



HAL
open science

Dosimétrie pour la radiothérapie en rayonnement synchrotron: calculs Monte-Carlo et gels radiosensibles

Caroline Boudou

► **To cite this version:**

Caroline Boudou. Dosimétrie pour la radiothérapie en rayonnement synchrotron: calculs Monte-Carlo et gels radiosensibles. Physique [physics]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Français. NNT: . tel-00119516

HAL Id: tel-00119516

<https://theses.hal.science/tel-00119516>

Submitted on 11 Dec 2006

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

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

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER – GRENOBLE 1

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
Discipline : Physique pour l'instrumentation

Thèse soutenue publiquement par

Caroline BOUDOU

le 22 septembre 2006

Dosimétrie pour la radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron : calculs Monte-Carlo et gels radiosensibles

Composition du jury

Yves DE DEENE rapporteur
Professeur, physicien médical
Radiotherapy department, Universitair Ziekenhuis Gent, Belgique

Didier FRANCK rapporteur
Directeur de recherche
*Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne,
Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire IRSN, Fontenay-aux-Roses*

Jean-François LE BAS Président du jury
Professeur d'université, praticien hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble et Université Joseph Fourier, Grenoble

Claudio FERRERO examineur
Chef du service Informatique Scientifique
Installation européenne pour l'utilisation du rayonnement synchrotron ESRF, Grenoble

Jean-Marc DINTEN examineur
Expert Senior CEA
Département micro Technologies pour la Biologie et la Santé, LETI, CEA-Grenoble.

Hélène ELLEAUME directrice de thèse
Ingénieur de recherche
Unité 647 de l'Institut National pour la Santé Et la Recherche Médicale INSERM, Grenoble

Remerciements et bons souvenirs

Je remercie avec respect messieurs Yves De Deene et Didier Franck pour avoir accepté le rôle de rapporteur. Encore bravo Yves pour la relecture du manuscrit in French ! Merci également à Jean-François Le Bas, Claudio Ferrero et Jean-Marc Dinten pour leur participation à mon jury de thèse.

Chronologiquement, mes premiers remerciements sont adressés à François Estève, Hélène Elleaume et surtout Jean-François Le Bas, qui ont trouvé un financement pour ce sujet de thèse via la Région Rhône-Alpes. Le conseil régional est également remercié pour son soutien à de nombreux projets de recherche. Par ailleurs, mon installation à l'ESRF n'aurait pas pu se faire sans l'aval de José Baruchel et Alberto Bravin.

Retour sur Hélène qui a su me diriger d'une main de fer (ou d'iode plutôt !), je plaisante... et je te remercie de m'avoir fait confiance malgré les ratés. C'était pourtant mal parti lors de notre premier entretien lorsque j'ai déclaré ne pas vouloir faire de simulations numériques ! Mais le Boss a découvert mes racines Aveyronnaises et nous avons vite sympathisé ! Christian était là aussi... Depuis, bien des liquides anisés ont coulé dans les verres. J'entends d'ici : « Qu'est c'que c'eeeeest ? » Loin de toute vapeur éthylique, je remercie Jacques pour avoir pris part dans mes travaux. Jacques, c'est comme le temps de faisceau, il se fait rare alors quand on l'a, il faut en profiter au maximum ! Merci aussi à Anne-Marie, notamment pour sa participation à la première campagne de gel polymère. Et un salut à Sylvain, toujours loquace et pressé.

Merci Claudio pour avoir pris part à notre collaboration avec Los Alamos et d'avoir agi en faveur d'un stagiaire sur un autre code de calcul. J'en profite pour saluer l'équipe de Lyon (CNDRI) pour leur travail et leur bonne humeur : Corentin Mary, Jean (espace) Michel Létang et Nicolas Freud. Côté informatique toujours, je remercie chaleureusement Rainer Wilcke d'avoir été patient et d'avoir écouté mes demandes. Une partie de l'avancement du projet est due à son travail : vielen Dank Rainer ! Un petit coucou à d'autres informaticiens qui assurent le fonctionnement de la ligne : Patriiick, Hervé, Manuel et Gilles.

Merci encore à l'inévitable, l'incontournable, le génial : Thierry ! Ne sois pas jaloux Christouille, tu sais bien que par respect on n'attribue pas de qualificatif à Dieu.

