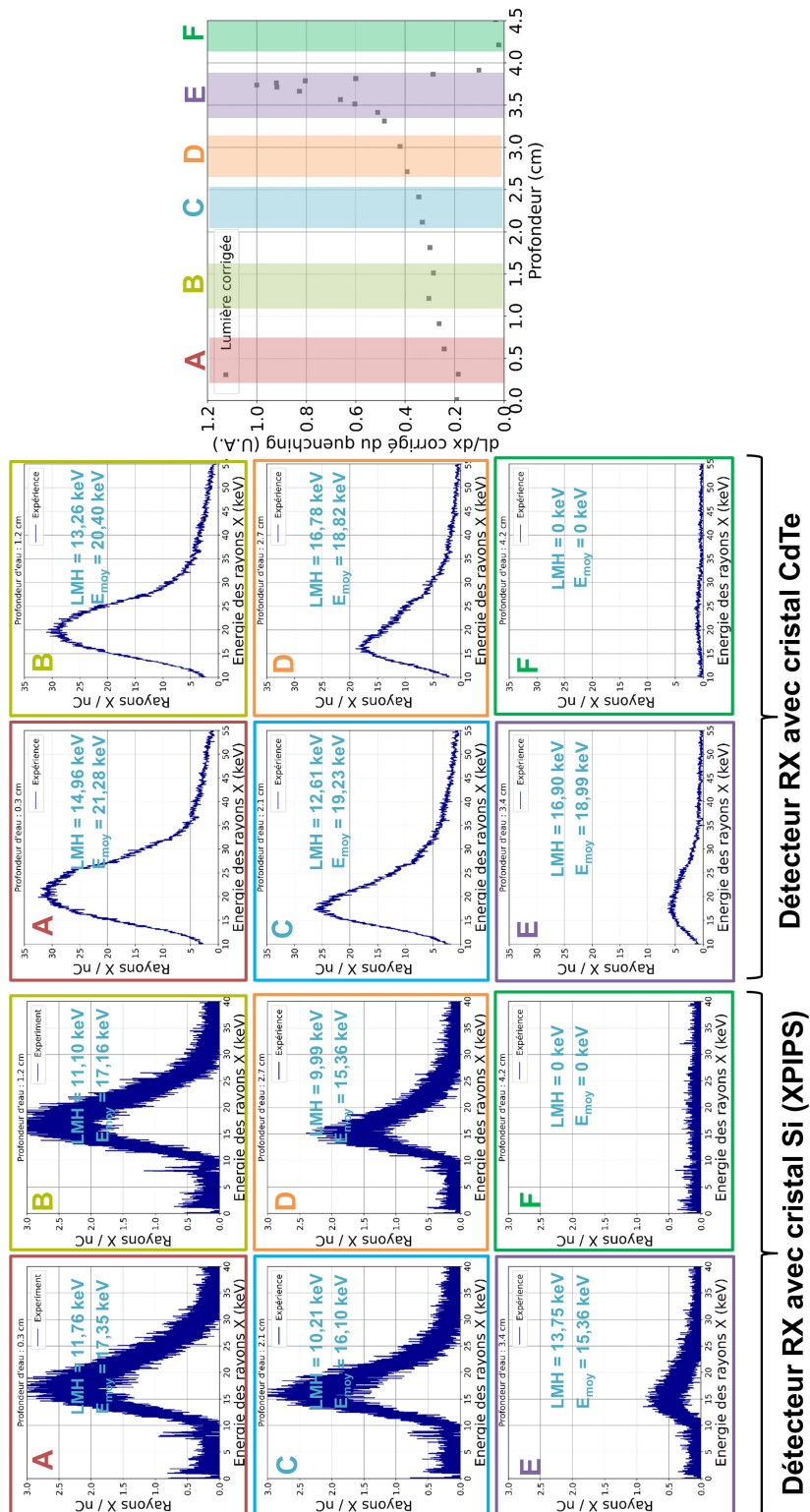


FIGURE 5.4 – Spectres Bremsstrahlung mesurés par les détecteurs XPiPS et CdTe à différentes profondeurs de la cuve à eau. Le rendement en profondeur de l'intensité lumineuse mesurée et corrigée du quenching est également présenté pour localiser chaque tranche de milieu pour lequel un spectre Bremsstrahlung est mesuré.

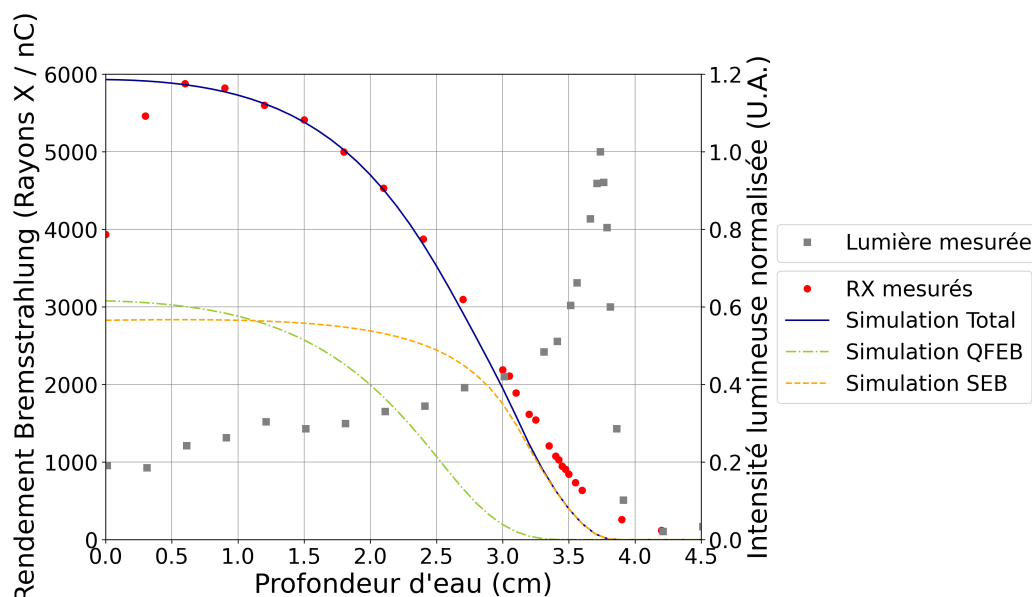


FIGURE 5.5 – Nombre total de rayons X de Bremsstrahlung (par unité d’intensité de faisceau) mesurés avec le détecteur silicium XPIPS à différentes profondeurs du milieu. Les points rouges correspondent aux mesures alors que la courbe bleue est issue de la simulation normalisée aux données de l’expérience (voir section 5.3.2). L’évolution des composantes principales du spectre Bremsstrahlung (QFEB et SEB) est également présentée. L’intensité lumineuse mesurée permet de localiser le pic de Bragg des protons de 68 MeV dans la cuve à eau.

L’état d’avancement des travaux concernant le modèle analytique ne permet pas d’effectuer des simulations sur des géométries de dispositif expérimentaux trop complexes, tel que celui présenté. Notamment parce que la contribution des rayons γ créés n’est pas prise en compte (bien que cette contribution soit corrigée dans les données expérimentales), la simulation ne tient pas compte non plus du spectre énergétique du faisceau de protons qui a un impact sur l’énergie des rayons X produits. La dispersion latérale du faisceau n’est pas également modélisée et enfin il est difficile de tenir compte de la variation de l’angle solide en fonction de la position de production du rayon X (axe Z sur la figure 5.3). Le recours à des méthodes Monte-Carlo serait donc nécessaire pour pouvoir tenir compte de l’ensemble de ces paramètres (qui sont non exhaustifs), mais ce travail n’a pas encore été abordé. C’est pourquoi certaines approximations ont été effectuées, tenant compte également de la géométrie du dispositif :

- Le faisceau est considéré comme monoénergétique. Le code de simulation tient compte de la perte d’énergie du faisceau en fonction de la profondeur en s’appuyant sur les données de PSTAR [84].
- Chaque spectre est simulé pour une tranche du milieu visible par le détecteur RX de 5 mm d’épaisseur selon la direction du faisceau, correspondant à la largeur de l’ouverture du collimateur du détecteur RX. Cette tranche de 5 mm d’eau est elle-même subdivisée en coupe de 1 mm d’épaisseur pour tenir compte de la perte d’énergie du faisceau à l’intérieur de la tranche d’eau de 5 mm. La variation de l’énergie du faisceau à l’entrée de la tranche permet de modéliser le déplacement de la cuve, afin de simuler le spectre Bremsstrahlung à différentes profondeurs du milieu.
- La distribution radiale des particules sur la tache du faisceau est considérée comme ho-

mogène. Cette approximation est raisonnable compte tenu de l'image de la tache faisceau enregistrée avec un film radiochromique au niveau de la fenêtre d'entrée de la cuve à eau. Notons également que la dispersion latérale du faisceau en fonction de la profondeur est supposée constante.

- De par la géométrie du dispositif, l'atténuation des rayons X par l'eau et l'air (distance détecteur-surface de l'eau) est identique pour chaque spectre mesuré. L'atténuation des rayons X selon leur profondeur d'émission (axe Z figure 5.3) est prise en compte.
- L'efficacité de détection propre à chaque détecteur est prise en compte.

La figure 5.6 présente le spectre expérimental mesuré par le détecteur silicium XPIPS à 0,3 cm de profondeur dans l'eau. Les spectres simulés du Bremsstrahlung total et des différentes contributions (QFEB, SEB et AB) sont également présentés. Les spectres simulés ont été normalisés en amplitude par rapport au spectre expérimental. La différence entre l'expérience et la simulation vient des différentes approximations énumérées précédemment. Le facteur de normalisation est établi par rapport à un spectre expérimental mesuré dans les premières couches du milieu (spectre à 0,6 cm de profondeur), car la perte d'énergie du faisceau n'est pas significative et c'est également l'endroit où le signal Bremsstrahlung mesuré est maximal. Ce facteur de normalisation est ensuite appliqué à l'ensemble des spectres simulés pour toutes les profondeurs. Il permet de corriger des écarts entre simulation et expérience. La figure 5.6 montre que le modèle analytique permet de reproduire la forme du spectre et donc démontre la possibilité d'utiliser la simulation comme un outil pour tirer des informations du spectre.

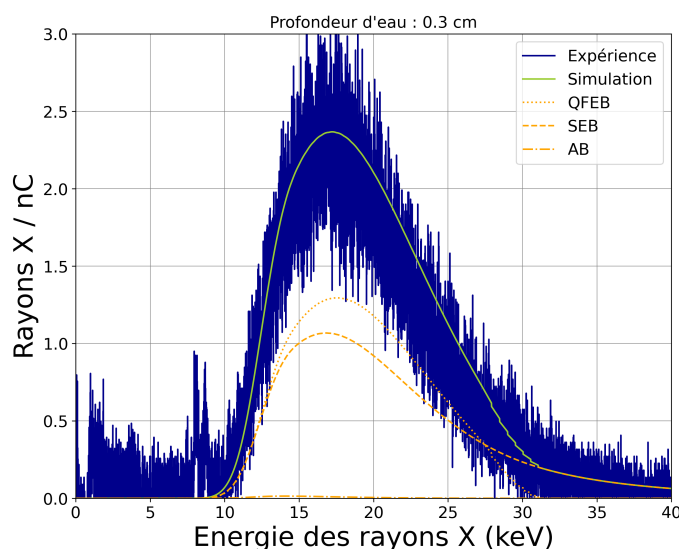


FIGURE 5.6 – Spectres Bremsstrahlung mesuré (bleu) et simulé (vert) à une profondeur de 0,3 cm dans l'eau. Les spectres simulés des contributions (QFEB, SEB et AB) du Bremsstrahlung sont également présentés (lignes pointillées orange).

5.3.3 Corrélation du spectre Bremsstrahlung avec l'énergie du faisceau

Étude via l'intégrale du spectre RX

Le modèle analytique nous permet de générer un ensemble de spectres en faisant varier l'énergie du faisceau. La profondeur d'eau théorique correspondant à chacune de ces énergies est donc connue (via PSTAR). En intégrant chacun de ces spectres et en appliquant le facteur de normalisation, il est possible de tracer le nombre de rayons X du Bremsstrahlung simulés en fonction de la profondeur d'eau (figure 5.5). En comparant ces résultats aux mesures, nous pouvons effectuer les remarques suivantes :

- $x < 0,5$ cm : Les points expérimentaux sont inférieurs à la simulation, car le détecteur à rayons X ne voit pas en totalité le milieu, en raison de la largeur de l'ouverture du collimateur qui est de 0,5 cm (la position du détecteur est alignée avec le centre de l'ouverture).
- $0,5$ cm $< x < 3$ cm : L'accord entre la simulation et l'expérience est significatif. Dans cette région, le détecteur RX voit une tranche de milieu complète, et la variation de l'énergie du faisceau tous les 0,5 cm n'est pas abrupte.
- $x > 3$ cm : La perte d'énergie du faisceau par unité de longueur devient importante (début du pic de Bragg). La largeur de l'ouverture du collimateur (0,5 cm) est relativement grande et donc le détecteur à rayons X voit une partie du milieu où le faisceau dispose d'une énergie supérieure par rapport à l'énergie de faisceau simulée à la position du détecteur. De plus, la dispersion latérale du faisceau (non prise en compte dans la simulation) est plus importante. L'épaisseur d'eau traversée par les rayons X est donc réduite, diminuant l'atténuation de ces derniers par l'eau. Ce point explique la sous-estimation de la simulation par rapport à l'expérience.

Ces observations permettent donc de corréler le spectre Bremsstrahlung à la perte d'énergie du faisceau en fonction de la profondeur. Pour étoffer ce raisonnement, la simulation des différentes composantes du Bremsstrahlung apporte des arguments supplémentaires. La figure 5.6 indique que les composantes principales contribuant au spectre Bremsstrahlung sont le QFEB et le SEB. Comme énoncé dans le chapitre 3, l'énergie maximum du QFEB ($(m_e/m_p)E_p$) est inférieure (d'un facteur 4) à l'énergie maximum du SEB, et toutes deux dépendent de l'énergie des protons. Ainsi plus l'énergie de faisceau est faible, plus le nombre de rayons X issus du QFEB est faible. Concernant le SEB, la diminution de l'énergie de faisceau engendre une augmentation du nombre d'électrons secondaires, donc une augmentation des RX du SEB. Pour autant, l'énergie des RX du SEB qui est produite diminue avec la perte d'énergie du faisceau, ainsi l'atténuation des rayons devient de plus en plus importante avec la profondeur. C'est pourquoi dans les premières couches du milieu traversé il y a un équilibre entre augmentation des RX du SEB et atténuation (car les RX du SEB sont de haute énergie). Puis l'atténuation des rayons X devient prépondérante engendrant une diminution des rayons du SEB détectés. Ces points sont illustrés par la figure 5.5, où l'on voit que la contribution du QFEB prédomine jusque 1 cm de profondeur environ et qu'au-delà, la contribution du SEB prédomine témoignant de la perte d'énergie du faisceau. À noter que le point où les RX détectés du QFEB sont égaux aux RX détectés du SEB s'effectue à une énergie du faisceau bien définie (54,6 MeV dans notre cas correspondant à une profondeur de 1,2 cm d'eau) et peut donc être utile au contrôle de l'énergie du faisceau en profondeur dans le milieu.

Étude par fenêtres en énergie du spectre RX

La variation de la forme du spectre Bremsstrahlung est aussi un indicateur de sa corrélation avec la perte d'énergie du faisceau. En effet plus l'énergie de faisceau est importante, plus les rayons X produits sont susceptibles d'avoir une énergie importante d'après les équations des sections efficaces. Comme l'énergie du faisceau diminue avec la profondeur du milieu, la partie du spectre comprenant les rayons X de hautes énergies diminue dans un premier temps. Ce point est illustré par la figure 5.7, présentant le nombre de rayons X mesurés par le détecteur XPIPS dans différentes fenêtres en énergie. Dans les premiers centimètres du milieu, le nombre de rayons X détectés entre 20 et 25 keV est supérieur au nombre de rayons X disposant d'une énergie comprise entre 10 et 15 keV. Puis cette tendance s'inverse avec la profondeur du milieu, soit avec la perte d'énergie du faisceau. La diminution globale du nombre de rayons X détectés à proximité du pic de Bragg vient du fait que les rayons X produits ont une énergie de plus en plus faible et sont plus sensibles à l'atténuation du milieu, donc moins détectables. De par ces observations, nous pouvons voir que le suivi des RX détectés par fenêtre d'énergie permet de contrôler l'évolution de l'énergie du faisceau en fonction de la profondeur du milieu. De plus, la sensibilité des RX à l'atténuation selon leur énergie est également un atout pour obtenir des informations sur la nature chimique du milieu irradié.

5.3.4 Estimation de l'énergie du faisceau par simulation du spectre Bremsstrahlung

La corrélation entre variation du spectre bremsstrahlung et énergie du faisceau étant démontrée, l'intérêt est donc de pouvoir estimer l'énergie du faisceau à une profondeur du milieu donnée à partir d'un spectre RX mesuré. Pour ce faire, chaque spectre expérimental est comparé à l'ensemble des spectres simulés en effectuant une minimisation des moindres carrés. Les spectres simulés consti-

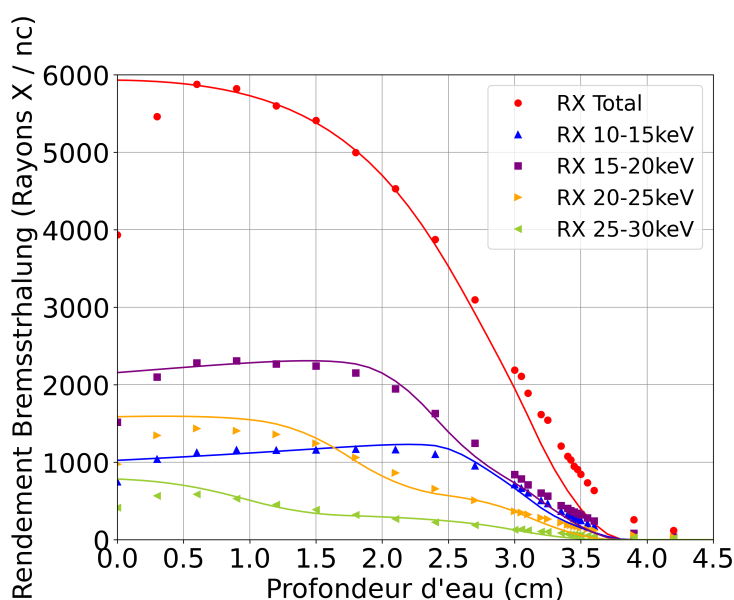


FIGURE 5.7 – Nombre de rayons X mesurés par XPIPS en fonction de différentes fenêtres en énergie de photons. Les points correspondent aux mesures alors que les lignes correspondent aux simulations.

tuent une base de données de forme de spectre pour laquelle l'énergie de faisceau est connue pour chacun d'entre eux. La minimisation par moindres carrés permet de sélectionner le spectre simulé le plus en accord avec le spectre expérimental, et donc d'estimer l'énergie du faisceau correspondant. De plus, en connaissant l'énergie du faisceau, il est possible d'en déterminer le pouvoir d'arrêt correspondant à l'aide de PSTAR.

Profondeur d'eau à l'entrée de la tranche vue par le détecteur RX (cm)	Énergie de faisceau estimée via XPIPS (MeV)	Énergie de faisceau estimée via CdTe (MeV)	Énergie de faisceau simulée via SRIM (MeV)
0,3	63,2	61,2	64,2±0,2
1,2	54,6	54,6	54,3±0,4
2,1	44,7	44,7	42,7±0,6
2,7	34,3	37,5	33,2±0,9
3,4	22,8	25,0	18±1.4
4,2	0,0	0,0	0,0

TABLEAU 5.3 – Énergie de faisceau estimée par le code analytique à partir des spectres Bremsstrahlung mesurés par XPIPS et CdTe à différentes profondeurs. L'énergie du faisceau simulée par SRIM [83] à différentes profondeurs est également mentionnée.

Profondeur d'eau à l'entrée de la tranche vue par le détecteur RX (cm)	$\left(\frac{S}{\rho}\right)_{SRIM}$ (MeV/mm)	$\left(\frac{S}{\rho}\right)_{estimé}$ (MeV/mm)	Écart relatif (%)
0,3	1,037	1,036	-0,01
1,2	1,186	1,161	-2,11
2,1	1,441	1,363	-5,41
2,7	1,766	1,687	-4,47
3,4	2,977	2,365	-20,56

TABLEAU 5.4 – Pouvoir d'arrêt de l'eau estimé par le code analytique à partir des spectres Bremsstrahlung mesurés par XPIPS à différentes profondeurs.

Profondeur d'eau à l'entrée de la tranche vue par le détecteur RX (cm)	$\left(\frac{S}{\rho}\right)_{SRIM}$ (MeV/mm)	$\left(\frac{S}{\rho}\right)_{estimé}$ (MeV/mm)	Écart relatif (%)
0,3	1,037	1,062	2,41
1,2	1,186	1,161	-2,11
2,1	1,441	1,363	-5,41
2,7	1,766	1,572	-10,98
3,4	2,977	2,175	-26,94

TABLEAU 5.5 – Pouvoir d'arrêt de l'eau estimé par le code analytique à partir des spectres Bremsstrahlung mesurés par CdTe à différentes profondeurs.