Côté travail toujours, je remercie Irène et Laurent (du 3T) pour avoir passé du temps sur ce projet de thèse. Je tiens encore à remercier Koen Vergote qui a toujours répondu spontanément à mes questions sur la préparation de ces fameux gels toxiques. Dominique, et Anca en juillet, s'occupent consciencieusement des toutouilles, pépères et autres porcinecs en tout genre. Je souhaite ici saluer votre travail. C'est aussi l'occasion de faire un clin d'œil à Pierrick que j'imagine en train de s'écrier : « kawai ! ». Et à son collègue de bureau Erik, un heureux papa européen !

L'Italie est incontournable sur ID17 ! Anna, ce fut toujours un plaisir de discuter avec toi (ton tiramisù est une merveille !). Je te souhaite de trouver l'équilibre dont tu as besoin. Paola aussi sait nous régaler : bonne chance pour la suite ! Merci à Alberto, le chef, qui a toujours réussi à me trouver un bureau : à quand le prochain tiramisù ? Salut également à tout le staff ID17, y compris l'équipe finlandaise !

Je n'oublie pas non plus les indispensables secrétaires dans mes remerciements : Nadine pour sa disponibilité et Margaret, dont la réputation de râleuse surpasse largement la mienne ! A notre technicienne préférée (parce que la seule !) : Catherine, je te souhaite de conserver ta bonne humeur au travail !

Avec les anciens du loft (O'relly, Maraille et Jeffouille) se sont surtout des souvenirs alcoolisés et chantés que nous partageons. Le Boss et Christouille étaient souvent de la partie, n'est-ce pas ? Après le loft, la conciergerie a été dissoute à son tour : où sont donc désormais déposés les secrets d'ID17 (shut !)... O'relly, tu as appris à aimer le South way of life et j'ai rencontré le Breizh spirit (comme tu dis), pour mon plus grand bonheur... Maraille, malgré tes soupirs sur le pont, aucun gondolier n'est venu te raconter l'aventure d'une belle thèse... Je me suis souvent demandée qui était la plus Sinistra de toi ou moi (tes pantalons colorés ne faisaient qu'illusion !). Avec vous deux, j'en ai vu tourné des toutouilles... Stéphanie, nous avons peu travaillé ensemble mais c'est grâce à toi que notre premier gel a polymérisé (en cachette) !

Dieu et moi avons été heureux d'accueillir une nouvelle thésarde cafévore : la petite Joulia ! Toi aussi Julia, tu en as fait tourner quelques uns des pouponilles... plus qu'un an, courage : je t'apporterai des bières ! Au fait : « Great job done ! ». Merci également pour ta relecture linéaire de la thèse (la senle !) et tes précieuses notes pour mon grand oral. Parmi les thésards de la dernière époque, Jérôme fait preuve d'une patience exemplaire (et selon le vieil adage : patience est mère des vertus). Bon courage à toi aussi, oh ! Gardien des plantes. Merci à tous les deux pour vos coups de main ! Enfin Zuzana, je souhaite pour toi que tes projets se réalisent. Bonne chance aussi à la plus jeune et la plus vive de l'équipe : Géraldine !

D'un point de vue plus personnel maintenant, je te remercie Hélène, pour m'avoir offert, entre autres, le statut de « femme moderne »... en me donnant une machine à laver le linge ! François, je te remercie encore de d'être impliqué afin de contenter une propriétaire plus que méfiante.

C'est un merci amical que j'adresse à Alain Lamure pour son soutien moral inconditionnel pendant mes années d'études. Parmi les personnes qui m'ont encouragée, je souhaite aussi remercier mes différents directeurs de stage : Ulrich Hahn, Thomas Tschentscher, Manjit Dosanjh et Kazuyuki Hyodo.

C'est aussi le moment de remercier mes parents pour leur aide ponctuelle mais essentielle et qui, malgré tout, m'ont fait découvrir des saveurs variées et le plaisir de cuisiner. Vous voyez bien qu'il n'y avait pas de raison d'avoir peur : je n'ai toujours pas émigré au Japon ! Merci à Sabrina, mon médecin de sœur qui trouvera sans doute comment interpréter ces lignes pour décrire ma personnalité :-) A Alexia aussi, ma petite sœur qui me fait rire avec son accent Aveyronnais et ses réflexions de « jeuns » !

Les remerciements que j'adresse dans la phrase suivante peuvent paraître incongrus, mais j'y tiens. Ce sont tous les petits producteurs de légumes, de viande ou de fromages que je souhaite saluer pour leur travail : je me régale de leurs produits savoureux en toute saison ! Et j'ai peur que cela disparaisse un jour...