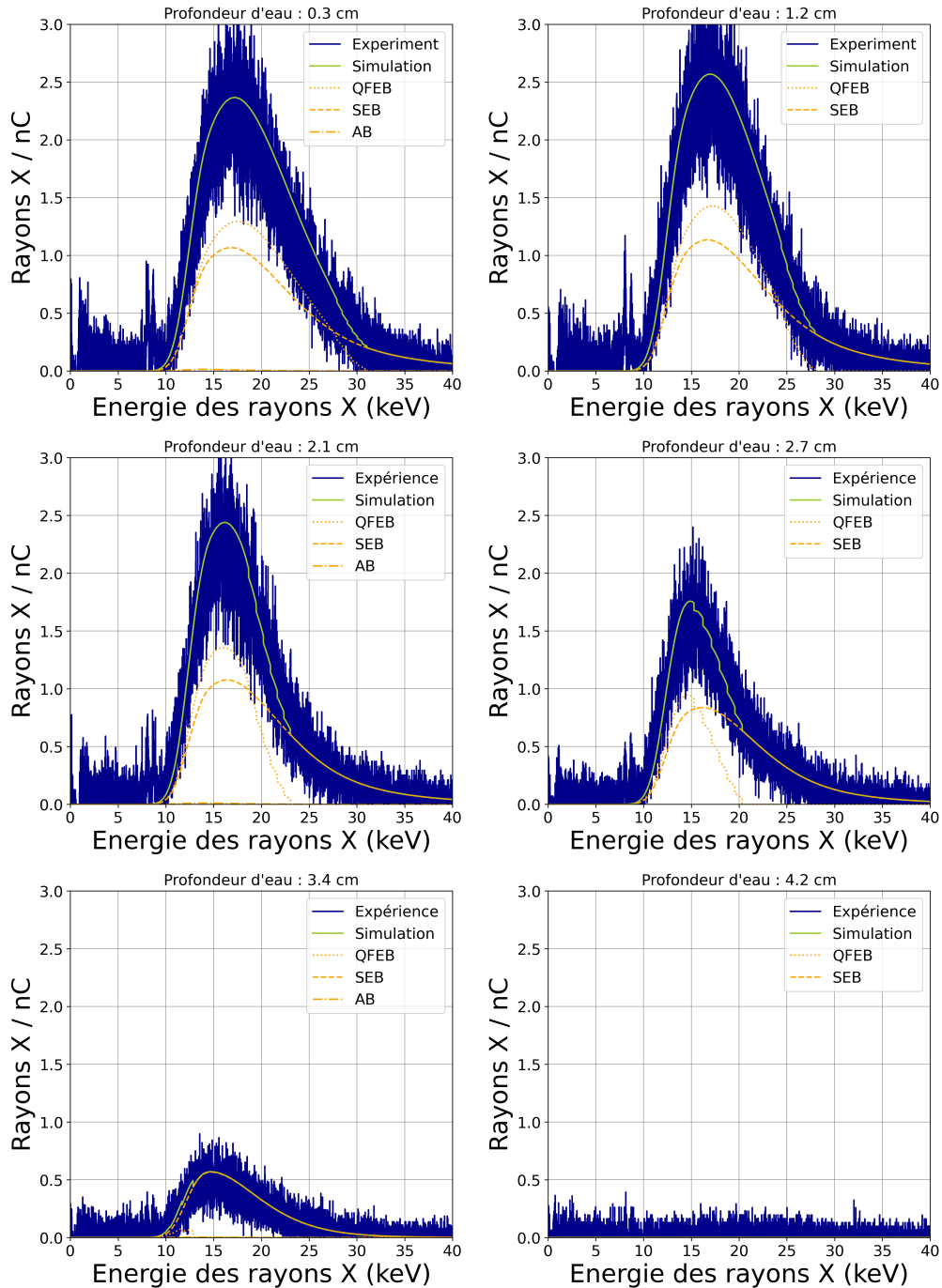


FIGURE 5.8 – Spectres Bremsstrahlung mesurés par XPIPS pour différentes profondeurs. Les spectres simulés (sélectionnés pour chacun des spectres expérimentaux par minimisation des moindres carrés) sont également présentés.

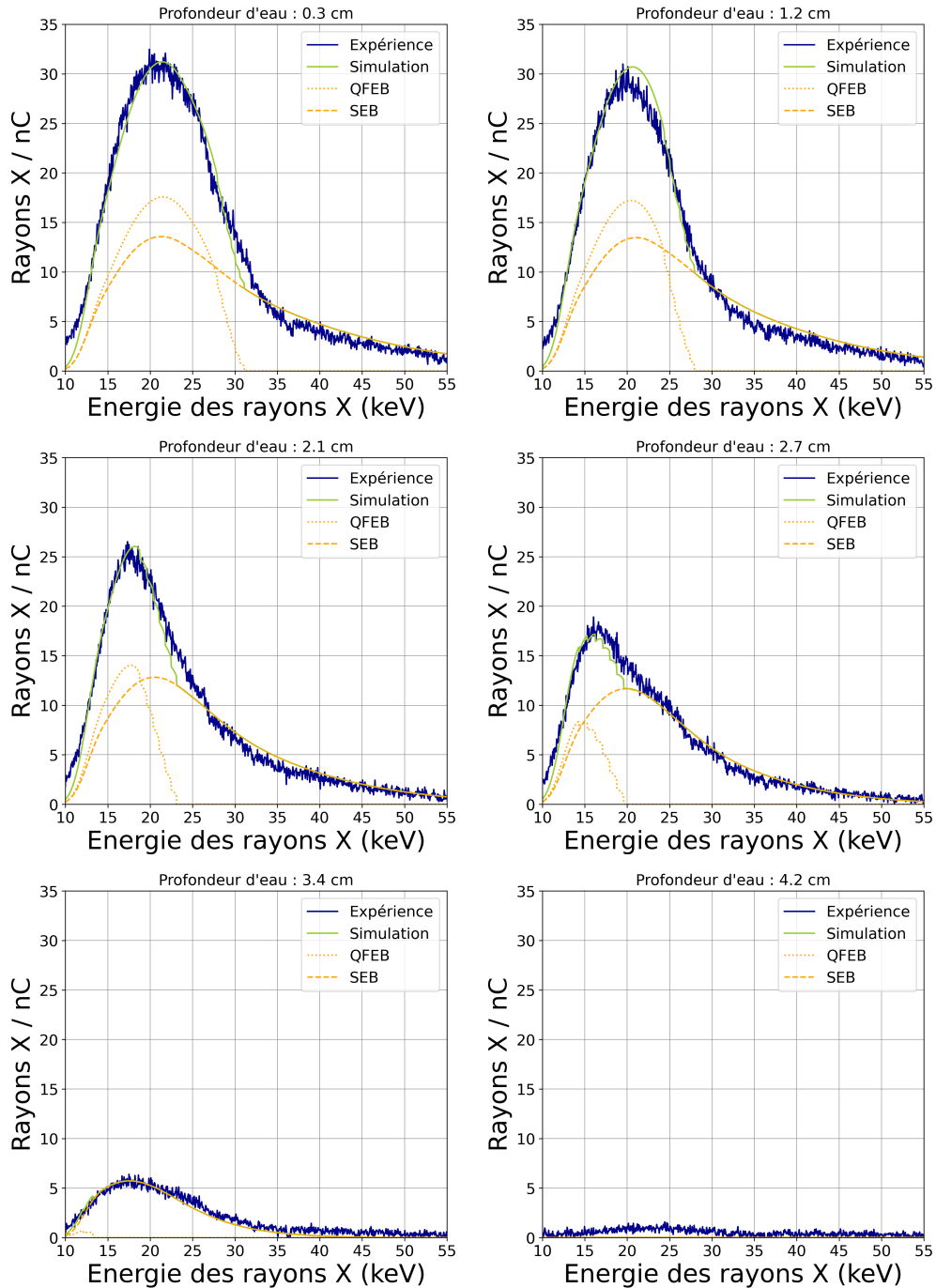


FIGURE 5.9 – Spectres Bremsstrahlung mesurés par le détecteur CdTe pour différentes profondeurs. Les spectres simulés (sélectionnés pour chacun des spectres expérimentaux par minimisation des moindres carrés) sont également présentés.

Les résultats de la sélection des spectres simulés pour chaque spectre expérimental sont illustrés par les figures 5.8 et 5.9 respectivement pour XPIPS et pour CdTe. Un accord significatif est observé entre la simulation et l'expérience concernant la forme du spectre. Dès lors, l'énergie de faisceau peut être extraite comme indiqué par le tableau 5.3. Le pouvoir d'arrêt en chaque point de mesure peut être déterminé, et la figure 5.10 montre l'évolution du pouvoir d'arrêt estimé par XPIPS et CdTe en fonction de la profondeur du milieu. Afin de comparer les résultats, une simulation SRIM/TRIM du dispositif expérimental a été effectuée. La mesure de l'intensité lumineuse permet de valider expérimentalement la simulation SRIM/TRIM sur la position du pic de Bragg. La correction du quenching a été effectuée en utilisant les paramètres de la loi de *Birks* déterminés au chapitre 4 dans la mesure où le dispositif expérimental est quasiment identique. Le pouvoir d'arrêt de l'eau estimé par les détecteurs à rayons X est en accord avec ceux de la simulation SRIM/TRIM démontrant la faisabilité d'utiliser les rayons X du Bremsstrahlung pour contrôler l'énergie du faisceau jusqu'à 2,7 cm dans le cas présent. À partir de 3 cm, un désaccord entre le pouvoir d'arrêt estimé par les détecteurs à rayons X et la simulation SRIM/TRIM, est observé. Ce désaccord s'explique par le fait que la largeur d'ouverture (0,5 cm) du collimateur est trop importante vis-à-vis de la largeur du pic de Bragg (0,2 cm). Ainsi les détecteurs à rayons X "voient" une partie du milieu où l'énergie de faisceau est plus importante que celle à la position mesurée. De plus, comme au pic de Bragg l'énergie de faisceau est de l'ordre de quelques MeV, les rayons X produits sont de très faible énergie ainsi la contribution du spectre est essentiellement due à la partie du milieu visible par le détecteur où l'énergie de faisceau est plus importante, sous-estimant le pouvoir d'arrêt estimé. Il est intéressant de noter que le pouvoir d'arrêt estimé par XPIPS semble plus en accord avec la simulation SRIM/TRIM que le détecteur CdTe. Cette différence est liée à leurs efficacités de détection respectives. En effet, XPIPS favorise la détection de rayons de faibles énergies. Plus on s'approche du pic de Bragg, plus les rayons X de faibles énergies sont produits. Ainsi ce détecteur à rayons X semble davantage adapté à l'estimation de l'énergie du faisceau à l'approche du pic de Bragg, bien que la différence entre

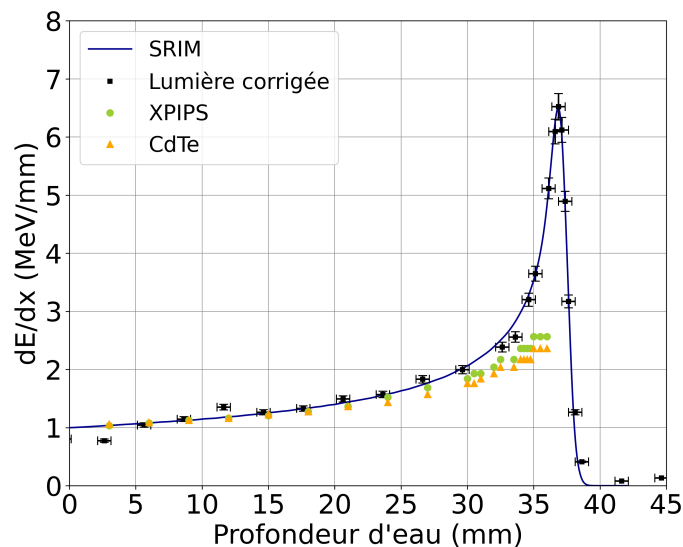


FIGURE 5.10 – Pouvoir d'arrêt de l'eau simulé par SRIM (ligne bleue) et estimé par le modèle analytique s'appuyant sur PSTAR pour XPIPS (points verts) et CdTe (points orange). La lumière corrigée du quenching est également présentée pour valider la position du pic de Bragg simulé avec SRIM avec la mesure de l'intensité lumineuse.

l'estimation des deux détecteurs reste minimale pour conclure sur ce point.

Une amélioration du dispositif expérimental est donc requise afin d'estimer des pouvoirs d'arrêts proches du pic de Bragg à l'aide du Bremsstrahlung. Une réduction de la largeur de l'ouverture du collimateur est nécessaire, cependant cela induit forcément des temps d'acquisition beaucoup plus longs pour conserver la même statistique d'événements détectés. Une autre point clef est que les rayons X produits à la position du pic de Bragg sont de faible énergie et donc sensibles à l'atténuation. Une des questions à investiguer est la profondeur maximum pour laquelle l'énergie de faisceau peut être contrôlée avec un dispositif expérimental amélioré.

5.4 Ouverture vers les milieux hétérogènes

Les paragraphes précédents ont montré l'évolution du spectre Bremsstrahlung dans un milieu homogène tel que l'eau. La variation de la forme du spectre Bremsstrahlung est donc liée à la perte d'énergie du faisceau d'une part, et l'atténuation des rayons X d'autre part. Ces deux derniers paramètres dépendent directement de la masse volumique du milieu. Dans l'idée d'étendre l'utilisation du Bremsstrahlung comme méthode de contrôle du faisceau dans le cadre d'irradiation pré-clinique, voire clinique, il est pertinent d'étudier la variation du spectre Bremsstrahlung pour un milieu hétérogène. Pendant ce travail de thèse, aucune mesure expérimentale n'a été effectuée pour des milieux présentant des hétérogénéités. Pour autant, le modèle analytique développé permet d'appréhender et d'effectuer quelques prédictions sur l'influence des hétérogénéités sur le spectre Bremsstrahlung. Les résultats présentés dans ce paragraphe sont donc issus de simulations uniquement, et des mesures complémentaires devront être effectuées pour les valider totalement.

La figure 5.11 illustre les trois cas de milieux hétérogènes simulés. La configuration de ces derniers reprennent le dispositif expérimental décrit précédemment par la figure 5.3, à l'exception que des hétérogénéités sont introduites dans la cuve à eau :

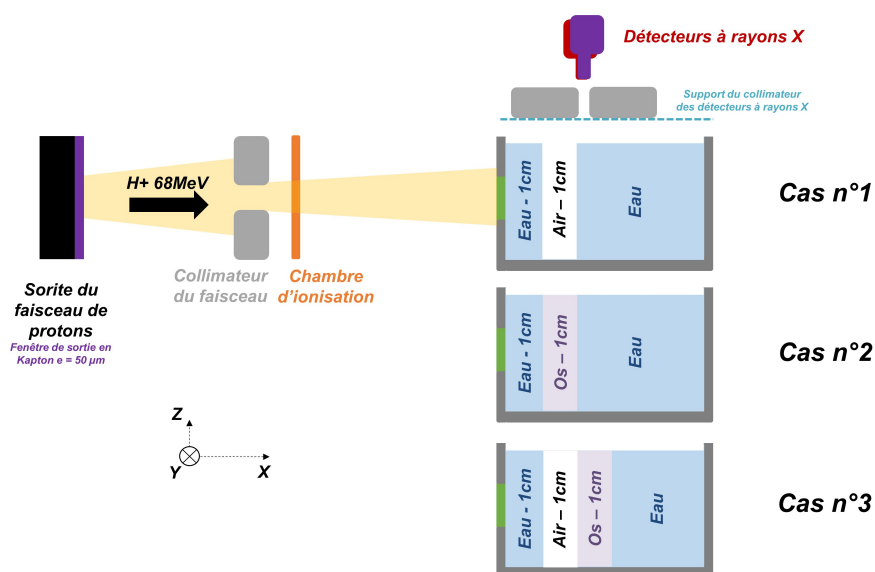


FIGURE 5.11 – Schéma des configurations de milieux hétérogènes pour lesquelles le Bremsstrahlung a été simulé.

- *Cas n°1* : Cavité d'air de 1 cm d'épaisseur placée dans l'eau à 1 cm de profondeur
- *Cas n°2* : Cavité osseuse de 1 cm d'épaisseur placée dans l'eau à 1 cm de profondeur
- *Cas n°3* : Cavité d'air de 1 cm d'épaisseur placée dans l'eau à 1 cm de profondeur suivi d'une cavité osseuse de 1 cm d'épaisseur placée dans l'eau à 2 cm de profondeur.

Les hétérogénéités sont choisies de telle sorte à simuler la gamme des densités rencontrées dans un petit animal ou un être humain. L'air modélise les poumons, l'eau l'ensemble des tissus mous, et la cavité osseuse modélise les hétérogénéités de fortes densités. La simulation des différents milieux tient compte de la perte d'énergie du faisceau dans chaque milieu suivant la différence de densité en s'appuyant sur les données de PSTAR [84]. L'atténuation des rayons X se base sur les coefficients d'atténuation disponibles dans la littérature [294]. Le calcul des sections efficaces du Bremsstrahlung tient compte des fractions massiques des éléments chimiques présents dans chaque milieu. Les compositions chimiques de l'air et de l'os utilisées sont issues des données de PSTAR [84]. Notons que pour la cavité osseuse, le milieu simulé est le plastique B-100 qui est équivalent à l'os.

La figure 5.12 présente les prédictions sur le nombre de rayons X mesurés en fonction de la profondeur du milieu pour les trois configurations étudiées. Dès lors, on observe des variations abruptes du nombre de rayons X mesurés selon le milieu traversé. En effet à l'interface eau/air, une diminution du nombre de rayons X simulés est observée, contrairement à l'interface eau/os. En revanche, on observe une légère augmentation du nombre de rayons X simulés à l'interface air/os. Ces différences s'expliquent par les variations des densités des différentes hétérogénéités. Plus le milieu est dense (os), plus la production des rayons X est importante et plus l'atténuation de ces derniers par le milieu est importante également (en particulier ceux de faibles énergies). Le nombre de rayons X simulés dans chaque hétérogénéité est donc la résultante de deux composantes antagonistes que sont la production du Bremsstrahlung (liée à la perte d'énergie du faisceau dans le milieu) et l'atténuation du milieu. Le tableau 5.6 commente les variations aux différentes interfaces en fonction de ces composantes. De plus, il est intéressant de noter qu'à l'intérieur d'une cavité d'air le nombre de rayons X simulés est constant, car la perte d'énergie du faisceau de protons est négligeable. En revanche, le nombre de rayons X simulés à l'intérieur de la cavité osseuse diminue de par la perte d'énergie du faisceau de protons d'une part, induisant une sensibilité des rayons X à l'atténuation de l'os plus importante dans les couches les plus en profondeur de la cavité osseuse.

Les résultats des simulations des paragraphes précédents ont montré qu'à la position du pic

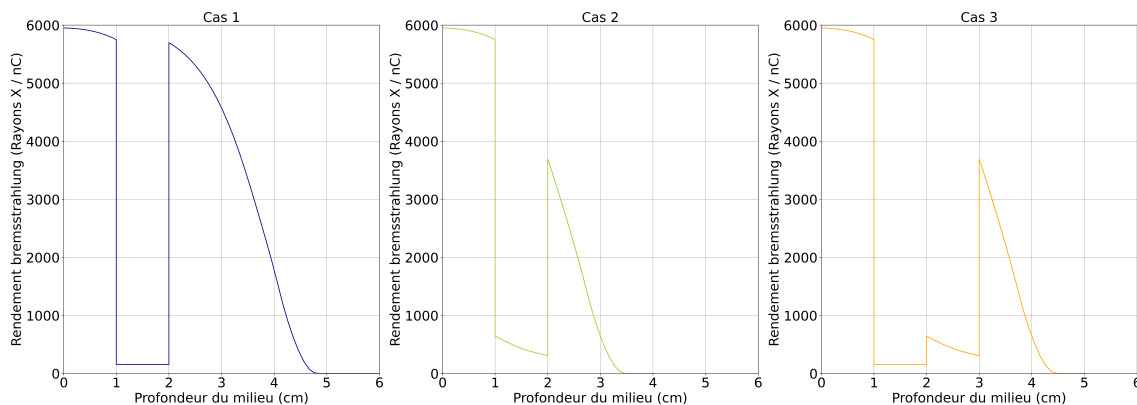


FIGURE 5.12 – Rendement Bremsstrahlung simulé pour trois milieux disposant d'hétérogénéités : cavité d'air (cas n°1, bleu), cavité osseuse (cas n°2, vert), cavité d'air et cavité osseuse (cas n°3, orange).

Interface des milieux	Variation du nombre total de RX simulés	Commentaires sur l'atténuation des RX	Commentaires sur la production des RX
Eau / Air	Diminution forte	Atténuation des rayons X moins importante par l'air	Production faible des rayons X du Bremsstrahlung et donc peu de perte d'énergie du faisceau
Eau / Os	Diminution forte	Atténuation des rayons X plus importante par l'os	Production forte des rayons X du Bremsstrahlung due à la perte d'énergie du faisceau
Air / Os	Augmentation légère	Atténuation forte des rayons X par l'os	Production forte des rayons X du Bremsstrahlung due à la perte d'énergie du faisceau
Air / Eau	Augmentation forte	Atténuation modérée des rayons X par l'eau	Production importante des rayons X du Bremsstrahlung due à la perte d'énergie du faisceau
Os / Eau	Augmentation forte	Atténuation modérée des rayons X par l'eau	Production importante des rayons X du Bremsstrahlung due à la perte d'énergie du faisceau

TABLEAU 5.6 – Commentaires sur les variations du nombre de rayons du bremsstrahlung simulés en fonction de la nature chimique du milieu.

de Bragg aucun rayon X n'est détecté. Ainsi on peut voir qu'en fonction des différents cas de milieux hétérogènes simulés, la profondeur à partir de laquelle aucun rayon X n'est détecté varie. Cette profondeur est de 4,7 cm, 4,4 cm et 3,4 cm respectivement pour les cas n°1, 2 et 3. Ces observations sont directement liées à la perte d'énergie du faisceau dans le milieu. Après avoir traversé 1 cm d'eau les protons ont une énergie aux alentours de 57 MeV. Ainsi pour le cas n°1, la perte d'énergie du faisceau dans la cavité d'air est négligeable, décalant la profondeur du pic de Bragg de 1 cm environ par rapport à un milieu homogène en eau (Eau/Air : 4,7cm ; Eau : 3,7 cm). Pour le cas n°2, la perte d'énergie du faisceau est plus importante dans l'os que dans l'eau, ainsi la position du pic de Bragg est décalée vers la surface du milieu. Pour le cas n°3 combinant une hétérogénéité d'air suivi d'une cavité osseuse, la position du pic de Bragg est décalée vers la surface par rapport au cas n°1 de par la perte d'énergie du faisceau liée à la cavité osseuse. En raison des limites évoquées précédemment en particulier concernant le dispositif expérimental, il n'est pas possible en l'état des choses d'affirmer que le Bremsstrahlung permet de localiser précisément la position du pic de Bragg. Pour autant, ces résultats attestent que le nombre de rayons X du Bremsstrahlung simulés est corrélé à la nature chimique du milieu et à la perte d'énergie du faisceau.

Pour étoffer l'ensemble de ces propos, la figure 5.13 montre les spectres Bremsstrahlung simulés et normalisés (pour XPIPS et CdTe) dans l'eau, l'air et l'os ; lorsque les protons ont préalablement traversé 1 cm d'eau (énergie des protons de 57 MeV environ à l'entrée de la tranche). Chacun de ces spectres est simulé pour une tranche de milieu de 0,5 cm d'épaisseur, correspondant à la largeur d'ouverture du collimateur des rayons X. De plus, les spectres correspondant aux composantes QFEB et SEB du Bremsstrahlung ont également été simulés. L'ensemble des spectres a été normalisé en amplitude, afin de comprendre l'influence d'une hétérogénéité sur la forme du spectre. En effet, la figure 5.13 et les tableaux 5.7 et 5.8 montrent des disparités sur la forme du spectre en fonction du milieu traversé.

L'énergie minimum des rayons X détectés : Cette énergie diffère selon la masse volumique du milieu (Air : 2,5 keV ; Eau : 10 keV ; Os : 18 keV). Cette différence est directement liée aux coefficients d'atténuations des photons dans chacun des milieux.

La largeur à mi-hauteur : La largeur à mi-hauteur (LMH) du spectre est un indicateur permettant d'exprimer la variation de la forme du spectre normalisé. Pour le cas étudié, l'eau dispose d'une LMH plus importante que l'air et que l'os. Les explications à ces différences sont multiples. La

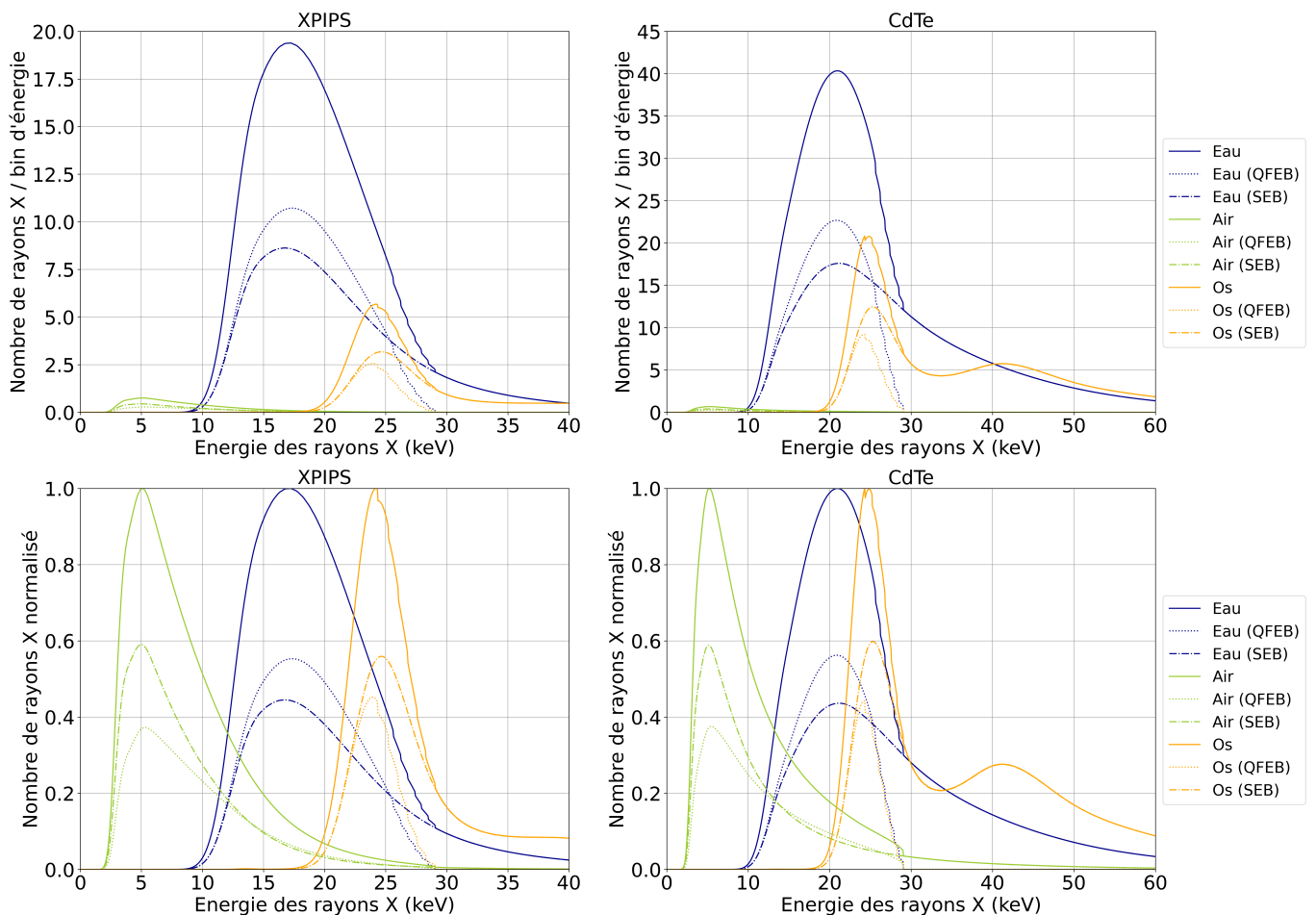


FIGURE 5.13 – Spectres Bremsstrahlung simulés pour différents milieux. Les spectres ont été obtenus pour une tranche de milieu de 0,5 cm d'épaisseur, située à 1 cm de profondeur dans l'eau correspondant à une énergie de faisceau de protons de 57 MeV.

Paramètre du spectre	Eau	Air	Os
Énergie minimum des rayons X détectés (keV)	2,52	9,95	17,56
Largeur à mi-hauteur (keV)	11,70	7,10	5,72
Énergie moyenne (keV)	19,55	8,79	26,42

TABLEAU 5.7 – Caractéristiques des spectres de la figure 5.13 simulés avec XPIPS.

Paramètre du spectre	Eau	Air	Os
Énergie minimum des rayons X détectés (keV)	2,52	9,95	17,56
Largeur à mi-hauteur (keV)	13,33	7,15	/
Énergie moyenne (keV)	26,06	11,99	36,86

TABLEAU 5.8 – Caractéristiques des spectres de la figure 5.13 simulés avec CdTe.

partie "basse énergie" du spectre est sensible à l'atténuation des photons due à la nature chimique du milieu. La partie haute énergie du spectre est sensible à la perte d'énergie du faisceau dans le milieu. Ainsi la LMH plus faible de l'air par rapport à l'eau est liée à la perte d'énergie des protons quasi négligeable dans la cavité d'air, bien que l'atténuation moindre de l'air par rapport à l'eau soit un élément favorable à l'augmentation de la LMH pour l'air. Concernant l'os, l'atténuation des photons de basses énergies est plus importante par rapport à l'eau. De plus, la partie haute énergie est limitée par l'énergie maximale du QFEB qui est indépendante de la nature chimique du milieu. La combinaison de ces deux paramètres explique la LMH moindre de l'os par rapport à l'eau.

L'énergie moyenne du spectre : Cette énergie peut être utilisée comme indice afin de détecter une hétérogénéité. En effet, pour un dispositif expérimental donné, l'atténuation des rayons X due à la géométrie du dispositif est identique en tout point en parcourant la profondeur du milieu. Ainsi seule une variation de la masse volumique du milieu peut influencer la partie "basse énergie" du spectre, engendrant un durcissement du spectre pour le cas d'une hétérogénéité disposant d'une masse volumique plus importante. Dès lors, une variation abrupte de l'énergie moyenne du milieu peut indiquer la présence d'une hétérogénéité.

Efficacité du détecteur et atténuation du milieu : La forme du spectre est également dépendante du détecteur utilisé. Les différences observées entre les spectres obtenues pour XPIPS et CdTe proviennent de leurs efficacités de détection respectives. La partie "basse énergie" des spectres est plus importante pour XPIPS, qui favorise la détection des rayons X de basse énergie. À l'inverse, le CdTe est plus adapté à la détection des rayons X de plus haute énergie. Néanmoins, les observations de l'effet des hétérogénéités sur la forme des spectres sont identiques, quel que soit le détecteur utilisé. Les différences résident surtout dans les observables pouvant caractériser la forme du spectre telle que la

LMH. À titre d'exemple, la LMH de l'os pour le spectre détecté par le CdTe est difficilement calculable puisque la forme du spectre présente deux bosses, traduisant la nature chimique du spectre. En effet, dans l'os des éléments chimiques de masse volumique plus importante sont présents (calcium). Ainsi l'atténuation du milieu est différente donnant au spectre une forme particulière.

5.5 Conclusion

Ce chapitre montre les possibilités qu'offre le Bremsstrahlung pour contrôler le faisceau dans le cadre d'irradiations d'échantillons biologiques dont l'épaisseur est assimilable à un petit animal. Pour ce faire, cette étude s'est appuyée sur la lumière émise par le milieu afin de déterminer expérimentalement la position du pic de Bragg dans une cuve à eau. Les résultats dans un milieu homogène ont montré que le spectre Bremsstrahlung évolue avec la profondeur du milieu et est corrélé à la perte d'énergie du faisceau. Plusieurs indicateurs mettent en valeur cette observation :

- **L'intégrale totale du spectre** : L'intégrale du spectre en fonction de la profondeur montre une diminution continue du nombre de rayons X produit dont la variation dépend de la perte d'énergie du faisceau associée à la sensibilité des rayons X vis-à-vis de l'atténuation du milieu. Cette méthode permet de localiser le pic de Bragg approximativement. En effet, la largeur d'ouverture du collimateur des détecteurs à rayons X est trop importante vis-à-vis de la dispersion longitudinale du pic de Bragg, ne permettant pas de localiser précisément ce dernier.
- **L'intégrale des fenêtres en énergie des spectres** : Cette méthode permet le suivi de l'énergie du faisceau en fonction de la profondeur. En effet, les variations des rayons X du bremsstrahlung produit dans différentes fenêtres en énergie de photons sont directement liées à la perte d'énergie du faisceau. De plus en analysant le spectre RX par fenêtre d'énergie, il est possible d'obtenir des informations sur la nature chimique du milieu puisque la sensibilité de l'atténuation des RX est différente selon ces fenêtres.
- **Approche par simulation du spectre** : En comparant un spectre RX mesuré à une base de spectres simulés, il est possible d'estimer l'énergie de faisceau d'ions correspondants. De plus, il est possible d'en déduire le pouvoir d'arrêt du milieu à une profondeur donnée à partir de l'énergie estimée. Ce dernier point est valable pour les premières couches du milieu, mais il est difficile de pouvoir localiser le pic de Bragg via cette méthode en raison des limites du dispositif expérimental. Afin d'améliorer la localisation du pic de Bragg, la réduction de la largeur d'ouverture du collimateur est une voie envisageable pour gagner en résolution spatiale. Pour autant, les rayons X de faibles énergies majoritairement présents à la position du pic de Bragg sont sensibles à l'atténuation. Ainsi, un compromis doit être trouvé pour conserver une statistique de détection satisfaisante.

Un travail de simulation dans des configurations simples de milieux hétérogènes a été effectué afin d'apprécier l'influence de ces hétérogénéités sur le spectre Bremsstrahlung. De par la sensibilité des rayons X du Bremsstrahlung à l'atténuation du milieu et à la perte d'énergie du faisceau, les hétérogénéités semblent pouvoir être détectées. De plus, la forme du spectre varie : la partie basse énergie est davantage sensible à l'atténuation du milieu, et la partie haute énergie est sensible à la perte d'énergie du faisceau. Il est intéressant de noter que selon le détecteur utilisé la forme du spectre varie de par l'efficacité de détection différente. Le CdTe permet de mettre en évidence les hétérogénéités de forte densité en raison de son efficacité de détection optimale sur une gamme d'énergie de rayons X plus importante (5 à 100 keV). Pour autant, l'utilisation de XPIPS est intéressante pour le contrôle

de l'énergie du faisceau notamment au pic de Bragg, car il favorise la détection des rayons X de faibles énergies.

Enfin, il est pertinent de situer le travail effectué vis-à-vis de la littérature concernant l'utilisation du Bremsstrahlung dans le cadre de l'hadronthérapie. Bien que les travaux réalisés par l'équipe japonaise de *Yamaguchi et al.* présentent un état remarquablement avancé (corrélation entre signal SEB et pic de Bragg [209, 212], développement d'une caméra à rayons X [210], utilisation de l'intelligence artificielle à partir de modélisation Monte-Carlo [214], etc.), ceux-ci traitent en majorité de la localisation du pic de Bragg uniquement. Les études proposées dans cette thèse ont pu mettre en évidence d'autres options d'utilisation du spectre Bremsstrahlung pour le contrôle de faisceau d'ions, comme l'énergie du faisceau par exemple. De plus, le code de simulation analytique permet de simuler l'ensemble des composantes du Bremsstrahlung et non pas que le SEB, montrant que le QFEB contribue également au signal. Enfin bien que l'atténuation des rayons X par le milieu peut être un facteur limitant dans la localisation du pic de Bragg, cette propriété peut être intéressante pour de la dosimétrie en ligne par effet de saturation (voir chapitre 3) ainsi que pour obtenir des informations sur la nature chimique du milieu, comme indiqué par les travaux de simulations en milieux hétérogènes.

CONCLUSION

Dans le cadre du développement de la plateforme d'irradiation pré-clinique du cyclotron ARRONAX, les travaux présentés dans ce manuscrit s'intéressent aux méthodes non invasives et en ligne de contrôle de faisceau d'ions. Ces méthodes s'appuient sur la détection de particules émises directement par le milieu sous l'effet de l'irradiation. Deux approches ont été explorées : la détection du rayonnement de freinage (Bremsstrahlung) d'une part et de la lumière d'autre part. La nécessité de développer ce type de méthode a notamment pu être mise en évidence dans le cadre d'un travail expérimental d'irradiation de cellules au pic de Bragg étalé avec des faisceaux de particules α sur la plateforme d'ARRONAX.

Les résultats présentés dans ce travail de thèse ont montré que la scintillation de l'eau permet d'imager le profil de dose en profondeur d'un faisceau de protons afin de localiser le pic de Bragg. Pour ce faire, un dispositif expérimental a été spécialement conçu pour la ligne de faisceau AX3 d'ARRONAX. L'étude de la réponse impulsionnelle du système a démontré que ce dernier n'influence pas le signal et donc la position du pic de Bragg mesurée. En s'appuyant sur les travaux effectués avec des scintillateurs plastiques, la relation entre le signal lumineux et la perte d'énergie du faisceau de protons dans l'eau a pu être mise en évidence afin de corriger de l'effet de quenching.

Une des approches innovantes de ce travail de thèse est l'utilisation du bremsstrahlung comme outil de contrôle de faisceaux d'ions. Une preuve de concept a été montrée pour des faisceaux de protons et d'alpha notamment en étudiant la sensibilité du signal RX mesuré. Pour ce faire, des mesures de sections efficaces du Bremsstrahlung ont été effectuées et comparées aux modèles théoriques développés dans le cadre des analyses par faisceau d'ions PIXE. L'accord trouvé a permis de valider un modèle analytique de simulation des spectres Bremsstrahlung (dans la gamme d'énergie de faisceaux disponibles à ARRONAX) pour des échantillons biologiques de faibles épaisseurs tels que des puits de cellules. De par la sensibilité des rayons X à l'atténuation du milieu, le contrôle de l'énergie du faisceau et de la dose déposée (dosimétrie de fluence) est possible via la méthode de saturation du signal, mesuré en regard de la surface de l'échantillon. Notons que cette méthode peut-être utilisée dans le cadre d'expériences de radiobiologie.

Dans l'idée d'étendre l'utilisation du Bremsstrahlung à des irradiations pré-cliniques, voire cliniques, une étude préliminaire a été menée sur l'évolution du spectre Bremsstrahlung en fonction de la profondeur d'un milieu homogène tel que l'eau. Ces mesures ont été combinées à la mesure de la lumière émise par le milieu afin de contrôler expérimentalement le rendement en profondeur d'un

faisceau de protons de 68 MeV dans l'eau. Les résultats ont montré la corrélation entre l'évolution du spectre Bremsstrahlung et la perte d'énergie du faisceau. Pour ce faire, une méthode basée sur le modèle analytique permet de déterminer l'énergie du faisceau à partir d'un spectre RX expérimental. Cependant, l'état d'avancement de ces travaux ne permet pas de localiser la position du pic de Bragg avec précision. L'une des limites majeures est la sensibilité à l'atténuation du milieu des rayons X de faibles énergies produit à proximité de la position du pic de Bragg. Pour autant, ces résultats semblent prometteurs pour le contrôle du faisceau. Pour ouvrir ces premiers résultats à des milieux plus complexes tels que le petit animal, un premier travail de simulation a étudié le comportement du spectre Bremsstrahlung en présence d'hétérogénéités. Les résultats observés montrent que le signal Bremsstrahlung peut être sensible à la nature chimique du milieu (par la différence d'atténuation des rayons X) ainsi qu'à la perte d'énergie du faisceau. Des mesures sont requises pour valider totalement ces observations.

Plusieurs perspectives s'ouvrent dans la continuité de ce travail.

- ***Amélioration du dispositif expérimental*** : Les travaux présentés concernant le Bremsstrahlung avaient pour objectif de démontrer la faisabilité d'utilisation et l'intérêt que peut représenter cette méthode. Pour autant, des améliorations expérimentales sont nécessaires pour optimiser la détection des rayons X du Bremsstrahlung. Celles-ci peuvent s'inscrire dans le cadre du développement d'une caméra spectrale dédiée. Le cahier des charges reste à définir, mais il s'agira d'optimiser le rapport signal sur bruit notamment en travaillant sur le blindage du collimateur. De plus, une comparaison plus fine de plusieurs détecteurs est pertinente selon les applications visées. Dans une perspective plus lointaine, il peut être intéressant de réfléchir sur une couronne de détection permettant de mesurer le signal bremsstrahlung dans plusieurs directions de l'espace. Ce développement peut trouver son intérêt dans le cadre d'irradiation de milieux hétérogènes tels que le petit animal, où l'atténuation des rayons X diffère selon l'angle de détection.
- ***Le contrôle de la dose en ligne pour des échantillons homogènes*** : La méthode de saturation a montré que le Bremsstrahlung peut directement contrôler le nombre de particules envoyées ainsi que l'énergie du faisceau à l'entrée du milieu. En connaissant ces deux paramètres et en étalonnant les rayons X avec une chambre d'ionisation par exemple (pour un dispositif expérimental donné), le contrôle de la dose en ligne est possible. Il s'agit juste de le mettre en application dans le cadre d'une irradiation de puits de cellules pour finaliser la validation de la méthode.
- ***La relation du signal Bremsstrahlung avec la dose*** : L'accord entre les simulations et les mesures a montré que l'une des composantes principales du signal Bremsstrahlung mesuré provient des électrons secondaires (SEB). Ces derniers sont en lien direct avec la dose déposée. La connaissance du spectre du SEB peut être une voie pour accéder au spectre en énergie des électrons secondaires afin de remonter au dépôt de dose.
- ***La consolidation du travail de simulation*** : La validation des modèles théoriques des sections efficaces du Bremsstrahlung n'a été effectuée que pour la gamme d'énergie de faisceaux (17 à 70 MeV) et la gamme de particules (protons et α) disponibles à ARRONAX. En vue d'étendre la méthode à des applications cliniques, il est intéressant d'effectuer des points de mesures pour des énergies de faisceaux utilisées en hadronthérapie (> 100 MeV). Des mesures avec des ions carbone peuvent également être intéressantes de par l'utilisation clinique de ces ions. Dans un second temps, l'utilisation de simulations Monte-Carlo (Geant4, GATE, etc.) permettrait d'étoffer la comparaison à la fois avec les

données expérimentales et le modèle analytique développé.

Les méthodes non invasives représentent un enjeu majeur dans la recherche actuelle et participent au développement et à la démocratisation de l'hadronthérapie. Les travaux concernant le contrôle de la dose et de la position du pic de Bragg par imagerie TEP et mesure des gamma prompts témoignent de l'intérêt porté à ce domaine de recherche. Si cliniquement la scintillation de détecteurs plastiques est utilisée pour le contrôle de faisceau d'ions, le Bremsstrahlung peut représenter une alternative aux méthodes déjà existantes.

Le contrôle de faisceaux d'ions s'inscrit dans une démarche d'assurance qualité des irradiations délivrées. Dans le cadre d'expériences en radiobiologie, la précision de la dose déposée aux échantillons participe à la précision des données radiobiologiques expérimentales implémentant/validant les modèles de simulation. Pour des applications pré-clinique, et clinique, les contrôles du faisceau et de la dose sont des exigences indispensables à la qualité des traitements délivrés aux patients. Cette mission s'inscrit dans celles que peut avoir un physicien médical exerçant en clinique.

CONCLUSION

LISTE DES ACRONYMES

AAPM Association Américaine des Physiciens Médicaux.

AB Atomic Bremsstrahlung.

ADN Acide DésoxyriboNucléide.