Cet avant dernier paragraphe est destinés aux personnes qui ont contribué à faire de ces trois dernières années à Grenoble de belles années : Aurore, Blandine, Diane, Eva, Florence, François, Gabriel, Gabriela, Gatien, JB, Jérôme, Séverine, Thomas et (last but not least) Virginie. Merci du fond de mon cœur à vous tous pour votre bonne humeur délirante lors de nos randonnées (glacées l'hiver, chaudes l'été) et de nos soirées (chaudes l'hiver mais glacées l'été :-)

Enfin, ce sont bien plus que des remerciements que je souhaiterais formuler pour Gaël... qui m'apporte tant de joie.

SOMMAIRE

I	Introduction	1
II	Rappels et définitions	5
II.1	Contexte médical : radiothérapies stéréotaxiques	5
II.2	Interactions rayonnement matière	9
II.3	Grandeurs dosimétriques	23
II.4	Volumes définis par l'ICRU pour la radiothérapie	25
III	Matériels et Méthodes.....	27
III.1	Le rayonnement synchrotron et la ligne médicale de l'ESRF	27
III.2	MCNPX: code de calcul Monte-Carlo	31
III.3	Méthodes de mesures de la dose	45
IV	Développement de SSRdose, validation et évaluation des gels dosimétriques	67
IV.1	SSRdose : outil de calcul de dose basé sur MCNPX	67
IV.2	Validation de l'approche de calcul par une mesure de rendement en profondeur	74
IV.3	Evaluation du gel de Fricke	76
IV.4	Evaluation du gel nPAG	82
V	Utilisation de SSRdose pour différents cas d'étude.....	111
V.1	Etude chez le rat traité par radiothérapie synchrotron	111
V.2	Etude chez l'Homme : recherche de configuration favorable en terme d'énergie du faisceau et de teneur en agent de contraste iodé	115
V.3	Etude de cas envisageables dans le cadre d'un essai clinique et perspectives	128
V.4	Conclusion et discussion	130
VI	Conclusion générale et perspectives	133
VI.1	Outils dosimétriques disponibles pour la SSR	133
VI.2	Perspectives vers un protocole d'essais et un transfert clinique de la technique SSR	135
VII	Références.....	137
VIII	Table des matières	149
IX	Annexe: publications et communications.....	153

LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS

- ACI : agent de contraste iodé
ADN : acide désoxyribonucléique
BANG : *Bis, Acrylamide, Nitrogen and Gelatin* gel de bis acrylamide, acrylamide, azote et gélatine.
BNCT : *Boron Neutron Capture Therapy* thérapie par capture de neutrons à travers le bore
CED : *convection enhanced delivery* distribution améliorée par convection
CHU : centre hospitalo universitaire
CPU : *central processing unit*, processeur
CT : *computed tomography* (synonyme: tomographie X, tomodensitométrie X), voir aussi TQRS, SRCT
DTA : distance to agreement, distance à l'accord, utilisé pour comparer les distributions de dose
ESRF : *European Synchrotron Radiation Facility*, installation européenne pour l'utilisation du rayonnement synchrotron.
FAD : facteur d'augmentation de dose
FID : *free induction decay*, signal d'induction libre détectée lors d'une expérience de RMN
FOV : *field of view*, champ de vue en imagerie
HDV : histogramme dose volume
HPGe : *high-purity germanium*, détecteur au germanium haute pureté
IC : injection par voie carotidienne
IDL : *interactive data language* langage de programmation pour calculs, interfacage (société RSI)
INSERM : Institut National pour la Santé Et la Recherche Médicale.
IUdR : iodo-desoxyuridine
IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire
IRSN : institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
IV : injection par voie veineuse
MC : Monte-Carlo, méthode statistique de calcul
MCNP : *Monte Carlo N-Particle*, code de calcul du transport des particules.
MCNPX : *Monte Carlo N-Particle eXtended*
nPAG : *normoxic PolyAcrylamide Gel* gel normoxique de polyacrylamide
nPAGI : *normoxic PolyAcrylamide Gel with Iodine* gel normoxique de polyacrylamide dopé à l'iode
PAG : *PolyAcrylamide Gel* appellation générale des gels de polyacrylamide
pixel : *picture element*, unité élémentaire définissant une image
PMMA : méthacrylate de polyméthyle. Synonymes : lucite[®], perspex[®]
PTV : *planned target volume*, volume cible défini en radiothérapie
RF : radiofréquence
RMN : résonance magnétique nucléaire
ROI : *region of interest* région (zone) d'intérêt, habituellement relevée sur une image.
RS : rayonnement synchrotron
RSRM : Rayonnement Synchrotron et Recherche Médicale
RX : rayons X
SER : *sensitivity enhancement ratio*, facteur d'augmentation de sensibilité calculé pour des gels dopés
SRCT : *synchrotron radiation computed tomography*
SSR : *synchrotron stereotactic radiotherapy*, radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron
dév. std. : deviation standard (souvent appelée sigma, notée σ)
TDM : tomodensitométrie
THPC : *tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride*
TQRS : tomographie quantitative en rayonnement synchrotron (synonyme de SRCT)
TTB : *thick-target Bremsstrahlung*, modèle de Bremsstrahlung sur cible épaisse
U 647 : unité de recherche 647 de l'INSERM (rayonnement synchrotron et recherche médicale)
VOI : *volume of interest* volume (zone) d'intérêt, habituellement relevée sur plusieurs images.
voxel : *volume element*, unité élémentaire de volume dans une image (par extension du mot pixel)