ARRONAX Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et en Oncologie à Nantes Atlantique X.

CdTe Tellurure de Cadmium.

CNRS Centre National de la Recherche Scientifique.

CPO Centre Protonthérapie d'Orsay.

CT Computed Tomography.

CTV Clinical Target Volume.

DSB Double Strand Break.

EBR Efficacité Biologique Relative.

EBV Epstein-Barr virus.

EPTN European Particle Therapy Network.

GdR MI2B Groupement de Recherche "Outils et méthodes nucléaires pour la lutte contre le cancer".

GIP Groupe d'Intérêt Public.

GSI Gesellschaft für Schwerionenforschung.

GTV Gross Tumor Volume.

HPV Human Papilloma Virus.

IMPT Intensity Modulated ProtonTherapy.

IMRT Intensity Modulated RadioTherapy.

InCa Institut National du Cancer.

- INSERM** Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
- LEM** Local Effect Model.
- LPL** Lethal-Potentially Lethal.
- MKM** Microdosimetric Kinetic Model.
- MLQ** Modèle Linéaire Quadratique.
- NB** Nuclear Bremsstrahlung.
- NIRS** National Institute of Radiological Science.
- OAR** Organes à Risques.
- OER** Oxygene Enhancement Ratio.
- ORL** Oto-Rhino-Laryngologie.
- PBS** Pencil Beam Scanning.
- PMMA** Polyméthyl Métacrylate d'Acétyle.
- PRISMA** Physique des Rayonnements IonisantS avec la Matière et Applications.
- PTCOG** Particle Therapy Co-Operative Group.
- PTV** Planning Target Volume.
- QFEB** Quasi-Free Electron Bremsstrahlung.
- RCP** Réunion de Concertation pluridisciplinaire.
- ResPlaNdIr** Réseau des Plateformes Nationales d'irradiation.
- RF** RadioFréquence.
- RI** Rayonnements Ionisants.
- RMR** Repair-MisRepair.
- RX** Rayons X.
- SDD** Silicon Drift Detector.
- SEB** Secondary Electron Bremsstrahlung.
- SOBP** Spread Out Bragg Peak.
- SRIM** Stopping and Range of Ions in Matter.
- SUBATECH** Laboratoire de physique SUBAtomique et des TECHnologies associées.
- TEL** Transfert d'Énergie Linéique.
- TEP** Tomographie par Emission de Postitrons.
- TOF** Time Of Flight.
- TRIM** Transport and Range of Ions in Matter.
- TRS 398** Technical Report Series 398.

TABLE DES FIGURES

1.1	Les caractéristiques de la cellule cancéreuse [14, 13]	4
1.2	Schéma de l'action des rayonnements ionisants à l'échelle moléculaire et cellulaire.	8
1.3	Allure de la probabilité de contrôle tumoral (TCP : orange) et de la probabilité de complications aux tissus sains (NTCP : vert) [5].	9
1.4	Processus de la radiothérapie externe.	11
1.5	Quelques dates concernant le développement de l'hadronthérapie.	12
1.6	Positions géographiques des centres d'hadronthérapie en activité en janvier 2021 [62].	13
1.7	Propriétés physiques de quelques ions (Carbone : rouge, Hélium : jaune, Protons : vert) vis-à-vis de photons. (A) Rendements en profondeurs montrant les pics de Bragg et la réduction de la dispersion longitudinale lorsque la masse de l'ion augmente. (B) Réduction de la dispersion latérale avec la masse de l'ion. [77]	16
1.8	Variations du pouvoir d'arrêt massique de l'eau pour des particules alpha (hélium) et des protons. [84]	19
1.9	Représentation schématique de la variation de la fraction du nombre de particules incidentes dans le milieu. La diminution du nombre de projectiles dans la première partie de la courbe est due aux réactions nucléaires. La forme sigmoïde en fin de parcours du faisceau résulte des fluctuations statistiques des pertes d'énergies de chaque particule. [54]	20
1.10	Parcours de faisceaux de protons avec des énergies de 81,56 MeV, 100,51 MeV, 119,05 MeV et 148,80 MeV dans un fantôme d'eau. Les lignes correspondent aux résultats de simulations Monte-Carlo avec GEANT4 et les points correspondent aux mesures. [89]	21
1.11	Schéma des principales interactions des électrons avec la matière	22
1.12	Schéma des principales interactions des photons avec la matière : effet photoélectrique, effet Compton, création de paires.	23
1.13	Dépendance en énergie des photons interagissant dans l'iodure de sodium (NaI) [90].	24

1.14	Schéma de l'étalement du pic de Bragg pour conformer la dose déposée à la profondeur de la tumeur. Exemple pour un traitement de l'œil avec un faisceau de protons de 68 MeV.	25
1.15	Schéma de la technique passive pour adapter le pic de Bragg étalé à la tumeur.	27
1.16	Schéma de la technique active pour adapter le pic de Bragg étalé à la tumeur.	28
1.17	Comparaison des distributions de dose obtenues pour un cancer ORL avec des faisceaux de protons par méthode active (IMPT : à gauche) et des faisceaux de photons par modulation d'intensité (IMXT : au centre). La dose additionnelle apportée par un traitement avec des photons (par apport à un traitement avec des protons) est également présentée (à droite). Les faibles doses sont représentées en bleues, les doses intermédiaires en vert et les fortes doses en rouge [96].	28
1.18	Illustration de courbes de survie cellulaire pour des rayonnements de faible TEL (photons) et de haut TEL (ions). Concernant les ions, deux courbes sont présentées correspondant à deux lignées de cellules différentes afin d'illustrer que la survie cellulaire est également liée à la radiosensibilité des cellules. [101]	30
1.19	Détermination de l'Efficacité Biologique Relative (EBR, ou RBE en anglais) [102].	31
1.20	Variation de la valeur de l'EBR en fonction de la dose pour des ions lourds [103].	31
1.21	Efficacité Biologique Relative en fonction du TEL pour différents ions obtenus à partir de la ligne cellulaire V79 de hamster [103].	32
1.22	Courbes de survie de cellules rénales humaines T-1 irradié avec des RX et des ions carbone de différents TEL montrant l'influence du taux d'oxygène [103, 111].	33
1.23	Représentation schématique du modèle linéaire quadratique [5].	34
1.24	Rendements en profondeur du dépôt de dose physique et biologique pour des protons de 68 MeV dans l'eau. Le tissu considéré est de type ORL avec un rapport ($\alpha/\beta = 10$) [106].	37
1.25	Pic de Bragg étalé (SOBP) physique et biologique effectué à partir de protons de 68 MeV dans l'eau. Le tissu considéré est de type ORL avec un rapport ($\alpha/\beta = 10$).	38
1.26	Image scanner d'un patient traité par protonthérapie avec la distribution de la dose physique (A) et la distribution du TEL moyen (B) proportionnelle à la dose biologique délivrée. Cette dernière est maximisée sur la partie distale du pic de Bragg étalé [72].	38
1.27	(a) Description schématique de LEM IV tenant compte de la distribution spatiale des cassures double brin (DSB) de l'ADN afin de déterminer l'efficacité biologique relative induite par des ions à partir des données des photons. (b) Résultats de LEM IV pour des protons, des alpha, et des ions carbone. Les lignes représentent LEM IV et les points sont les données obtenues expérimentalement. [114]	41
1.28	Comparaison des valeurs du coefficient α du MLQ calculées par NanOx aux mesures expérimentales disponibles dans la littérature [6].	47
1.29	(a) Définition de la région du plateau d'un faisceau de protons de 235 MeV, (b) Définition de la profondeur de référence de mesure pour une SOBP, R_{res} correspond au parcours résiduel déterminant la qualité de faisceau. [159]	53

1.30	Images TEP d'un patient reconstruites à différents moments après l'irradiation avec différents temps d'acquisition : dans la salle de traitement (in-room) et sur une machine diagnostique (offline). La courbe bleue présente la décroissance de l'activité des émetteurs β^+ après l'irradiation en fonction du temps. Une image de la distribution de dose planifiée est également disponible pour montrer la faible corrélation entre la cartographie de l'activité des images TEP et la distribution de dose. [171]	56
1.31	Émissions secondaires (avec une énergie supérieure à 1 MeV) émises par un cylindre d'eau (15 cm de diamètre, 40 cm de long) irradié avec un faisceau de protons de 160 MeV. Ces résultats sont issus de simulation Monte-Carlo (GEANT4.10). [74]	57
2.1	Photographie du cyclotron ARRONAX.	62
2.2	Plan du cyclotron ARRONAX [9].	62
2.3	Schéma du principe de fonctionnement d'un cyclotron [76].	63
2.4	Photographie d'une configuration de la plateforme d'irradiation d'échantillons biologiques à ARRONAX.	65
2.5	Photographie des alumines positionnées en sortie de la ligne AX3 et à distance de la sortie de la ligne pour visualiser le faisceau en salle de commande afin d'effectuer le réglage de l'alignement du faisceau.	66
2.6	Photographie d'un collimateur de 0,7 cm de diamètre positionné dans le dispositif expérimental à l'aide d'un laser pour contrôler l'alignement du collimateur avec la sortie de faisceau.	67
2.7	Photographie d'un film radiochromique EBT3 à l'entrée d'un collimateur en amont d'une cage de Faraday pour vérifier la forme et l'alignement du faisceau. La tache faisceau est visible par le noircissement du film irradié.	68
2.8	Courbe d'étalonnage de la chambre d'ionisation plate avec la cage de Faraday pour différentes intensités de faisceau (de 10 à 200 pA). Le faisceau utilisé est composé de protons de 68 MeV.	70
2.9	Photographie de DOSION placé dans le dispositif expérimental en amont d'un collimateur afin de contrôler la forme et la taille du faisceau d'irradiation d'échantillons biologiques.	71
2.10	Photographie du détecteur à rayon X de type "Silicon Drift Detector" X-PIPS.	72
2.11	Efficacité de détection normalisée du détecteur à rayons X avec un silicium : X-PIPS. La courbe d'efficacité est obtenue à partir du modèle de Nelson-Blachman [225] tenant compte de l'efficacité de détection intrinsèque et géométrique en se basant sur les caractéristiques du détecteur données dans le tableau 2.3.	73
2.12	Vérification expérimentale du modèle de Nelson-Blachman [225] pour l'efficacité de détection de X-PIPS à partir de sources radioactives de $^{55}_{26}Fe$ et $^{109}_{48}Cd$. La distance source-détecteur est de 15,9 cm montrant l'effet de l'atténuation de l'air sur l'efficacité de détection des rayons X de faible énergie.	73
2.13	Étalonnage en énergie du détecteur à rayons X avec un SDD : X-PIPS.	74

TABLE DES FIGURES

2.14 Raies K_α et K_β du ^{55}Fe mesurées par X-PIPS montrant une largeur à mi-hauteur du pic K_α de 0,25 keV.	75
2.15 Efficacité de détection normalisée du détecteur à rayons X CdTe.	76
2.16 Étalonnage en énergie du détecteur à rayons X avec un CdTe.	76
2.17 Raies K_α et K_β du ^{55}Fe mesurées par CdTe montrant une largeur à mi-hauteur du pic K_α de 0,56 keV.	77
2.18 Schéma du principe de fonctionnement d'un photomultiplicateur [90].	78
2.19 Géométrie du photomultiplicateur Hamamastu R928 [232]	78
2.20 Réponse spectrale du photomultiplicateur Hamamastu R928 [232]	79
2.21 Schéma du dispositif expérimental de la première expérience de radiobiologie à ARRONAX [8].	80
2.22 Courbe de survie des cellules V79 après irradiation avec des protons de 61 MeV et des rayons X de 200 kV. Les points correspondent aux mesures réalisées au cyclotron ARRONAX avec un faisceau de protons. Les lignes correspondent aux fits du modèle linéaire quadratique pour les protons et les rayons X [8].	81
2.23 Schéma du dispositif expérimental étudié pour l'estimation par simulation Monte-Carlo des incertitudes de la ligne pré-clinique de protons d'ARRONAX [235].	82
2.24 Modification du pic de Bragg d'un faisceau de protons de 68 MeV dans l'eau passant à travers le dispositif expérimental (figure 2.23) pour différentes dispersions en énergie [235].	83
2.25 Schéma du dispositif expérimental pour l'irradiation de cellules CHO et SQ20B avec des particules alpha au pic de Bragg étalé. Lorsque l'unité n'est pas précisée, les distances sont exprimées en millimètres.	86
2.26 Photographies de la sortie de faisceau AX3 et du début du dispositif expérimental dédié à l'irradiation de cellules avec des particules α au pic de Bragg étalé.	86
2.27 Photographies de la fin du dispositif expérimental dédié à l'irradiation de cellules avec des particules α au pic de Bragg étalé. Ces photographies illustrent le positionnement du milieu cellulaire.	87
2.28 Influence de la largeur du SOBP et du nombre de dégradeurs sur l'homogénéité de la dose au niveau du SOBP. Les SOBP présentés sont obtenus à partir d'une simulation SRIM/TRIM du dispositif expérimental en considérant un faisceau de particules α de 67,4 MeV.	88
2.29 Schéma de la trajectoire d'un ion incident et d'un atome du milieu initialement au repos, interagissant avec l'ion avec une force centrale répulsive [252].	91
2.30 Description de la méthode numérique utilisée pour simuler le pic de Bragg étalé.	93
2.31 Pic de Bragg étalé (SOBP) simulé numériquement avec 10 pics de Bragg élémentaires pour une largeur de SOBP de 760 μm . L'homogénéité en dose sur la largeur du SOBP est de 8,82 %.	95
2.32 Photographie de la roue avec la position et l'épaisseur de l'ensemble des dégradeurs d'aluminium.	98

2.33	Photographie du dispositif expérimental dans la configuration pour l'utilisation de la roue afin d'irradier des cellules au pic de Bragg étalé.	99
2.34	Photographie de la roue dans le dispositif expérimental. Les taches de faisceaux avant les collimateurs 1 et 2 sont également présentées, ainsi que les chambres d'ionisation pour le contrôle du faisceau.	99
2.35	Photographies après irradiation et positions des films radiochromiques HDv2 dans le SOBP pour mesurer l'homogénéité en dose du SOBP.	101
2.36	Profils latéraux des films radiochromiques HDv2. La valeur de pixel exprime la différence de densité optique des films due à l'irradiation. La superposition des profils pour les films positionnés dans le SOBP montre l'homogénéité en dose du SOBP.	101
2.37	Comparaison des données expérimentales radiobiologiques avec le modèle NanOx. Les cellules irradiées sont de la lignée SQ20B. Ces dernières ont été placées à différents endroits du SOBP : au début (graphe de gauche), au milieu (graphe du milieu) et à la fin du SOBP (graphe de droite).	102
3.1	Domaine de prédominance des processus du bremsstrahlung pour des protons de 5 MeV sur une cible de carbone.	110
3.2	Schéma de la modélisation de la perte d'énergie du faisceau dans un milieu.	112
3.3	Vérification expérimentale du modèle de Nelson-Blachman [225] pour l'efficacité de détection de X-PIPS à partir de sources radioactives de $^{55}_{26}Fe$ et $^{109}_{48}Cd$. La distance source-détecteur est de 15.9 cm montrant l'effet de l'atténuation de l'air sur l'efficacité de détection des rayons X de faible énergie.	113
3.4	Schéma du dispositif expérimental pour la mesure de section efficace du bremsstrahlung	114
3.5	Spectres RX du bruit de fond (gris) et du bremsstrahlung (noir) mesurés pour des protons de 39 MeV sur une cible de carbone	116
3.6	Spectres de rayons X émis par une cible de carbone irradiée avec des protons de 15 MeV et 49 MeV. Les courbes grises sont les données mesurées alors que les lignes pointillées noires correspondent à la simulation du bremsstrahlung.	116
3.7	Comparaison des sections efficaces différentielles du bremsstrahlung pour une cible de carbone irradiée avec des protons de 15 MeV (cette étude) et des protons de 20 MeV (étude de Ishii).	117
3.8	Sections efficaces du bremsstrahlung pour une cible de carbone irradiée avec des alpha de 62 MeV et des protons de 15 MeV, 29 MeV, 33 MeV, 39 MeV et 49 MeV (énergies à l'entrée de la cible). Les mesures (point) avec leurs simulations respectives sont présentées : bremsstrahlung total (ligne pleine), QFEB (ligne pointillée), SEB (ligne pointillée avec point), AB (ligne de point).	118
3.9	Schéma du dispositif expérimental pour la mesure du bremsstrahlung dans des conditions proches de radiobiologie.	120
3.10	Spectres RX brut du bruit de fond (gris) et du bremsstrahlung (noir) mesurés pour des protons de 40 MeV sur une cible de PMMA d'épaisseur de 1000 μm	121

TABLE DES FIGURES

3.11 Spectres RX mesurés et simulés du bremsstrahlung pour des particules alpha de 63,8 MeV (gauche) et des protons de 40 MeV (droit) interagissant avec une cible de PMMA de 1000 μm d'épaisseur.	121
3.12 Rendement bremsstrahlung en fonction de l'épaisseur de PMMA. Les lignes pleines et pointillées représentent les simulations alors que les points correspondent aux données expérimentales. La figure de droite est un zoom sur les faibles épaisseurs de cible de la figure gauche.	124
3.13 Les spectres bremsstrahlung mesurés (gauche) et simulés (droite) pour des protons de 40 MeV irradiant des cibles de PMMA de différentes épaisseurs (500, 1000, 1500, et 3000 μm).	125
3.14 Les spectres bremsstrahlung mesurés (gauche) et simulés (droite) pour des protons de différentes énergies (30, 40 et 50 MeV) irradiant des cibles de PMMA de 1000 μm d'épaisseur.	125
4.1 Diagramme de Jablonski-Perrin des niveaux énergétiques de la structure électronique π d'une molécule organique [90].	130
4.2 Rendement de luminescence produit par le scintillateur plastique NE-102A sous l'irradiation de protons et d'électrons à différentes énergies [278].	134
4.3 Indépendance au débit de dose du signal lumineux mesuré pour des protons de 60 MeV et une dose délivrée de 4,5Gy [205].	136
4.4 Images de la lumière émise par un scintillateur plastique (BC-408) pour différentes énergies de protons. La variation du parcours du faisceau et de la dose mesurée par le signal lumineux en fonction de l'énergie du faisceau de protons sont également présentées [205].	136
4.5 Schéma du dispositif expérimental pour la mesure du pic de Bragg via la scintillation de l'eau.	137
4.6 Photographies du dispositif expérimental pour la mesure du pic de Bragg via la scintillation de l'eau sur la ligne AX3 d'ARRONAX.	138
4.7 Photographies de la cuve à eau assemblée avec un guide de lumière et un photomultiplicateur. Vue de face (gauche), Vue de dos (milieu), Vue du dessus (droite).	139
4.8 Étalonnage de la chambre d'ionisation plate avec la cage de Faraday.	140
4.9 Scintillation mesurée (triangle orange) de l'eau sous l'effet de l'irradiation des protons de 68 MeV délivrés par le cyclotron ARRONAX. Les points noirs correspondent à la mesure du bruit de fond en l'absence de faisceau, engendré par l'ambiance lumineuse présente dans la salle expérimentale.	142
4.10 Rendement de luminescence en fonction du transfert d'énergie linéique (TEL). Les points en triangle orange correspondent à la scintillation mesurée. La ligne pointillée verte est le fit réalisé dans ce travail via le modèle de <i>Birks</i> . La ligne pointillée noire est le fit réalisé dans ce travail via le modèle de <i>Chou</i> . Les points violets et les carrés gris correspondent respectivement aux mesures de <i>Torrisi</i> [206] et <i>Ghergherhchi et al.</i> [204] obtenus pour des protons de 60 MeV et 30 MeV via un scintillateur plastique.	144

4.11 Rendements en profondeur des protons de 68 MeV dans l'eau. La ligne pleine bleue est le rendement simulé à l'aide de TRIM. Les points en triangle orange représentent la scintillation de l'eau mesurée avec le photomultiplicateur. Les points en carré vert sont le rendement en profondeur obtenu par la scintillation de l'eau corrigé de l'effet de quenching à l'aide du modèle de <i>Birks</i>	145
4.12 Représentation schématique du dispositif expérimental.	146
4.13 Représentation schématique de la répartition de l'intensité lumineuse volumique générée et "surface du pic de Bragg".	147
4.14 Schéma de la méthode d'étude de la réponse impulsionnelle du système.	150
4.15 Schéma du dispositif expérimental pour déterminer la réponse impulsionnelle d'un objet test avec la photographie de ce dernier.	151
4.16 Photographies du dispositif expérimental pour déterminer la réponse impulsionnelle d'un objet test.	152
4.17 Mesures normalisées des ouvertures lumineuses tests acquises avec le photomultiplicateur.	152
4.18 Géométrie du dispositif expérimental pour la simulation de la puissance optique de l'objet test via la simulation de la réponse impulsionnelle.	153
4.19 Résultats des simulations de l'intensité optique I_{opt} , de la réponse impulsionnelle R_{imp} de la puissance optique P_{sim}	154
4.20 Comparaison de la puissance optique simulée P_{sim} avec la puissance optique mesurée P_{mes} pour un objet test comportant une ouverture lumineuse de largeur 1 mm.	154
4.21 Réponse impulsionnelle calculée numériquement pour l'expérience avec le faisceau de protons de 68 MeV.	156
4.22 Intensité lumineuse normalisée I_{opt} mesurée par le photomultiplicateur, et convolution de celle-ci par la réponse impulsionnelle du dispositif R_{imp} afin de restituer la puissance optique mesurée P_{opt}	156
5.1 Photographie de l'expérience mesurant le profil longitudinal d'un faisceau de protons de 68 MeV dans une cuve à eau via la lumière et le Bremsstrahlung émis par le milieu.	160
5.2 Schéma de l'expérience mesurant le profil longitudinal d'un faisceau de protons de 68 MeV dans une cuve à eau via la lumière émise par le milieu. Vue verticale du dispositif expérimental.	160
5.3 Schéma de l'expérience mesurant le profil longitudinal d'un faisceau de protons de 68 MeV dans une cuve à eau via le Bremsstrahlung émis par le milieu. Vue latérale du dispositif expérimental.	161
5.4 Spectres Bremsstrahlung mesurés par les détecteurs XPIPS et CdTe à différentes profondeurs de la cuve à eau. Le rendement en profondeur de l'intensité lumineuse mesurée et corrigée du quenching est également présenté pour localiser chaque tranche de milieu pour lequel un spectre Bremsstrahlung est mesuré.	164

5.5	Nombre total de rayons X de Bremsstrahlung (par unité d'intensité de faisceau) mesurés avec le détecteur silicium XPIPS à différentes profondeurs du milieu. Les points rouges correspondent aux mesures alors que la courbe bleue est issue de la simulation normalisée aux données de l'expérience (voir section 5.3.2). L'évolution des composantes principales du spectre Bremsstrahlung (QFEB et SEB) est également présentée. L'intensité lumineuse mesurée permet de localiser le pic de Bragg des protons de 68 MeV dans la cuve à eau.	165
5.6	Spectres Bremsstrahlung mesuré (bleu) et simulé (vert) à une profondeur de 0,3 cm dans l'eau. Les spectres simulés des contributions (QFEB, SEB et AB) du Bremsstrahlung sont également présentés (lignes pointillées orange).	166
5.7	Nombre de rayons X mesurés par XPIPS en fonction de différentes fenêtres en énergie de photons. Les points correspondent aux mesures alors que les lignes correspondent aux simulations.	168
5.8	Spectres Bremsstrahlung mesurés par XPIPS pour différentes profondeurs. Les spectres simulés (sélectionnés pour chacun des spectres expérimentaux par minimisation des moindres carrés) sont également présentés.	170
5.9	Spectres Bremsstrahlung mesurés par le détecteur CdTe pour différentes profondeurs. Les spectres simulés (sélectionnés pour chacun des spectres expérimentaux par minimisation des moindres carrés) sont également présentés.	171
5.10	Pouvoir d'arrêt de l'eau simulé par SRIM (ligne bleue) et estimé par le modèle analytique s'appuyant sur PSTAR pour XPIPS (points verts) et CdTe (points orange). La lumière corrigée du quenching est également présentée pour valider la position du pic de Bragg simulé avec SRIM avec la mesure de l'intensité lumineuse.	172
5.11	Schéma des configurations de milieux hétérogènes pour lesquelles le Bremsstrahlung a été simulé.	173
5.12	Rendement Bremsstrahlung simulé pour trois milieux disposant d'hétérogénéités : cavité d'air (cas n°1, bleu), cavité osseuse (cas n°2, vert), cavité d'air et cavité osseuse (cas n°3, orange).	174
5.13	Spectres Bremsstrahlung simulés pour différents milieux. Les spectres ont été obtenus pour une tranche de milieu de 0,5 cm d'épaisseur, située à 1 cm de profondeur dans l'eau correspondant à une énergie de faisceau de protons de 57 MeV.	176

LISTE DES TABLEAUX

1.1	Résumé des types d'interaction des ions avec le milieu [54].	18
1.2	Interprétations possibles des mécanismes radiobiologiques expliquant les courbes de survie cellulaire [5].	35
1.3	Plateformes d'irradiation hadroniques du GdR MI2B [153].	48
1.4	Conditions de référence pour l'étalonnage de faisceaux cliniques de protons [159].	52
2.1	Caractéristiques des faisceaux utilisés au cyclotron ARRONAX.	64
2.2	Caractéristiques techniques des films gafchromic EBT3 et HDv2 [160, 222].	68
2.3	Caractéristiques du cristal silicium de X-PIPS [224]	72
2.4	Émissions caractéristiques de rayons X des cibles et sources utilisées pour l'étalonnage en énergie du détecteur X-PIPS [226]	74
2.5	Paramètres de survie des cellules V79 irradiées avec des protons de 61 MeV et des rayons X de 200 kV [8].	82
2.6	Caractéristiques des différentes couches de matériaux modélisant le dispositif expérimental avec SRIM/TRIM	92
2.7	Paramètres d'entrée pour la simulation SRIM/TRIM du dispositif expérimental	92
2.8	Résultats des épaisseurs simulées et réelles des dégradateurs d'aluminium avec les facteurs de pondération associés. *Écart relatif le plus petit possible d'obtenir avec les épaisseurs de feuilles d'aluminium disponibles pour réaliser le stack.	96
2.9	Résultats des facteurs de pondération calculés numériquement avec python et ajustés par simulation GEANT4. Les temps d'irradiation sont calculés à partir de facteurs ajustés via GEANT4 pour délivrer une dose de 1 Gy avec un débit de dose de 1 Gy/min. 97	
2.10	Épaisseurs et facteurs de pondération pour le dispositif d'irradiation avec la roue. Les portions d'arc correspondant à chaque pic de Bragg élémentaire sont également mentionnées correspondant à un nombre d'ouvertures sur la roue.	100

3.1	Rendements du bremsstrahlung mesurés et simulés pour les particules alpha et les protons pour une cible de PMMA de 1000 μm d'épaisseur. *L'équation 3.26 permet d'obtenir le facteur de conversion en dose pour 1 nC et des dimensions de faisceaux de 5 mm^2	123
3.2	Énergie moyenne et largeur à mi-hauteur des spectres tracés en figure 3.14. Les données estimées sont déterminées avec une minimisation par moindres carrés entre le spectre mesuré et une base de données de spectre simulés avec différentes énergies de faisceau (binning de 0,1MeV).	126
4.1	Quelques caractéristiques comparatives des scintillateurs inorganiques et organiques [90].	129
4.2	Les différents types de relaxation d'un scintillateur plastique [274, 273].	131
4.3	Paramètres des modèles de <i>Birks</i> et <i>Chou et al.</i> obtenus avec des faisceaux de protons dans des scintillateurs plastiques.	135
4.4	Nombre de charges mesurées par la chambre d'ionisation et la cage de Faraday en fonction de l'intensité de faisceau d'ARRONAX. Pour chaque intensité de faisceau, les mesures sont répétées deux fois sur un temps d'intégration de 30 secondes.	139
4.5	Modélisation du dispositif expérimental dans TRIM/SRIM.	142
4.6	Comparaison des paramètres des modèles de <i>Birks</i> et <i>Chou et al.</i> obtenus dans ce travail avec les données de la littérature.	143
4.7	Comparaison des caractéristiques des rendements en profondeur simulés et mesurés. Les données publiées par <i>Torrisi et al.</i> obtenues avec des protons de 60 MeV dans un scintillateur plastique sont également indiquées.	145
4.8	Caractéristiques géométriques pour la simulation de la puissance optique pour un objet test.	153
5.1	Ordre de grandeur de l'atténuation des rayons X par 3 mm d'eau pour différentes énergies. Les données des coefficients d'atténuation massique sont tirés des travaux de <i>Hubbell et al</i> [294].	162
5.2	Incertitudes associées aux différents éléments des chaînes d'acquisition.	162
5.3	Énergie de faisceau estimée par le code analytique à partir des spectres Bremsstrahlung mesurés par XPIPS et CdTe à différentes profondeurs. L'énergie du faisceau simulée par SRIM [83] à différentes profondeurs est également mentionnée.	169
5.4	Pouvoir d'arrêt de l'eau estimé par le code analytique à partir des spectres Bremsstrahlung mesurés par XPIPS à différentes profondeurs.	169
5.5	Pouvoir d'arrêt de l'eau estimé par le code analytique à partir des spectres Bremsstrahlung mesurés par CdTe à différentes profondeurs.	169
5.6	Commentaires sur les variations du nombre de rayons du bremsstrahlung simulés en fonction de la nature chimique du milieu.	175
5.7	Caractéristiques des spectres de la figure 5.13 simulés avec XPIPS.	177
5.8	Caractéristiques des spectres de la figure 5.13 simulés avec CdTe.	177

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA : A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6) :394–424, November 2018.
- [2] Gaultier Defosse, Sandra Le Guyadier-Peyrou, Zoé Uhry, Pascale Grosclaude, Marc Colonna, Emmanuelle Dantony, and Patricia Delafosse. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Technical report, Institut National du Cancer, 2019.
- [3] Jayant S. Vaidya. Principles of cancer treatment by radiotherapy. *Surgery (Oxford)*, 39(4) :193–201, April 2021.
- [4] Arabinda Kumar Rath and Narayan Sahoo, editors. *Particle Radiotherapy*. Springer India, New Delhi, 2016.
- [5] Michael Joiner and Albert van der Kogel, editors. *Basic clinical radiobiology*. Hodder Arnold, London, 4th ed edition, 2009.
- [6] M Cunha, C Monini, E Testa, and M Beuve. NanOx, a new model to predict cell survival in the context of particle therapy. *Phys. Med. Biol.*, 62(4) :1248–1268, February 2017.
- [7] Manjit Dosanjh, Bleddyn Jones, Jörg Pawelke, Martin Pruschy, and Brita Singers Sørensen. Overview of research and therapy facilities for radiobiological experimental work in particle therapy. Report from the European Particle Therapy Network radiobiology group. *Radiotherapy and Oncology*, 128(1) :14–18, July 2018.
- [8] Charbel Koumeir, Viviana De Nadal, Roberto Cherubini, Michel Cherel, Eric Garrido, Sébastien Gouard, Arnaud Guertin, Ferid Haddad, Vincent Métivier, Nathalie Michel, Freddy Poirier, Noel Servagent, Thomas Sounalet, and Nicolas Varmenot. THE RADIOBIOLOGICAL PLATFORM AT ARRONAX. *Radiat Prot Dosimetry*, 183(1-2) :270–273, May 2019.
- [9] Ferid Haddad, Ludovic Ferrer, Arnaud Guertin, Thomas Carlier, Nathalie Michel, Jacques Barbet, and Jean-François Chatal. ARRONAX, a high-energy and high-intensity cyclotron for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35(7) :1377–1387, July 2008.
- [10] C. Mascaux. La cancérogenèse. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 8(5) :319–324, September 2016.

- [11] Maurice Tubiana. Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes Rendus Biologies*, 331(2) :114–125, February 2008.
- [12] I Berenblum and P Shubik. A New, Quantitative, Approach to the Study of the Stages of Chemical Carcinogenesis in the Mouse’s Skin. *Br J Cancer*, 1(4) :383–391, December 1947.
- [13] Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg. The Hallmarks of Cancer. *Cell*, 100(1) :57–70, January 2000. Publisher : Elsevier.
- [14] Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg. Hallmarks of Cancer : The Next Generation. *Cell*, 144(5) :646–674, March 2011. Publisher : Elsevier.
- [15] M. Tubiana. La prévention du cancer et la relation dose–effet : l’effet cancérogène des rayonnements ionisants. *Cancer/Radiothérapie*, 13(4) :238–258, July 2009.
- [16] Audrey Bellesoeur, Luc Cabel, Emilie Hutt, and Malik Moustarhfir. *Cancérologie : Onco-radiothérapie, Onco-pédiatrie*. IKB. Vernazobres-grego edition, 2020.
- [17] Pocharapong Jenjitrant and Karim A. Touijer. Role of surgery in oligometastatic prostate cancer. *Prostate International*, 7(4) :125–130, December 2019.
- [18] Cecile Le Péchoux, Olaf Mercier, Deborah Belemsagha, Ryan Bouaita, Benjamin Besse, and Elie Fadel. Role of adjuvant radiotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cancer Supplements*, 11(2) :123–130, September 2013.
- [19] Consuelo Buttigliero, Simona Allis, Marcello Tucci, Clizia Zichi, Gianmarco Leone, Rosario Francesco Di Stefano, Maria Grazia Ruo Redda, Umberto Ricardi, Giorgio Vittorio Scagliotti, Massimo Di Maio, and Andrea Riccardo Filippi. Role of radiotherapy in improving activity of immune-modulating drugs in advanced renal cancer : Biological rationale and clinical evidences. *Cancer Treatment Reviews*, 69 :215–223, September 2018.
- [20] Krzysztof Adamowicz, Małgorzata Marczevska, and Jacek Jassem. Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 35(5) :409–416, August 2009.
- [21] S.I. Kim and J.-W. Kim. Role of surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *ESMO Open*, 6(3) :100149, June 2021.
- [22] Zaheer Ahmed, Kevin Kennedy, and Janakiraman Subramanian. The role for chemotherapy in 80 years and older patients with metastatic non-small cell lung cancer : A National cancer database analysis. *Lung Cancer*, 154 :62–68, April 2021.
- [23] J.-P. Berthet, M. Alifano, and P. Van Schil. Cancers bronchiques localement avancés : le rôle du chirurgien. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 12(2) :2S111–2S116, October 2020.
- [24] S.G. Brouwer de Koning, A.W.M.A. Schaeffers, W. Schats, M.W.M. van den Brekel, T.J.M. Ruers, and M.B. Karakullukcu. Assessment of the deep resection margin during oral cancer surgery : A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology*, page S0748798321004212, April 2021.
- [25] J.W. van den Berg, J.D. Luketich, and E. Cheong. Oesophagectomy : The expanding role of minimally invasive surgery in oesophageal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 36-37 :75–80, October 2018.
- [26] Caroline Himbert, Nicole Klossner, Adriana M. Coletta, Christopher A. Barnes, Joachim Wiskekmann, Paul C. LaStayo, Thomas K. Varghese Jr., and Cornelia M. Ulrich. Exercise and lung cancer surgery : A systematic review of randomized-controlled trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 156 :103086, December 2020.

-
- [27] Aya Tanaka, Kay Uehara, Toshisada Aiba, Atsushi Ogura, Toshiki Mukai, Yukihiro Yokoyama, Tomoki Ebata, Yasuhiro Kodera, and Masato Nagino. The role of surgery for locally recurrent and second recurrent rectal cancer with metastatic disease. *Surgical Oncology*, 35 :328–335, December 2020.
- [28] C.A. Harrison, R.M. Parks, and K.L. Cheung. The impact of breast cancer surgery on functional status in older women – A systematic review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology*, page S0748798321004157, April 2021.
- [29] Abdul R Hakeem, Michail Papoulas, and Krishna V Menon. The role of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for advanced gallbladder cancer – A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology*, 45(2) :83–91, February 2019.
- [30] Amir Parray, Vikas Gupta, Vikram A. Chaudhari, Shailesh V. Shrikhande, and Manish S. Bhandare. Role of intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *Surgery in Practice and Science*, 4 :100025, March 2021.
- [31] Anouk K.M. Claessens, Khava I.E. Ibragimova, Sandra M.E. Geurts, Monique E.M.M. Bos, Frans L.G. Erdkamp, and Vivianne C.G. Tjan-Heijnen. The role of chemotherapy in treatment of advanced breast cancer : an overview for clinical practice. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 153 :102988, September 2020.
- [32] Susana Roselló, Federica Papaccio, Desamparados Roda, Noelia Tarazona, and Andrés Cervantes. The role of chemotherapy in localized and locally advanced rectal cancer : A systematic revision. *Cancer Treatment Reviews*, 63 :156–171, February 2018.
- [33] Meng Michelle Xu, Yang Pu, Yuan Zhang, and Yang-Xin Fu. The Role of Adaptive Immunity in the Efficacy of Targeted Cancer Therapies. *Trends in Immunology*, 37(2) :141–153, February 2016.
- [34] Taylor B. Turner, Donald J. Buchsbaum, J. Michael Straughn, Troy D. Randall, and Rebecca C. Arend. Ovarian cancer and the immune system — The role of targeted therapies. *Gynecologic Oncology*, 142(2) :349–356, August 2016.
- [35] Wanyi Tai, Rubi Mahato, and Kun Cheng. The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 146(3) :264–275, September 2010.
- [36] Wanxiao Sun, Yaxin Deng, Meihui Zhao, Ying Jiang, Jingxin Gou, Yanjiao Wang, Tian Yin, Yu Zhang, Haibing He, and Xing Tang. Targeting therapy for prostate cancer by pharmaceutical and clinical pharmaceutical strategies. *Journal of Controlled Release*, 333 :41–64, May 2021.
- [37] Yuji Miura and Shigeo Horie. The role of hormone therapy and chemotherapy in oligometastatic prostate cancer. *ESMO Open*, 4 :e000471, 2019.
- [38] Logan P. Rhea, Sebastian Mendez-Marti, Davis Kim, and Jeanny B. Aragon-Ching. Role of immunotherapy in bladder cancer. *Cancer Treatment and Research Communications*, 26 :100296, 2021.
- [39] Stephanie L. Goff and David N. Danforth. The Role of Immune Cells in Breast Tissue and Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 21(1) :e63–e73, February 2021.
- [40] Umberto Ricardi, Serena Badellino, and Andrea Riccardo Filippi. Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer : History and updated role. *Lung Cancer*, 90(3) :388–396, December 2015.
- [41] Murat Beyzadeoglu, Gokhan Ozyigit, and Cuneyt Ebruli. Radiobiology. In *Basic Radiation Oncology*, pages 71–144. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2010.
-

- [42] Daniel Heylmann, Viviane Ponath, Thomas Kindler, and Bernd Kaina. Comparison of DNA repair and radiosensitivity of different blood cell populations. *Sci Rep*, 11(1) :2478, December 2021.
- [43] D. Słonina, M. Klimek, T. Szpytma, and A. Gasinka. Comparison of the radiosensitivity of normal-tissue cells with normal-tissue reactions after radiotherapy. *International Journal of Radiation Biology*, 76(9) :1255–1264, January 2000.
- [44] Juanita Crook, Marina Marbán, and Deidre Batchelar. HDR Prostate Brachytherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 30(1) :49–60, January 2020.
- [45] Peter Hass and Konrad Mohnike. Extending the Frontiers Beyond Thermal Ablation by Radiofrequency Ablation : SBRT, Brachytherapy, SIRT (Radioembolization). *Viszeralmedizin*, 30(4) :3–3, 2014.
- [46] Leila Tchelebi and Navesh K. Sharma. Selective Internal Radiation Therapy in the Multidisciplinary Management of Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. *Seminars in Nuclear Medicine*, 49(3) :182–188, May 2019.
- [47] Rafael F. Nunes, Roberta M. F. Zuppani, Artur M. Coutinho, Felipe G. Barbosa, Marcelo T. Sapienza, Jose Flavio G. Marin, and Carlos A. Buchpiguel. General Concepts in Theranostics. *PET Clinics*, 16(3) :313–326, July 2021.
- [48] Serena Gianfaldoni, Roberto Gianfaldoni, Uwe Wollina, Jacopo Lotti, Georgi Tchernev, and Torello Lotti. An Overview on Radiotherapy : From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open Access Maced J Med Sci*, 5(4) :521–525, July 2017.
- [49] T. Landberg, J. Chavaudra, J. Dobbs, G. Hanks, K.-A. Johansson, T. Möller, and J. Purdy. Report 50. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, os26(1) :NP–NP, September 1993.
- [50] A. Allisy, W. A. Jennings, A. M. Kellerer, J. W. Müller, H. H. Rossi, and S. M. Seltzer. Report 60. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, os31(1) :NP–NP, December 1998.
- [51] Report 83. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, 10(1) :NP–NP, April 2010.
- [52] G. Noël and D. Antoni. Protonthérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 20(6-7) :508–512, October 2016.
- [53] L. Feuvret, V. Calugaru, and R. Ferrand. Hadronthérapie : quelle place et quelles perspectives en 2015? *Cancer/Radiothérapie*, 19(6-7) :519–525, October 2015.
- [54] Wayne D Newhauser and Rui Zhang. The physics of proton therapy. *Phys. Med. Biol.*, 60(8) :R155–R209, April 2015.
- [55] Ernest Rutherford. LXXIX. The scattering of α and β particles by matter and the structure of the atom. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 21(125) :669–688, May 1911. Publisher : Taylor & Francis _eprint : <https://doi.org/10.1080/14786440508637080>.
- [56] H. Gegier, Ernest Marsden, and Ernest Rutherford. On a diffuse reflection of the α -particles. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 82(557) :495–500, July 1909. Publisher : Royal Society.
- [57] Robert R. Wilson. Radiological Use of Fast Protons. *Radiology*, 47(5) :487–491, November 1946. Publisher : Radiological Society of North America.