I INTRODUCTION

La thématique de recherche à laquelle s'intègre ce travail de thèse concerne le traitement des tumeurs cérébrales par radiothérapie. D'un point de vue épidémiologique, on recense environ 10 nouveaux cas de tumeur cérébrale pour 100 000 habitants chaque année [Philippon 2004], dont 65% sont particulièrement agressives : les gliomes. Dans la moitié des cas, l'espérance de vie ne dépasse pas six mois : la chirurgie n'est pas toujours envisageable et les traitements par chimiothérapie ou radiothérapie sont peu efficaces. Les radiothérapies classiquement mises en œuvre pour le traitement des gliomes utilisent des faisceaux polychromatiques de photons de haute énergie (de 6 à 25 MV), et délivrent une dose totale de l'ordre de 60 Gy, par fractions de 1,8 à 2 Gy sur plusieurs semaines [Behin 2003]. La radiothérapie conventionnelle permet d'augmenter la survie des patients, ou tout au moins d'améliorer leur qualité de vie. Cependant son efficacité est souvent limitée par la tolérance des tissus sains. L'enjeu consiste à délivrer une dose létale à la tumeur tout en préservant au mieux les tissus sains avoisinants. Un axe de recherche en radiothérapie est donc de trouver un moyen d'accroître le différentiel entre la dose déposée à la tumeur par rapport à la dose délivrée aux tissus sains. Une méthode originale a été proposée par une équipe américaine dans les années 1980 [Santos Mello 1983]. Elle consiste à infuser un élément de numéro atomique élevé au sein de la tumeur et à irradier celle-ci par un rayonnement X de basse énergie (50 à 100 keV). D'autres méthodes proposent de combiner judicieusement des drogues de chimiothérapie avec une irradiation X. Ces deux approches (cf. section II.1.2 p.7) sont conjointement développées par l'unité 647 de l'INSERM à l'installation européenne pour l'utilisation du rayonnement synchrotron (ESRF) sous le nom de radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron (ou SSR pour *synchrotron stereotactic radiotherapy*). L'efficacité de la méthode de SSR est actuellement évaluée sur des rongeurs porteurs de gliomes.

Ce travail de thèse porte sur le développement d'un outil de calcul de dose adapté à la technique de SSR et sur la mise en place d'une méthode de vérification de la dose par gels radiosensibles. Il a été développé au sein de l'unité¹ 647 de l'INSERM « rayonnement synchrotron et recherche médicale » qui regroupe des médecins, physiciens et biologistes. L'amélioration des techniques de traitement des cancers par radiothérapie et la compréhension des processus aboutissant à la destruction des tissus cancéreux nécessitent en effet des recherches conjointes dans les domaines de la biologie, de la pharmacologie et de la physique.

¹ Cette équipe de recherche est aussi associée au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble et à l'université Joseph Fourier (Grenoble).