-
- [58] J. H. Lawrence, C. A. Tobias, J. L. Born, R. K. McCOMBS, J. E. Roberts, H. O. Anger, B. V. Low-Beer, and C. B. Huggins. Pituitary irradiation with high-energy proton beams : a preliminary report. *Cancer Res*, 18(2) :121–134, February 1958.
- [59] R. N. Kjellberg, A. M. Koehler, W. M. Preston, and W. H. Sweet. Stereotaxic instrument for use with the Bragg peak of a proton beam. *Confin Neurol*, 22 :183–189, 1962.
- [60] R. N. Kjellberg, W. H. Sweet, W. M. Preston, and A. M. Koehler. The Bragg peak of a proton beam in intracranial therapy of tumors. *Trans Am Neurol Assoc*, 87 :216–218, 1962.
- [61] William T Chu. Overview of Light-Ion Beam Therapy. page 21, 2006.
- [62] Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG).
- [63] Le Centre de protonthérapie de l’Institut Curie : une histoire singulière | Institut Curie.
- [64] Institut Méditerranéen de Protonthérapie. Le Centre Antoine Lacassagne célèbre 30 ans de protonthérapie niçoise – INSTITUT MÉDITERRANÉEN DE PROTONTHÉRAPIE.
- [65] R. Dendale, J. Thariat, J. Doyen, J. Balosso, D. Stefan, S. Bolle, L. Feuvret, P. Poortmans, J.-M. Hannoun-Lévi, P.-Y. Bondiau, M. Micaud, C. Alapetite, V. Calugaru, J.-L. Habrand, and M.-A. Mahé. État des lieux de la protonthérapie en France en 2019. *Cancer/Radiothérapie*, 23(6-7) :617–624, October 2019.
- [66] A. Laprie, Y. Hu, C. Alapetite, C. Carrie, J.-L. Habrand, S. Bolle, P.-Y. Bondiau, A. Ducassou, A. Huchet, A.-I. Bertozzi, Y. Perel, É. Moyal, and J. Balosso. Paediatric brain tumours : A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. *Cancer/Radiothérapie*, 19(8) :775–789, December 2015.
- [67] J.-L. Habrand, S. Bolle, J. Datchary, C. Alapetite, S. Petras, S. Helfre, L. Feuvret, V. Calugaru, L. De Marzi, A. Bouyon-Monteau, R. Dendale, C. Kalifa, J. Grill, and F. Doz. La protonthérapie en radiothérapie pédiatrique. *Cancer/Radiothérapie*, 13(6-7) :550–555, October 2009.
- [68] J. Thariat, J. Hérault, A. Beddok, L. Feuvret, D. Dauvergne, M. Gérard, J. Balosso, G. Noël, and S. Valable. Imaging issues specific to hadrontherapy (proton, carbon, helium therapy and other charged particles) for radiotherapy planning, setup, dose monitoring and tissue response assessment. *Cancer/Radiothérapie*, 24(5) :429–436, August 2020.
- [69] E. Bayart, D. Azria, J. Balosso, M. Benderitter, E. Cohen-Jonathan Moyal, G. Delpon, E. Deutsch, M. Dutreix, T. Lacornerie, P.H. Romeo, V. Marchesi, and P. Maingon. Radio-TransNet, le réseau national de radiothérapie oncologique préclinique. *Cancer/Radiothérapie*, 23(6-7) :609–616, October 2019.
- [70] Barbara Knäusl, Hermann Fuchs, Karin Dieckmann, and Dietmar Georg. Can particle beam therapy be improved using helium ions ? – a planning study focusing on pediatric patients. *Acta Oncologica*, 55(6) :751–759, June 2016.
- [71] Harald Paganetti and Drosoula Giantsoudi. Relative Biological Effectiveness Uncertainties and Implications for Beam Arrangements and Dose Constraints in Proton Therapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 28(3) :256–263, July 2018.
- [72] Armin Lühr, Cläre von Neubeck, Jörg Pawelke, Annekatrin Seidlitz, Claudia Peitzsch, Søren M. Bentzen, Thomas Bortfeld, Jürgen Debus, Eric Deutsch, Johannes A. Langendijk, Jay S. Loeffler, Radhe Mohan, Michael Scholz, Brita S. Sørensen, Damien C. Weber, Michael Baumann, and Mechthild Krause. “Radiobiology of Proton Therapy” : Results of an international expert workshop. *Radiotherapy and Oncology*, 128(1) :56–67, July 2018.
- [73] Melvyn Folkard, Boris Vojnovic, Kevin M Prise, and Barry D Michael. The application of charged-particle microbeams in radiobiology. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 188(1-4) :49–54, April 2002.
-

- [74] J. Krimmer, D. Dauvergne, J.M. Létang, and É. Testa. Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy : A review. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 878 :58–73, January 2018.
- [75] Katia Parodi and Jerimy C. Polf. In vivo range verification in particle therapy. *Med. Phys.*, 45(11), November 2018.
- [76] Harald Paganetti. *Proton Therapy Physics*. Seires in Medical Physics and Biomedical Engineering. Taylor & Francis Group, crc press edition, 2011.
- [77] Walter Tinganelli and Marco Durante. Carbon Ion Radiobiology. *Cancers*, 12(10) :3022, October 2020.
- [78] Xiaodong Jin, Xiaogang Zheng, Feifei Li, Bingtao Liu, Hongbin Li, Ryoichi Hirayama, Ping Li, Xiongxiang Liu, Guosheng Shen, and Qiang Li. Fragmentation level determines mitochondrial damage response and subsequently the fate of cancer cells exposed to carbon ions. *Radiotherapy and Oncology*, 129(1) :75–83, October 2018.
- [79] Dong-Hai Zhang, Chen-Wei Gou, Jun-Sheng Li, Wei Li, Guo-Feng Wu, Dong Yao, and S. Kodaira. Fragmentation of 400AMeV carbon ions on Cu target. *Radiation Measurements*, 126 :106125, July 2019.
- [80] Niels Bohr. LX. On the decrease of velocity of swiftly moving electrified particles in passing through matter. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 30(178) :581–612, October 1915. Publisher : Taylor & Francis _eprint : <https://doi.org/10.1080/14786441008635432>.
- [81] H. Bethe. Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. *Annalen der Physik*, 397(3) :325–400, 1930. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/andp.19303970303>.
- [82] F. Bloch. Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie. *Annalen der Physik*, 408(3) :285–320, 1933. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/andp.19334080303>.
- [83] James F. Ziegler, M.D. Ziegler, and J.P. Biersack. SRIM – The stopping and range of ions in matter (2010). *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 268(11-12) :1818–1823, June 2010.
- [84] M.J. Berger, J.S. Coursey, M.A. Zucker, J. Chang, S.M. Seltzer, and S.M. Bergstrom. Stopping-Power & Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions. *NIST Standard Reference Database 124*, July 2017.
- [85] International Commission on Radiation Units and Measurements, editor. *Stopping powers and ranges for protons and alpha particles*. Number 49 in ICRU report. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1993.
- [86] J. F. Ziegler. The calculation of low energy He ion stopping powers. *Nuclear Instruments and Methods*, 149(1) :129–135, February 1978.
- [87] S. Ourabah, M. Chekirine, R. Khelifi, and B. Bouzid. Effective charge parameter for 7Li, 12C and 16O ions in aluminum, silver, gold, polypropylene and polycarbonate foils. *Radiation Physics and Chemistry*, 182 :109352, May 2021.
- [88] W. H. Bragg and R. Kleeman. XXXIX. On the α particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 10(57) :318–340, September 1905. Publisher : Taylor & Francis _eprint : <https://doi.org/10.1080/14786440509463378>.

-
- [89] Pierluigi Piersimoni, Adele Rimoldi, Cristina Riccardi, Michele Pirola, Silvia Molinelli, and Mario Ciocca. Optimization of a general-purpose, actively scanned proton beamline for ocular treatments : Geant4 simulations. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 16(2) :261–278, March 2015.
- [90] Glenn F. Knoll. *Radiation detection and measurement*. John Wiley, Hoboken, N.J, 4th ed edition, 2010.
- [91] L. I. Schiff. Energy-Angle Distribution of Thin Target Bremsstrahlung. *Phys. Rev.*, 83(2) :252–253, July 1951.
- [92] H. W. Koch and J. W. Motz. Bremsstrahlung Cross-Section Formulas and Related Data. *Rev. Mod. Phys.*, 31(4) :920–955, October 1959.
- [93] Lucien Pages, Evelyne Bertel, Henri Joffre, and Laodamas Sklavenitis. Energy loss, range, and bremsstrahlung yield for 10-keV to 100-MeV electrons in various elements and chemical compounds. *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 4 :1–27, March 1972.
- [94] E. Pedroni, D. Meer, C. Bula, S. Safai, and S. Zenklusen. Pencil beam characteristics of the next-generation proton scanning gantry of PSI : design issues and initial commissioning results. *Eur. Phys. J. Plus*, 126(7) :66, July 2011.
- [95] B Bauvir, M Gérard, B Marchand, D Prieels, and R Sépulchre. IBA Proton Pencil Beam Scanning : an Innovative Solution for Cancer Treatment. page 3, 2000.
- [96] Steven J. Frank, Pierre Blanchard, J. Jack Lee, Erich M. Sturgis, Merrill S. Kies, Mitchell Mach-tay, Bhadrasain Vikram, Adam S. Garden, David I. Rosenthal, G. Brandon Gunn, C. David Fuller, Katherine Hutcheson, Stephen Lai, Paul M. Busse, Nancy Y. Lee, Alexander Lin, and Robert L. Foote. Comparing Intensity-Modulated Proton Therapy With Intensity-Modulated Photon Therapy for Oropharyngeal Cancer : The Journey From Clinical Trial Concept to Activation. *Seminars in Radiation Oncology*, 28(2) :108–113, April 2018.
- [97] Luca Cozzi, Antonella Fogliata, Antony Lomax, and Alessandra Bolsi. A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiotherapy and Oncology*, 61(3) :287–297, December 2001.
- [98] Agustinus J. A. J. van de Schoot, Peter de Boer, Koen F. Crama, Jorrit Visser, Lukas J. A. Stalpers, Coen R. N. Rasch, and Arjan Bel. Dosimetric advantages of proton therapy compared with photon therapy using an adaptive strategy in cervical cancer. *Acta Oncologica*, 55(7) :892–899, July 2016.
- [99] Brian C. Baumann, Nandita Mitra, Joanna G. Harton, Ying Xiao, Andrzej P. Wojcieszynski, Peter E. Gabriel, Haoyu Zhong, Huaizhi Geng, Abigail Doucette, Jenny Wei, Peter J. O’Dwyer, Justin E. Bekelman, and James M. Metz. Comparative Effectiveness of Proton vs Photon Therapy as Part of Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cancer. *JAMA Oncol*, 6(2) :237, February 2020.
- [100] P. Jalade. *Mesures et modelisation des effets radiobiologiques des ions legers sur des cellules tumorales humaines : application a l’hadrontherapie*. PhD thesis, Université Claude Bernard Lyon I, 2005.
- [101] Jean-Pierre Pouget and Stephen J. Mather. General aspects of the cellular response to low- and high-LET radiation. *Eur J Nucl Med*, 28(4) :541–561, April 2001.
- [102] G Kraft. Tumor Therapy with Heavy Charged Particles. (45) :72, 2000.
-

- [103] Dieter Schardt, Thilo Elsässer, and Daniela Schulz-Ertner. Heavy-ion tumor therapy : Physical and radiobiological benefits. *Rev. Mod. Phys.*, 82(1) :383–425, February 2010.
- [104] Harald Paganetti and Michael Goitein. Radiobiological significance of beamline dependent proton energy distributions in a spread-out Bragg peak. *Med. Phys.*, 27(5) :1119–1126, May 2000.
- [105] Giulia Giovannini, Till Böhlen, Gonzalo Cabal, Julia Bauer, Thomas Tessonier, Kathrin Frey, Jürgen Debus, Andrea Mairani, and Katia Parodi. Variable RBE in proton therapy : comparison of different model predictions and their influence on clinical-like scenarios. *Radiat Oncol*, 11(1) :68, December 2016.
- [106] Vladimir Anferov and Indra J. Das. Biological Dose Estimation Model for Proton Beam Therapy. *IJMPCERO*, 04(02) :149–161, 2015.
- [107] Harald Paganetti. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol*, 59(22) :R419–472, November 2014.
- [108] M. Krämer and M. Scholz. Treatment planning for heavy-ion radiotherapy : calculation and optimization of biologically effective dose. *Phys. Med. Biol.*, 45(11) :3319–3330, October 2000. Publisher : IOP Publishing.
- [109] Thilo Elsässer, Michael Krämer, and Michael Scholz. Accuracy of the Local Effect Model for the Prediction of Biologic Effects of Carbon Ion Beams In Vitro and In Vivo. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 71(3) :866–872, July 2008. Publisher : Elsevier.
- [110] M Suzuki, Y Kase, T Nakano, T Kanai, and K Ando. Residual chromatin breaks as biodosimetry for cell killing by carbon ions. *Advances in Space Research*, 22(12) :1663–1671, January 1998.
- [111] E. A. Blakely, C. A. Tobias, T. C. Yang, K. C. Smith, and J. T. Lyman. Inactivation of human kidney cells by high-energy monoenergetic heavy-ion beams. *Radiat Res*, 80(1) :122–160, October 1979.
- [112] John David Jackson. *Classical Electrodynamics*. Third Edition. John Wiley & Sons, inc, 1998.
- [113] Alejandro Carabe, Samuel España, Clemens Grassberger, and Harald Paganetti. Clinical consequences of relative biological effectiveness variations in proton radiotherapy of the prostate, brain and liver. *Phys. Med. Biol.*, 58(7) :2103–2117, April 2013.
- [114] Robert D. Stewart, David J. Carlson, Michael P. Butkus, Roland Hawkins, Thomas Friedrich, and Michael Scholz. A comparison of mechanism-inspired models for particle relative biological effectiveness (RBE). *Med. Phys.*, 45(11), November 2018.
- [115] Stephen Joseph McMahon. The linear quadratic model : usage, interpretation and challenges. *Phys. Med. Biol.*, 64(1) :01TR01, December 2018.
- [116] Oscar Gabriel Garzon and Maria Cristina Plazas. Evolution of physico-mathematical models in radiobiology and their application in ionizing radiation therapies. *TECCIENCIA*, 9(17) :17–26, October 2014.
- [117] Larry Bodgi, Aurélien Canet, Laurent Pujo-Menjouet, Annick Lesne, Jean-Marc Victor, and Nicolas Foray. Mathematical models of radiation action on living cells : From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review. *Journal of Theoretical Biology*, 394 :93–101, April 2016.
- [118] Stephen J McMahon and Kevin M Prise. Mechanistic Modelling of Radiation Responses. *Cancers*, 11(2) :205, February 2019.

-
- [119] J J Wilkens and U Oelfke. A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. *Phys. Med. Biol.*, 49(13) :2811–2825, July 2004.
- [120] C. M. van Leeuwen, A. L. Oei, J. Crezee, A. Bel, N. A. P. Franken, L. J. A. Stalpers, and H. P. Kok. The alfa and beta of tumours : a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol*, 13(1) :96, December 2018.
- [121] Ramin Abolfath, Christopher R. Peeler, Mark Newpower, Lawrence Bronk, David Grosshans, and Radhe Mohan. A model for relative biological effectiveness of therapeutic proton beams based on a global fit of cell survival data. *Sci Rep*, 7(1) :8340, December 2017.
- [122] B. Jones. Clinical radiobiology of proton therapy : modeling of RBE. *Acta Oncologica*, 56(11) :1374–1378, November 2017.
- [123] Nobuyuki Kanematsu, Taku Inaniwa, Shunsuke Yonai, and Hideyuki Mizuno. Technical Note : Reconstruction of physical and biological dose distributions of carbon-ion beam through deconvolution of longitudinal dosimeter responses. *Med. Phys.*, 46(3) :1478–1482, March 2019.
- [124] M Cunha. *Multiscale modeling for radiation protection and cancer treatment : From nanodosimetry to cell response*. PhD thesis, Université Claude Bernard Lyon I, 2016.
- [125] J. J. Butts and R. Katz. Theory of RBE for heavy ion bombardment of dry enzymes and viruses. *Radiat Res*, 30(4) :855–871, April 1967.
- [126] M. Scholz and G. Kraft. Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles. *Adv Space Res*, 18(1-2) :5–14, 1996.
- [127] Thilo Elsässer and Michael Scholz. Cluster effects within the local effect model. *Radiat Res*, 167(3) :319–329, March 2007.
- [128] M. Krämer, E. Scifoni, C. Wälzlein, and M. Durante. Ion beams in radiotherapy - from tracks to treatment planning. *J. Phys. : Conf. Ser.*, 373 :012017, July 2012. Publisher : IOP Publishing.
- [129] M. Beuve, A. Colliaux, D. Dabli, D. Dauvergne, B. Gervais, G. Montarou, and E. Testa. Statistical effects of dose deposition in track-structure modelling of radiobiology efficiency. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 267(6) :983–988, March 2009.
- [130] Micaela Cunha, Etienne Testa, Olga V. Komova, Elena A. Nasonova, Larisa A. Mel'nikova, Nina L. Shmakova, and Michaël Beuve. Modeling cell response to low doses of photon irradiation : Part 2—application to radiation-induced chromosomal aberrations in human carcinoma cells. *Radiat Environ Biophys*, 55(1) :31–40, March 2016.
- [131] R. B. Hawkins. A statistical theory of cell killing by radiation of varying linear energy transfer. *Radiat Res*, 140(3) :366–374, December 1994.
- [132] Roland B. Hawkins. A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-Poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET. *Radiat Res*, 160(1) :61–69, July 2003.
- [133] Cornelius A. Tobias. The Repair-Misrepair Model in Radiobiology : Comparison to Other Models. *Radiation Research*, 104(2) :S77–S95, 1985. Publisher : Radiation Research Society.
- [134] S. B. Curtis. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation—a unified repair model. *Radiat Res*, 106(2) :252–270, May 1986.
- [135] Taku Inaniwa, Takuji Furukawa, Yuki Kase, Naruhiro Matsufuji, Toshiyuki Toshito, Yoshitaka Matsumoto, Yoshiya Furusawa, and Koji Noda. Treatment planning for a scanned carbon beam with a modified microdosimetric kinetic model. *Phys Med Biol*, 55(22) :6721–6737, November 2010.
-

- [136] Roland B. Hawkins and Taku Inaniwa. A microdosimetric-kinetic model for cell killing by protracted continuous irradiation including dependence on LET I : repair in cultured mammalian cells. *Radiat Res*, 180(6) :584–594, December 2013.
- [137] Yuki Kase, Tatsuaki Kanai, Yoshitaka Matsumoto, Yoshiya Furusawa, Hiroyuki Okamoto, Toru Asaba, Makoto Sakama, and Hiroshi Shinoda. Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams. *Radiat Res*, 166(4) :629–638, October 2006.
- [138] Yuki Kase, Tatsuaki Kanai, Naruhiro Matsufuji, Yoshiya Furusawa, Thilo Elsässer, and Michael Scholz. Biophysical calculation of cell survival probabilities using amorphous track structure models for heavy-ion irradiation. *Phys Med Biol*, 53(1) :37–59, January 2008.
- [139] Taku Inaniwa, Nobuyuki Kanematsu, Naruhiro Matsufuji, Tatsuaki Kanai, Toshiyuki Shirai, Koji Noda, Hiroshi Tsuji, Tadashi Kamada, and Hirohiko Tsujii. Reformulation of a clinical-dose system for carbon-ion radiotherapy treatment planning at the National Institute of Radiological Sciences, Japan. *Phys Med Biol*, 60(8) :3271–3286, April 2015.
- [140] M. Beuve. Formalization and theoretical analysis of the Local Effect Model. *Radiat Res*, 172(3) :394–402, September 2009.
- [141] G. Russo, A. Attili, F. Bourhaleb, F. Marchetto, C. Peroni, E. Schmitt, and D. Bertrand. Analysis of the reliability of the local effect model for the use in carbon ion treatment planning systems. *Radiat Prot Dosimetry*, 143(2-4) :497–502, February 2011.
- [142] Thilo Elsässer, Wilma K. Weyrather, Thomas Friedrich, Marco Durante, Gheorghe Iancu, Michael Krämer, Gabriele Kragl, Stephan Brons, Marcus Winter, Klaus-Josef Weber, and Michael Scholz. Quantification of the relative biological effectiveness for ion beam radiotherapy : direct experimental comparison of proton and carbon ion beams and a novel approach for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78(4) :1177–1183, November 2010.
- [143] Thomas Friedrich, Uwe Scholz, Thilo Elsässer, Marco Durante, and Michael Scholz. Calculation of the biological effects of ion beams based on the microscopic spatial damage distribution pattern. *Int J Radiat Biol*, 88(1-2) :103–107, January 2012.
- [144] Thomas Friedrich, Uwe Scholz, Thilo Elsässer, Marco Durante, and Michael Scholz. Systematic analysis of RBE and related quantities using a database of cell survival experiments with ion beam irradiation. *J Radiat Res*, 54(3) :494–514, May 2013.
- [145] Micaela Cunha, Etienne Testa, Olga V. Komova, Elena A. Nasonova, Larisa A. Mel'nikova, Nina L. Shmakova, and Michaël Beuve. Modeling cell response to low doses of photon irradiation—Part 1 : on the origin of fluctuations. *Radiat Environ Biophys*, 55(1) :19–30, March 2016.
- [146] B. Grosswendt. Recent advances of nanodosimetry. *Radiat Prot Dosimetry*, 110(1-4) :789–799, 2004.
- [147] G. Garty, R. Schulte, S. Shchemelinin, C. Leloup, G. Assaf, A. Breskin, R. Chechik, V. Bashkirov, J. Milligan, and B. Grosswendt. A nanodosimetric model of radiation-induced clustered DNA damage yields. *Phys Med Biol*, 55(3) :761–781, February 2010.
- [148] Marcel Toulemonde, Eugene Surdutovich, and Andrey V. Solov'yov. Temperature and pressure spikes in ion-beam cancer therapy. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 80(3 Pt 1) :031913, September 2009.
- [149] J. L. Ravanat, T. Douki, and J. Cadet. Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. *J Photochem Photobiol B*, 63(1-3) :88–102, October 2001.

-
- [150] Formation of Reactive Free Radicals in an Aqueous Environment. In Clemens von Sonntag, editor, *Free-Radical-Induced DNA Damage and Its Repair : A Chemical Perspective*, pages 7–46. Springer, Berlin, Heidelberg, 2006.
- [151] Caterina Monini, Micaela Cunha, Etienne Testa, and Michal Beuve. Study of the Influence of NanOx Parameters. *Cancers*, 10(4) :87, March 2018.
- [152] Caterina Monini, Gersende Alphonse, Claire Rodriguez-Lafrasse, Étienne Testa, and Michaël Beuve. Comparison of biophysical models with experimental data for three cell lines in response to irradiation with monoenergetic ions. *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 12 :17–21, October 2019.
- [153] GdR MI2B. Irradiateurs hadroniques, 2021.
- [154] P. Barberet, J. Jouve, S. Sorieul, P. Alfaut, and L. Mathieu. AIFIRA : a light ion beam facility for ion beam analysis and irradiation. *Eur. Phys. J. Plus*, 136(1) :67, January 2021.
- [155] Julie Constanzo, Marie Vanstalle, Christian Finck, David Brasse, and Marc Rousseau. Dosimetry and characterization of a 25-MeV proton beam line for preclinical radiobiology research. *Med. Phys.*, 46(5) :2356–2362, May 2019.
- [156] J. Constanzo, M. Fallavier, G. Alphonse, C. Bernard, P. Battiston-Montagne, C. Rodriguez-Lafrasse, D. Dauvergne, and M. Beuve. Radiograaff, a proton irradiation facility for radiobiological studies at a 4MV Van de Graaff accelerator. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 334 :52–58, September 2014.
- [157] Gudrun Alm Carlsson and Carl A. Carlsson. Quantities and concepts used in radiation dosimetry. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 33(11) :953–965, November 1982.
- [158] A.M. Kellerer and H.H. Rossi. A Generalized Definition of Dosimetric Quantities. *International Journal of Radiation Biology*, 57(4) :859–864, January 1990.
- [159] IAEA. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy, 2000. Publisher : IAEA.
- [160] A. Basset, C. Koumeir, S. Chiavassa, G. Delpon, C. Le Deroff, A.-M. Frelin, A. Guertin, F. Haddad, V. Métivier, N. Michel, F. Poirier, N. Servagent, and N. Varmenot. Investigation of energy dependence for EBT3 response to irradiation with alpha beams. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 454 :56–60, September 2019.
- [161] J. L. Robar and B. G. Clark. The use of radiographic film for linear accelerator stereotactic radiosurgical dosimetry. *Med Phys*, 26(10) :2144–2150, October 1999.
- [162] Stefano Di Capua, Francesco D’Errico, Emmanuel Egger, Laura Guidoni, Anna Maria Luciani, Antonella Rosi, and Vincenza Viti. Dose distribution of proton beams with NMR measurements of fricke-agarose gels. *Magnetic Resonance Imaging*, 15(4) :489–495, January 1997.
- [163] N. V. Klassen, K. R. Shortt, J. Seuntjens, and C. K. Ross. Fricke dosimetry : the difference between $G(\text{Fe}^{3+})$ for ^{60}Co gamma-rays and high-energy x-rays. *Phys. Med. Biol.*, 44(7) :1609–1624, January 1999. Publisher : IOP Publishing.
- [164] J. Colnot, C. Huet, R. Gschwind, and I. Clairand. Characterisation of two new radiochromic gel dosimeters TruView™ and ClearView™ in combination with the vista™ optical CT scanner : A feasibility study. *Phys Med*, 52 :154–164, August 2018.
- [165] Katia Parodi. On- and off-line monitoring of ion beam treatment. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 809 :113–119, February 2016.
-

- [166] R. S. Augusto, T. M. Mendonca, F. Wenander, L. Penescu, R. Orecchia, K. Parodi, A. Ferrari, and T. Stora. New developments of ^{11}C post-accelerated beams for hadron therapy and imaging. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 376 :374–378, June 2016.
- [167] H. D. Maccabee, U. Madhvanath, and M. R. Raju. Tissue activation studies with alpha-particle beams. *Phys Med Biol*, 14(2) :213–224, April 1969.
- [168] K. Parodi, W. Enghardt, and T. Haberer. In-beam PET measurements of beta+ radioactivity induced by proton beams. *Phys Med Biol*, 47(1) :21–36, January 2002.
- [169] J. Pawelke, L. Byars, W. Enghardt, W. D. Fromm, H. Geissel, B. G. Hasch, K. Lauckner, P. Manfrass, D. Schardt, and M. Sobiella. The investigation of different cameras for in-beam PET imaging. *Phys Med Biol*, 41(2) :279–296, February 1996.
- [170] Stephan Helmbrecht, Wolfgang Enghardt, Fine Fiedler, Marc Iltzsche, Guntram Pausch, Carlo Tintori, and Thomas Kormoll. In-beam PET at clinical proton beams with pile-up rejection. *Z Med Phys*, 27(3) :202–217, September 2017.
- [171] Xuping Zhu, Samuel España, Juliane Daartz, Norbert Liebsch, Jinsong Ouyang, Harald Paganetti, Thomas R. Bortfeld, and Georges El Fakhri. Monitoring proton radiation therapy with in-room PET imaging. *Phys Med Biol*, 56(13) :4041–4057, July 2011.
- [172] Falk Pönisch, Katia Parodi, Bernhard G. Hasch, and Wolfgang Enghardt. The modelling of positron emitter production and PET imaging during carbon ion therapy. *Phys Med Biol*, 49(23) :5217–5232, December 2004.
- [173] Katia Parodi, Harald Paganetti, Helen A. Shih, Susan Michaud, Jay S. Loeffler, Thomas F. Delaney, Norbert J. Liebsch, John E. Munzenrider, Alan J. Fischman, Antje Knopf, and Thomas Bortfeld. PATIENT STUDY OF IN VIVO VERIFICATION OF BEAM DELIVERY AND RANGE, USING POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AND COMPUTED TOMOGRAPHY IMAGING AFTER PROTON THERAPY. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(3) :920–934, July 2007.
- [174] Aafke Christine Kraan. Range Verification Methods in Particle Therapy : Underlying Physics and Monte Carlo Modeling. *Front. Oncol.*, 5, 2015. Publisher : Frontiers.
- [175] W Enghardt, P Crespo, F Fiedler, R Hinz, K Parodi, J Pawelke, and F Pönisch. Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 525(1-2) :284–288, June 2004.
- [176] Julia Bauer, Daniel Unholtz, Florian Sommerer, Christopher Kurz, Thomas Haberer, Klaus Herfarth, Thomas Welzel, Stephanie E. Combs, Jürgen Debus, and Katia Parodi. Implementation and initial clinical experience of offline PET/CT-based verification of scanned carbon ion treatment. *Radiother Oncol*, 107(2) :218–226, May 2013.
- [177] Marlen Priegnitz, Fine Fiedler, Daniela Kunath, Kristin Laube, and Wolfgang Enghardt. An Experiment-Based Approach for Predicting Positron Emitter Distributions Produced During Therapeutic Ion Irradiation. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 59 :77–87, February 2012.
- [178] Josefine Handrack, Thomas Tessonier, Wenjing Chen, Jakob Liebl, Jürgen Debus, Julia Bauer, and Katia Parodi. Sensitivity of post treatment positron emission tomography/computed tomography to detect inter-fractional range variations in scanned ion beam therapy. *Acta Oncol*, 56(11) :1451–1458, November 2017.

-
- [179] Christopher Kurz, Julia Bauer, Daniel Unholtz, Daniel Richter, Klaus Herfarth, Jürgen Debus, and Katia Parodi. Initial clinical evaluation of PET-based ion beam therapy monitoring under consideration of organ motion. *Med Phys*, 43(2) :975–982, February 2016.
- [180] Chul Hee Min, Xuping Zhu, Brian A. Winey, Kira Grogg, Mauro Testa, Georges El Fakhri, Thomas R. Bortfeld, Harald Paganetti, and Helen A. Shih. Clinical application of in-room positron emission tomography for in vivo treatment monitoring in proton radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86(1) :183–189, May 2013.
- [181] K. Frey, D. Unholtz, J. Bauer, J. Debus, C. H. Min, T. Bortfeld, H. Paganetti, and K. Parodi. Automation and uncertainty analysis of a method for in-vivo range verification in particle therapy. *Phys Med Biol*, 59(19) :5903–5919, October 2014.
- [182] Antje-Christin Knopf and Antony Lomax. In vivo proton range verification : a review. *Phys. Med. Biol.*, 58(15) :R131–R160, August 2013.
- [183] Maria Giuseppina Bisogni, Andrea Attali, Giuseppe Battistoni, Nicola Belcari, Niccolò Camarlinghi, Piergiorgio Cerello, Silvia Coli, Alberto Del Guerra, Alfredo Ferrari, Veronica Ferrero, Elisa Fiorina, Giuseppe Giraudo, Eleftheria Kostara, Matteo Morrocchi, Francesco Pennazio, Cristiana Peroni, Maria Antonietta Piliero, Giovanni Pirrone, Angelo Rivetti, Manuel D. Rolo, Valeria Rosso, Paola Sala, Giancarlo Sportelli, and Richard Wheadon. INSIDE in-beam positron emission tomography system for particle range monitoring in hadrontherapy. *J Med Imaging (Bellingham)*, 4(1) :011005, January 2017.
- [184] Hideaki Tashima, Eiji Yoshida, Naoko Inadama, Fumihiko Nishikido, Yasunori Nakajima, Hidekatsu Wakizaka, Tetsuya Shinaji, Munetaka Nitta, Shoko Kinouchi, Mikio Suga, Hideaki Haneishi, Taku Inaniwa, and Taiga Yamaya. Development of a small single-ring OpenPET prototype with a novel transformable architecture. *Phys Med Biol*, 61(4) :1795–1809, February 2016.
- [185] Hideaki Tashima, Taiga Yamaya, Eiji Yoshida, Shoko Kinouchi, Mitsuo Watanabe, and Eiichi Tanaka. A single-ring OpenPET enabling PET imaging during radiotherapy. *Phys Med Biol*, 57(14) :4705–4718, July 2012.
- [186] Paulo Crespo, Georgy Shakirin, Fine Fiedler, Wolfgang Enghardt, and Andreas Wagner. Direct time-of-flight for quantitative, real-time in-beam PET : a concept and feasibility study. *Phys Med Biol*, 52(23) :6795–6811, December 2007.
- [187] Chul-Hee Min, Chan Hyeong Kim, Min-Young Youn, and Jong-Won Kim. Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. *Appl. Phys. Lett.*, 89(18) :183517, October 2006. Publisher : American Institute of Physics.
- [188] J. C. Polf, S. Peterson, G. Ciangaru, M. Gillin, and S. Beddar. Prompt gamma-ray emission from biological tissues during proton irradiation : a preliminary study. *Phys Med Biol*, 54(3) :731–743, February 2009.
- [189] M. Moteabbed, S. España, and H. Paganetti. Monte Carlo patient study on the comparison of prompt gamma and PET imaging for range verification in proton therapy. *Phys Med Biol*, 56(4) :1063–1082, February 2011.
- [190] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. Le Foulher, J.-C. Poizat, C. Ray, M. Testa, N. Freud, and J.-M. Létang. Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements. *Appl. Phys. Lett.*, 93(9) :093506, September 2008. arXiv : 0809.0185.
- [191] Christian Golnik, Fernando Hueso-González, Andreas Müller, Peter Dendooven, Wolfgang Enghardt, Fine Fiedler, Thomas Kormoll, Katja Roemer, Johannes Petzoldt, Andreas Wagner,
-

- and Guntram Pausch. Range assessment in particle therapy based on prompt γ -ray timing measurements. *Phys Med Biol*, 59(18) :5399–5422, September 2014.
- [192] Patricia Cambraia Lopes, Enrico Clementel, Paulo Crespo, Sebastien Henrotin, Jan Huizenga, Guillaume Janssens, Katia Parodi, Damien Prieels, Frauke Roellinghoff, Julien Smeets, Frederic Stichelbaut, and Dennis R. Schaart. Time-resolved imaging of prompt-gamma rays for proton range verification using a knife-edge slit camera based on digital photon counters. *Phys Med Biol*, 60(15) :6063–6085, August 2015.
- [193] J Smeets, F Roellinghoff, D Prieels, F Stichelbaut, A Benilov, P Busca, C Fiorini, R Peloso, M Basilavecchia, T Frizzi, J C Dehaes, and A Dubus. Prompt gamma imaging with a slit camera for real-time range control in proton therapy. *Phys. Med. Biol.*, 57(11) :3371–3405, June 2012.
- [194] Joost M. Verburg and Joao Seco. Proton range verification through prompt gamma-ray spectroscopy. *Phys Med Biol*, 59(23) :7089–7106, December 2014.
- [195] Joost M. Verburg, Mauro Testa, and Joao Seco. Range verification of passively scattered proton beams using prompt gamma-ray detection. *Phys Med Biol*, 60(3) :1019–1029, February 2015.
- [196] Mauro Testa, Chul Hee Min, Joost M. Verburg, Jan Schümann, Hsiao-Ming Lu, and Harald Paganetti. Range verification of passively scattered proton beams based on prompt gamma time patterns. *Phys Med Biol*, 59(15) :4181–4195, August 2014.
- [197] Fernando Hueso-González, Fine Fiedler, Christian Golnik, Thomas Kormoll, Guntram Pausch, Johannes Petzoldt, Katja E. Römer, and Wolfgang Enghardt. Compton Camera and Prompt Gamma Ray Timing : Two Methods for In Vivo Range Assessment in Proton Therapy. *Front Oncol*, 6 :80, April 2016.
- [198] J. Krimmer, G. Angellier, L. Balleyguier, D. Dauvergne, N. Freud, J. Herault, Jean Michel Létang, H. Mathez, M. Pinto, E. Testa, and Y. Zoccarato. A cost-effective monitoring technique in particle therapy via uncollimated prompt gamma peak integration. *Applied Physics Letters*, 110(15) :154102, 2017. Publisher : American Institute of Physics.
- [199] Etienne Testa, M. Bajard, M. Chevallier, Denis Dauvergne, Fabrice Le Foulher, Nicolas Freud, J.M. Létang, J.-C. Poizat, Cédric Ray, and Mauro Testa. Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt-gamma measurements. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 267 :993–996, 2009. Publisher : Elsevier.
- [200] M. Priegnitz, S. Barczyk, L. Nenoff, C. Golnik, I. Keitz, T. Werner, S. Mein, J. Smeets, F. Van der Stappen, G. Janssens, L. Hotoiu, F. Fiedler, D. Prieels, W. Enghardt, G. Pausch, and C. Richter. Towards clinical application : prompt gamma imaging of passively scattered proton fields with a knife-edge slit camera. *Phys Med Biol*, 61(22) :7881–7905, November 2016.
- [201] P. G. Ortega, I. Torres-Espallardo, F. Cerutti, A. Ferrari, J. E. Gillam, C. Lacasta, G. Llosá, J. F. Oliver, P. R. Sala, P. Solevi, and M. Rafecas. Noise evaluation of Compton camera imaging for proton therapy. *Phys Med Biol*, 60(5) :1845–1863, March 2015.
- [202] Dennis Mackin, Jerimy Polf, Steve Peterson, and Sam Beddar. The effects of Doppler broadening and detector resolution on the performance of three-stage Compton cameras. *Med Phys*, 40(1) :012402, January 2013.
- [203] E Draeger, D Mackin, S Peterson, H Chen, S Avery, S Beddar, and J C Polf. 3D prompt gamma imaging for proton beam range verification. *Phys. Med. Biol.*, 63(3) :035019, January 2018.
- [204] Mitra Ghergherehchi, Hossein Afarideh, Mohammad Ghannadi, Ahmad Mohammadzadeh, Golum Reza Aslani, and Behzad Boghrati. Proton Beam Dosimetry : a Comparison between a Plastic Scintillator, Ionization Chamber and Faraday Cup. *JRR*, 51(4) :423–430, 2010.

-
- [205] Mansour Almurayshid, Yusuf Helo, Andrzej Kacperek, Jennifer Griffiths, Jem Hebden, and Adam Gibson. Quality assurance in proton beam therapy using a plastic scintillator and a commercially available digital camera. *J Appl Clin Med Phys*, 18(5) :210–219, September 2017.
- [206] L. Torrasi. Plastic scintillator investigations for relative dosimetry in proton-therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 170(3-4) :523–530, October 2000.
- [207] J B Birks. Scintillations from Organic Crystals : Specific Fluorescence and Relative Response to Different Radiations. *Proc. Phys. Soc. A*, 64(10) :874–877, October 1951.
- [208] C. N. Chou. The Nature of the Saturation Effect of Fluorescent Scintillators. *Phys. Rev.*, 87(5) :904–905, September 1952.
- [209] Mitsutaka Yamaguchi, Kota Torikai, Naoki Kawachi, Hirofumi Shimada, Takahiro Satoh, Yuto Nagao, Shu Fujimaki, Motohide Kokubun, Shin Watanabe, Tadayuki Takahashi, Kazuo Arakawa, Tomihiro Kamiya, and Takashi Nakano. Beam range estimation by measuring bremsstrahlung. *Phys. Med. Biol.*, 57(10) :2843–2856, May 2012.
- [210] Mitsutaka Yamaguchi, Yuto Nagao, Naoki Kawachi, Takahiro Satoh, Shu Fujimaki, Tomihiro Kamiya, Kota Torikai, Hirofumi Shimada, Hiroyuki Sugai, Makoto Sakai, Kazuo Arakawa, and Takashi Nakano. Detection of a gas region in a human body across a therapeutic carbon beam by measuring low-energy photons. *Int. J. PIXE*, 26(01n02) :61–72, January 2016.
- [211] Mitsutaka Yamaguchi, Chih-Chieh Liu, Hsuan-Ming Huang, Takuya Yabe, Takashi Akagi, Naoki Kawachi, and Seiichi Yamamoto. Dose image prediction for range and width verifications from carbon ion-induced secondary electron bremsstrahlung x-rays using deep learning workflow. *Med. Phys.*, 47(8) :3520–3532, August 2020.
- [212] Mitsutaka Yamaguchi, Kota Torikai, Naoki Kawachi, Hirofumi Shimada, Takahiro Satoh, Yuto Nagao, Shu Fujimaki, Motohide Kokubun, Shin Watanabe, Tadayuki Takahashi, Kazuo Arakawa, Tomihiro Kamiya, and Takashi Nakano. Corrigendum : Beam range estimation by measuring bremsstrahlung (2012 *Phys. Med. Biol.* . **57** 2843). *Phys. Med. Biol.*, 61(9) :3638–3644, May 2016.
- [213] Seiichi Yamamoto, Mitsutaka Yamaguchi, Takashi Akagi, Makoto Sasano, and Naoki Kawachi. Development of a YAP(Ce) camera for the imaging of secondary electron bremsstrahlung x-ray emitted during carbon-ion irradiation toward the use of clinical conditions. *Phys. Med. Biol.*, 64(13) :135019, July 2019.
- [214] Mitsutaka Yamaguchi, Seiichi Yamamoto, Maki Kitano, Yoshiki Kubota, Makoto Sakai, Takashi Akagi, Yuto Nagao, and Naoki Kawachi. Estimation of shifts of therapeutic carbon-ion beams owing to cavities in a polyethylene target by measuring prompt X-ray images. *Jpn. J. Appl. Phys.*, 59(8) :087001, August 2020.
- [215] Mitsutaka Yamaguchi, Makoto Sakai, Yuto Nagao, Mikiko Kikuchi, Kazuo Arakawa, and Naoki Kawachi. A novel estimation method of water-equivalent thicknesses of secondary particle tracks using secondary electron bremsstrahlung emitted from therapeutic ion beams for attenuation correction. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 954 :161607, February 2020.
- [216] Mitsutaka Yamaguchi, Yuto Nagao, and Naoki Kawachi. A Simulation Study on Estimation of Bragg-Peak Shifts via Machine Learning Using Proton-Beam Images Obtained by Measurement of Secondary Electron Bremsstrahlung. *IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci.*, 4(2) :253–261, March 2020.
-

- [217] Freddy Poirier, Sebastien Girault, Stephane Auduc, Christophe Huet, Erwan Mace, Jean-Luc Delvaux, and Ferrid Haddad. THE C70 ARRONAX AND BEAM LINES STATUS. *Proceeding of IPAC*, 2011.
- [218] G. I. P. Arronax. *Arronax Nantes*. 2021. Publication Title : Arronax Nantes.
- [219] Alexandre Subercaze. *Utilisation combinée des rayons X et gamma émis lors de l'interaction avec la matière d'ions légers aux énergies intermédiaires : des mécanismes primaires de réaction aux applications*. PhD Thesis, Ecole Nationale Supérieure Mines-Télécom Atlantique, 2018.
- [220] L. Torrissi, V. Havranek, M. Cutroneo, and A. Torrissi. Gafchromic HD-V2 investigations using MeV ion beams in vacuum. *Radiation Effects and Defects in Solids*, 174(11-12) :1063–1075, December 2019.
- [221] X. H. Xu, Q. Liao, M. J. Wu, Y. X. Geng, D. Y. Li, J. G. Zhu, C. C. Li, R. H. Hu, Y. R. Shou, Y. H. Chen, H. Y. Lu, W. J. Ma, Y. Y. Zhao, K. Zhu, C. Lin, and X. Q. Yan. Detection and analysis of laser driven proton beams by calibrated Gafchromic HD-V2 and MD-V3 radiochromic films. *Review of Scientific Instruments*, 90(3) :033306, March 2019.
- [222] Francesca Martorana, Aldo Parlato, Giuseppe Perrone, and Elio Tomarchio. Response of GAF-Chromic® HD-V2 film dosimeter in 10-300 Gy dose range for radiation testing of electronic devices. *Nucl Technol Radiat Prot*, 34(1) :79–84, 2019.
- [223] Guillaume Boissonnat, Jean-Marc Fontbonne, Emmanuel Balanzat, Frederic Boumard, Benjamin Carniol, Amine Cassimi, Jean Colin, Daniel Cussol, David Etasse, Cathy Fontbonne, Anne-Marie Frelin, Jean Hommet, and Samuel Salvador. Characterization and performances of DOSION, a dosimetry equipment dedicated to radiobiology experiments taking place at GANIL. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 856 :1–6, June 2017.
- [224] Mirion Technologies. *X_PIPS Detector (SDD) SXD30M-150-500 technical specifications*. Canberra, 2016.
- [225] B.P. Mohanty, P. Balouria, M.L. Garg, T.K. Nandi, V.K. Mittal, and I.M. Govil. Comparison of experimental and theoretical efficiency of HPGe X-ray detector. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 584(1) :186–190, January 2008.
- [226] National Institute of Standards and Technology. *X-ray Transition Energies Search Form*. 2021.
- [227] Stefano Del Sordo, Leonardo Abbene, Ezio Caroli, Anna Maria Mancini, Andrea Zappettini, and Pietro Ubertini. Progress in the Development of CdTe and CdZnTe Semiconductor Radiation Detectors for Astrophysical and Medical Applications. *Sensors*, 9(5) :3491–3526, May 2009.
- [228] Tadayuki Takahashi, Biswajit Paul, Kazuyuki Hirose, Chiho Matsumoto, Ryouichi Ohno, Tsutomu Ozaki, Kunishiro Mori, and Yoshihiro Tomita. High-resolution Schottky CdTe diode for hard X-ray and gamma-ray astronomy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 436(1-2) :111–119, October 1999.
- [229] Robert H. Redus, John A. Pantazis, Thanos J. Pantazis, Alan C. Huber, and Brian J. Cross. Characterization of CdTe Detectors for Quantitative X-ray Spectroscopy. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 56(4) :2524–2532, August 2009.
- [230] V. A. Gnatyuk, O. I. Vlasenko, L. A. Kosyachenko, O. L. Maslyanchuk, V. M. Sklyarchuk, E. V. Grushko, and T. Aoki. CdTe-based Schottky diode x-ray detectors for medical imaging. pages 70081Z–70081Z–10, May 2008.

-
- [231] Amptek. *X-ray and Gamma ray high resolution detector CdTe Cadmium Telluride : XR-100T-CdTe*. 2018.
- [232] Hamamatsu photonics. *Technical specification photomultiplier tubes R928, R928P, R955, R955P*. 2016.
- [233] Hiroshi Fujisawa, Paula C. Genik, Hisashi Kitamura, Akira Fujimori, Mitsuru Uesaka, and Takamitsu A. Kato. Comparison of human chordoma cell-kill for 290 MeV/n carbon ions versus 70 MeV protons in vitro. *Radiat Oncol*, 8 :91, April 2013.
- [234] R. Cherubini, V. De Nadal, S. Gerardi, D. Gurvey, A. Antocchia, S. Berardinelli, and C. Tanzarella. Status report of a systematic investigation on low-dose ionizing radiation effects in mammalian cells. *Il Nuovo Cimento C*, 31(1) :57–67, November 2008.
- [235] Arthur Bongrand, Charbel Koumeir, Daphnée Villoing, Arnaud Guertin, Ferid Haddad, Vincent Métivier, Freddy Poirier, Vincent Potiron, Noël Servagent, Stéphane Supiot, Grégory Delpon, and Sophie Chiavassa. A Monte Carlo Determination of Dose and Range Uncertainties for Preclinical Studies with a Proton Beam. *Cancers*, 13(8) :1889, April 2021.
- [236] Michael Moyers, Thomas Toth, Ramaswamy Sadagopan, Alexei Chvetsov, Jan Unkelbach, Radhe Mohan, David Lesyna, Liyong Lin, Zuofeng Li, Falk Poenisch, Wayne Newhauser, Stanislav Vatnitsky, and Jonathan Farr. Physical Uncertainties in the Planning and Delivery of Light Ion Beam Treatments. Technical report, AAPM, March 2020.
- [237] Harald Paganetti. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol*, 57(11) :R99–117, June 2012.
- [238] Vincent Favaudon, Laura Caplier, Virginie Monceau, Frédéric Pouzoulet, Mano Sayarath, Charles Fouillade, Marie-France Poupon, Isabel Brito, Philippe Hupé, Jean Bourhis, Janet Hall, Jean-Jacques Fontaine, and Marie-Catherine Vozenin. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Science Translational Medicine*, 6(245) :245ra93–245ra93, July 2014. Publisher : American Association for the Advancement of Science Section : Research Article.
- [239] Jean Bourhis, Wendy Jeanneret Sozzi, Patrik Gonçalves Jorge, Olivier Gaide, Claude Bailat, Frédéric Duclos, David Patin, Mahmut Ozsahin, François Bochud, Jean-François Germond, Raphaël Moeckli, and Marie-Catherine Vozenin. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiother Oncol*, 139 :18–22, October 2019.
- [240] Michael Krämer, Emanuele Scifoni, Christoph Schuy, Marta Rovituso, Walter Tinganelli, Andreas Maier, Robert Kaderka, Wilma Kraft-Weyrather, Stephan Brons, Thomas Tessonier, Katia Parodi, and Marco Durante. Helium ions for radiotherapy? Physical and biological verifications of a novel treatment modality : Helium ions for radiotherapy? *Med. Phys.*, 43(4) :1995–2004, March 2016.
- [241] Thomas Tessonier, Andrea Mairani, Wenjing Chen, Paola Sala, Francesco Cerutti, Alfredo Ferrari, Thomas Haberer, Jürgen Debus, and Katia Parodi. Proton and helium ion radiotherapy for meningioma tumors : a Monte Carlo-based treatment planning comparison. *Radiat Oncol*, 13(1) :2, December 2018.
- [242] Robert L. Harrison, Carlos Granja, and Claude Leroy. Introduction to Monte Carlo Simulation. pages 17–21, Bratislava (Slovakia), 2010.
- [243] Arthur Bongrand. *Etudes des performances d’un détecteur dédié au contrôle ballistique lors des traitements d’hadronthérapie par simulation Monte Carlo*. PhD Thesis, Université Clermont Auvergne, 2019.
-

- [244] Giuseppe Battistoni, Julia Bauer, Till T. Boehlen, Francesco Cerutti, Mary P. W. Chin, Ricardo Dos Santos Augusto, Alfredo Ferrari, Pablo G. Ortega, Wioletta Kozłowska, Giuseppe Magro, Andrea Mairani, Katia Parodi, Paola R. Sala, Philippe Schoofs, Thomas Tessonier, and Vasilis Vlachoudis. The FLUKA Code : An Accurate Simulation Tool for Particle Therapy. *Front. Oncol.*, 6, May 2016.
- [245] Sebastien Jan, Thibault Frisson, and David Sarrut. GATE simulation of ^{12}C hadrontherapy treatment combined with a PET imaging system for dose monitoring : A feasibility study. *IEEE TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE*, page 7, 2012.
- [246] J. Baró, J. Sempau, J.M. Fernández-Varea, and F. Salvat. PENELOPE : An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 100(1) :31–46, May 1995.
- [247] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce, M. Asai, D. Axen, S. Banerjee, G. Barrand, F. Behner, L. Bellagamba, J. Boudreau, L. Broglia, A. Brunengo, H. Burkhardt, S. Chauvie, J. Chuma, R. Chytracsek, G. Cooperman, G. Cosmo, P. Degtyarenko, A. Dell’Acqua, G. Depaola, D. Dietrich, R. Enami, A. Feliciello, C. Ferguson, H. Fesefeldt, G. Folger, F. Foppiano, A. Forti, S. Garelli, S. Giani, R. Giannitrapani, D. Gibin, J.J. Gómez Cadenas, I. González, G. Gracia Abril, G. Greeniaus, W. Greiner, V. Grichine, A. Grossheim, S. Guatelli, P. Gumplinger, R. Hamatsu, K. Hashimoto, H. Hasui, A. Heikkinen, A. Howard, V. Ivanchenko, A. Johnson, F.W. Jones, J. Kallenbach, N. Kanaya, M. Kawabata, Y. Kawabata, M. Kawaguti, S. Kelner, P. Kent, A. Kimura, T. Kodama, R. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, E. Lamanna, T. Lampén, V. Lara, V. Lefebure, F. Lei, M. Liendl, W. Lockman, F. Longo, S. Magni, M. Maire, E. Medernach, K. Minamimoto, P. Mora de Freitas, Y. Morita, K. Murakami, M. Nagamatu, R. Nartallo, P. Nieminen, T. Nishimura, K. Ohtsubo, M. Okamura, S. O’Neale, Y. Oohata, K. Paech, J. Perl, A. Pfeiffer, M.G. Pia, F. Ranjard, A. Rybin, S. Sadilov, E. Di Salvo, G. Santin, T. Sasaki, N. Savvas, Y. Sawada, S. Scherer, S. Sei, V. Sirotenko, D. Smith, N. Starkov, H. Stoecker, J. Sulkimo, M. Takahata, S. Tanaka, E. Tcherniaev, E. Safai Tehrani, M. Tropeano, P. Truscott, H. Uno, L. Urban, P. Urban, M. Verderi, A. Walkden, W. Wander, H. Weber, J.P. Wellisch, T. Wenaus, D.C. Williams, D. Wright, T. Yamada, H. Yoshida, and D. Zschesche. Geant4—a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3) :250–303, July 2003.
- [248] Laurie S. Waters, Gregg W. McKinney, Joe W. Durkee, Michael L. Fensin, John S. Hendricks, Michael R. James, Russell C. Johns, and Denise B. Pelowitz. The MCNPX Monte Carlo Radiation Transport Code. In *AIP Conference Proceedings*, volume 896, pages 81–90, Batavia, Illinois (USA), 2007. AIP.
- [249] R.E. Stoller, M.B. Toloczko, G.S. Was, A.G. Certain, S. Dwaraknath, and F.A. Garner. On the use of SRIM for computing radiation damage exposure. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 310 :75–80, September 2013.
- [250] Wolfgang Eckstein. *Computer Simulation of Ion-Solid Interactions*, volume 10 of *Springer Series in Materials Science*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1991.
- [251] J Vennart. The 1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *J. Radiol. Prot.*, 11(3) :199–203, September 1991.
- [252] M. T. Robinson. The binary collision approximation : Background and introduction. *Radiation Effects and Defects in Solids*, null(1) :3–20, July 1994.

-
- [253] *Welcome to Python.org, The official home of the Python Programming Language*. 2021. Publication Title : Python.org.
- [254] *User Guide — pandas 1.2.3 documentation*. 2021.
- [255] *NumPy v1.20 Manual - Overview*. 2021.
- [256] *Documentation — SciPy.org*. 2021.
- [257] Keizo Ishii. Continuous X-rays produced in light-ion–atom collisions. *Radiation Physics and Chemistry*, 75(10) :1135–1163, October 2006.
- [258] T. C. Chu, K. Ishii, A. Yamadera, M. Sebata, and S. Morita. Quasifree electron bremsstrahlung induced by 20-MeV-proton impact. *Phys. Rev. A*, 24(4) :1720–1725, October 1981.
- [259] J. E. Miraglia. Scaling laws for secondary-electron bremsstrahlung. *Phys. Rev. A*, 39(6) :2908–2913, March 1989.
- [260] M. C. Pacher and J. E. Miraglia. Scaling laws and polarization of atomic and nuclear bremsstrahlung. *Phys. Rev. A*, 41(5) :2574–2579, March 1990.
- [261] Mitsutaka Yamaguchi, Yuto Nagao, Takahiro Satoh, Hiroyuki Sugai, Makoto Sakai, Kazuo Arakawa, and Naoki Kawachi. Monte Carlo simulation of photon emission below a few hundred kiloelectronvolts for beam monitoring in carbon ion therapy. *Review of Scientific Instruments*, 88(1) :014301, January 2017.
- [262] L. Schwob, C. Koumeir, N. Servagent, M. Cherel, A. Guertin, F. Haddad, V. Métivier, N. Michel, F. Poirier, A. Rahmani, and N. Varmenot. New beam monitoring tool for radiobiology experiments at the cyclotron ARRONAX. *Radiat Prot Dosimetry*, 166(1-4) :257–260, September 2015.
- [263] K. Ishii. High energy limit of atomic bremsstrahlung. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 99(1-4) :163–165, May 1995.
- [264] M.Ya. Amusia. “Atomic Bremsstrahlung” : Retrospectives, current status and perspectives. *Radiation Physics and Chemistry*, 75(10) :1232–1250, October 2006.
- [265] R. Anholt and T.K. Saylor. Radiative ionization in slow ion-atom collisions. *Physics Letters A*, 56(6) :455–457, May 1976.
- [266] H. W. Schnopper, Hans D. Betz, J. P. Delvaille, K. Kalata, A. R. Sohval, K. W. Jones, and H. E. Wegner. Evidence for Radiative Electron Capture by Fast, Highly Stripped Heavy Ions. *Phys. Rev. Lett.*, 29(14) :898–901, October 1972.
- [267] Frédéric Allegrini, Peter Bedworth, Robert W. Ebert, Stephen A. Fuselier, Georgios Nicolaou, and Steve Sinton. Energy loss and straggling of 1–50 keV H, He, C, N, and O ions passing through few layer graphene. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 358 :223–228, September 2015.
- [268] Kengo Moribayashi. Simulation study of radial dose due to the irradiation of a swift heavy ion aiming to advance the treatment planning system for heavy particle cancer therapy : The effect of emission angles of secondary electrons. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 365 :592–595, December 2015.
- [269] M Hollmark, J Uhrdin, D Belki, I Gudowska, and A Brahme. Influence of multiple scattering and energy loss straggling on the absorbed dose distributions of therapeutic light ion beams : I. Analytical pencil beam model. *Phys. Med. Biol.*, 49(14) :3247–3265, July 2004.
-

- [270] Keizo Ishii and Keitaro Hitomi. Theoretical detection limit of PIXE analysis using 20 MeV proton beams. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 417 :37–40, February 2018.
- [271] R. Voltz, J. Lopes da Silva, G. Laustriat, and A. Coche. Influence of the Nature of Ionizing Particles on the Specific Luminescence of Organic Scintillators. *The Journal of Chemical Physics*, 45(9) :3306–3311, November 1966.
- [272] Carel W E van Eijk. Inorganic scintillators in medical imaging. *Phys. Med. Biol.*, 47(8) :R85–R106, April 2002.
- [273] FLorent Durantel. *Mesure de luminescence induite par faisceaux d’ions lourds rapides résolue à l’échelle picoseconde*. PhD Thesis, UNiversité de Caen Normandie, 2018.
- [274] Till Sohler. *Nouvelle approche de la dosimétrie des rayonnements ionisants par mesure de fluorescence, selon la technique du comptage de photon unique, corrélé en temps, à l’échelle nanoseconde*. PhD Thesis, Université de Strasbourg, 2011.
- [275] G.V. O’Rielly, N.R. Kolb, and R.E. Pywell. The response of plastic scintillator to protons and deuterons. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 368(3) :745–749, January 1996.
- [276] R.L. Craun and D.L. Smith. Analysis of response data for several organic scintillators. *Nuclear Instruments and Methods*, 80(2) :239–244, April 1970.
- [277] Naruhiro Matsufuji, Tatsuaki Kanai, Hideaki Komami, and Toshiyuki Kohno. The response of a NE102 scintillator to passing-through relativistic heavy ions. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 437(2-3) :346–353, November 1999.
- [278] Tatsuhiko Ogawa, Tetsuya Yamaki, and Tatsuhiko Sato. Analysis of scintillation light intensity by microscopic radiation transport calculation and Förster quenching model. *PLoS ONE*, 13(8) :e0202011, August 2018.
- [279] Jeppe Brage Christensen and Claus E. Andersen. Applications of amorphous track structure models for correction of ionization quenching in organic scintillators exposed to ion beams. *Radiation Measurements*, 124 :158–162, May 2019.
- [280] Thomas Pöschl, Daniel Greenwald, Martin Jan Losekamm, and Stephan Paul. Measurement of ionization quenching in plastic scintillators. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 988 :164865, February 2021.
- [281] L L W Wang, L A Perles, L Archambault, N Sahoo, D Mirkovic, and S Beddar. Determination of the quenching correction factors for plastic scintillation detectors in therapeutic high-energy proton beams. *Phys. Med. Biol.*, 57(23) :7767–7781, December 2012.
- [282] Seiichi Yamamoto, Toshiyuki Toshito, Satoshi Okumura, and Masataka Komori. Luminescence imaging of water during proton-beam irradiation for range estimation. *Med. Phys.*, 42(11) :6498–6506, November 2015.
- [283] Seiichi Yamamoto, Masataka Komori, Takashi Akagi, Tomohiro Yamashita, Shuji Koyama, Yuki Morishita, Eri Sekihara, and Toshiyuki Toshito. Luminescence imaging of water during carbon-ion irradiation for range estimation : Luminescence imaging of water during carbon-ion irradiation. *Med. Phys.*, 43(5) :2455–2463, April 2016.
- [284] Seiichi Yamamoto, Toshiyuki Toshito, Takashi Akagi, Tomohiro Yamashita, and Masataka Komori. Scintillation imaging of air during proton and carbon-ion beam irradiations. *Nuclear*

-
- Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 833 :149–155, October 2016.
- [285] Seiichi Yamamoto, Shuji Koyama, Takuya Yabe, Masataka Komori, Junki Tada, Shiori Ito, Toshiyuki Toshito, Yuho Hirata, and Kenichi Watanabe. Stability and linearity of luminescence imaging of water during irradiation of proton-beams and X-ray photons lower energy than the Cerenkov light threshold. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 883 :48–56, March 2018.
- [286] Inder K. Daftari, Carlos M. Castaneda, Timothy Essert, Theodore L. Phillips, and Kavita K. Mishra. Scintillator–CCD camera system light output response to dosimetry parameters for proton beam range measurement. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 686 :7–14, September 2012.
- [287] Daniel Robertson, Cheukkai Hui, Louis Archambault, Radhe Mohan, and Sam Beddar. Optical artefact characterization and correction in volumetric scintillation dosimetry. *Phys. Med. Biol.*, 59(1) :23–42, January 2014.
- [288] Cheuk Kai Hui, Daniel Robertson, Fahed Alsanea, and Sam Beddar. Fast range measurement of spot scanning proton beams using a volumetric liquid scintillator detector. *Biomed. Phys. Eng. Express*, 1(2) :025204, July 2015.
- [289] A. S. Kirov, S. Shrinivas, C. Hurlbut, J. F. Dempsey, W. R. Binns, and J. L. Poblete. New water equivalent liquid scintillation solutions for 3D dosimetry. *Med. Phys.*, 27(5) :1156–1164, May 2000.
- [290] S. Russo, A. Mirandola, S. Molinelli, E. Mastella, A. Vai, G. Magro, A. Mairani, D. Boi, M. Donetti, and M. Ciocca. Characterization of a commercial scintillation detector for 2-D dosimetry in scanned proton and carbon ion beams. *Physica Medica*, 34 :48–54, February 2017.
- [291] Edmund Optics. *Technical Specidifaciton One-Wave UV fused silica windows*. 2021.
- [292] J. Piasecki, B. Colombeau, M. Vampouille, C. Froehly, and J. A. Arnaud. Nouvelle méthode de mesure de la réponse impulsionnelle des fibres optiques. *Appl. Opt., AO*, 19(22) :3749–3755, November 1980. Publisher : Optical Society of America.
- [293] Takuya Arakawa, Fumihiko Ito, Daisuke Iida, and Tetsuya Manabe. Impulse response of weakly-coupled multicore fiber measured by using high-dynamic-range linear optical sampling. *Optical Fiber Technology*, 50 :188–193, July 2019.
- [294] J.H. Hubbell and M Seltzer. X-Ray Mass Attenuation Coefficients, September 2009. Last Modified : 2019-12-11T10 :11-05 :00.

Titre : Développement de méthodes innovantes de dosimétrie en ligne pour l'hadronthérapie et la radiobiologie

Mots clés : Hadronthérapie, Contrôle de faisceau, Méthode non invasive, Bremsstrahlung, Lumière

Résumé : L'hadronthérapie utilise des faisceaux d'ions pour délivrer de manière intense et localisée (pic de Bragg) une dose d'irradiation à un volume tumoral. Cette propriété nécessite un contrôle renforcé du dépôt de dose pour éviter toute erreur sur le traitement. Les méthodes non invasives proposent une approche pour contrôler les faisceaux d'ions pendant l'irradiation sans engendrer de perturbation sur ce dernier. La modélisation de la dose biologique est également indispensable pour éviter des erreurs de plusieurs ordres de grandeur sur la dose d'irradiation délivrée. Dans ce cadre, le cyclotron ARRONAX développe une plateforme d'irradiation dédiée aux mesures radiobiologiques nécessaires à la construction des modèles de simulation. Cette thèse s'inscrit dans l'élaboration de cette plateforme en proposant des méthodes non invasives de contrôle du faisceau et de la dose délivrée aux échantillons biologiques.

Deux approches ont été étudiées, qui reposent sur la détection du rayonnement de freinage (bremsstrahlung) et de la lumière émise par le milieu sous l'effet de l'irradiation. Une étude de faisabilité d'utilisation du bremsstrahlung est présentée, s'appuyant sur la mesure de données expérimentales (spectres de rayons X et sections efficaces) et la conception d'un modèle analytique de simulation. Un dispositif a été conçu pour reconstruire le parcours de faisceaux de protons dans une cuve à eau par la détection de la lumière émise par le milieu. La combinaison des deux méthodes a été étudiée dans l'objectif d'ouvrir les possibilités d'utilisation du bremsstrahlung vers des applications pré-cliniques voire cliniques.

Title : Development of innovative online dosimetry methods for hadrontherapy and radiobiology

Keywords : Hadrontherapy, Beam monitoring, Non-invasive method, Bremsstrahlung, Light

Abstract : Particle therapy uses ions beams to deliver a high and localised (Bragg peak) radiation dose to the tumour. This property requires enhanced dose monitoring to avoid treatment errors. Non-invasive methods allow online beam monitoring without causing disturbances. Biological dose modelling is also essential to avoid uncertainties of several orders of magnitude on the delivered radiation dose. In this frame, the ARRONAX facility develops a radiation platform dedicated to radiobiological experiments needed to build simulation models. This thesis takes part in the platform development by giving non-invasive methods to monitor the ion beam and the deposited dose to the biological samples.

Two ways were studied, based on the measure of the bremsstrahlung X-rays and the light emitted directly from the irradiated medium. A feasibility study on the use of the bremsstrahlung X-rays is presented, based on experimental measurements (X-rays spectra and cross-sections) and the building of an analytical model of simulation. An experimental setup specially designed measures the proton beam range in a water tank using the detection of the light emitted by the medium. Both methods were combined and studied to open the possibilities to use the bremsstrahlung X-rays for preclinical and clinical applications.