Outil de calcul de dose pour la radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron

Dans les hôpitaux, le traitement de chaque patient est établi et optimisé à l'aide de logiciels de planification de traitement (TPS *Treatment Planning System*). Ces logiciels, nombreux sur le marché, sont capables d'établir, voire d'optimiser, des cartes de dose à partir des données anatomiques du patient et des spécifications du médecin (en terme de cible et organes à risques). Les hétérogénéités tissulaires intrinsèques au patient (air, os, tissus mous) ne sont, en général, pas prises en compte car les interactions rayonnement-matière pour le type de photons utilisés (6 à 25 MV), dépendent peu de la densité des matériaux (domaine Compton). Or dans le domaine des rayons X d'énergies inférieures à 100 keV, la présence de l'effet photoélectrique rend la probabilité totale d'interaction fortement dépendante de la densité électronique. Les systèmes de dosimétrie utilisés en radiothérapie conventionnelle ne conviennent donc pas pour notre méthode de traitement. Pour la mise en place d'essais cliniques en SSR, un système de dosimétrie prédictive doit être mis au point de manière analogue à ceux existants pour les radiothérapies conventionnelles.

Un premier modèle permettant d'estimer la distribution de la dose lors d'une irradiation SSR avait été développé au sein de l'équipe U647. Il était basé sur un calcul déterministe prenant en compte l'atténuation du rayonnement primaire. Cette approximation est valide dans la mesure où les volumes irradiés sont petits (cas d'une tête de rat par exemple), c'est-à-dire lorsque la contribution du rayonnement diffusé à la dose est petite. Une dosimétrie pour un protocole de recherche clinique nécessite l'élaboration de modèles plus précis, et le laboratoire a envisagé l'utilisation de méthodes de calcul statistique dites de « Monte-Carlo ». Ces méthodes ont l'avantage de modéliser au mieux la réalité des interactions rayonnement matière en se basant sur des lois physiques et des données expérimentales. Ainsi, ce travail de recherche a conduit au développement d'un logiciel pour le calcul de dose, appelé *SSRdose*. Il s'agit d'une interface qui associe un code de transport des particules de type Monte-Carlo, en l'occurrence le code MCNPX [Pelowitz 2005], à une géométrie spécifique de l'échantillon ou de l'individu pour lequel un calcul dosimétrique est requis. Le principe de l'outil *SSRdose* est décrit dans le chapitre IV. A côté du calcul spécifique de la répartition de dose, cet outil a également permis de rechercher des configurations favorables d'irradiation en SSR en terme d'énergie du rayonnement et de teneur en agent de contraste iodé.

Méthode de vérification de la dose délivrée en SSR : gels radiosensibles

En radiothérapie, la vérification expérimentale de la dose délivrée doit idéalement être effectuée dans l'ensemble du volume irradié. Ceci est d'autant plus nécessaire pour une technique de traitement comme la SSR qui implique un système d'irradiation non conventionnel et tout à fait unique.

La seule méthode qui permet actuellement d'établir une véritable cartographie tridimensionnelle de la dose est l'utilisation de gels radiosensibles. Un tel dosimètre chimique peut être confectionné à partir de la solution ferreuse de Fricke ou bien être fabriqué à partir de polymères. Les deux types de gel ont été utilisés pendant ce travail afin de répondre à diverses exigences (facilité de mise en œuvre, fiabilité de la réponse en dose). Des résultats d'irradiation de gels en mode stéréotaxique

sont reportés dans ce travail et comparés aux prévisions de dose de la simulation Monte-Carlo. De plus, un dopage de gel polymère avec une solution iodée a été testé avec pour objectif de mesurer le facteur d'augmentation de dose (FAD) due à la présence d'agent de contraste dans le cadre d'une irradiation en SSR.

Plan de thèse

Le second chapitre de ce document évoque les techniques englobées sous le nom de radiothérapies stéréotaxiques et résume les principales interactions rayonnement matière rencontrées dans le domaine médical. Il rappelle aussi les différentes nuances contenues dans la notion de dose.

Dans la section « Matériels et méthodes », le rayonnement synchrotron et les techniques d'irradiation et d'imagerie à l'ESRF sont décrites. Cette section expose également les spécificités du code MCNPX et présente les paramètres de simulations appropriés pour le calcul de dose. Enfin, les modes de fabrication, les propriétés et les modalités de lecture des gels radiosensibles utilisés sont détaillés dans ce chapitre.

Un quatrième chapitre met en avant le développement de l'outil de calcul de dose *SSRdose* en associant une expérience de validation de la modélisation. Ce chapitre contient aussi les expériences de dosimétrie réalisées à l'aide de gels radiosensibles en condition de SSR et inclut un essai de mesure de l'augmentation de dose due à la présence d'iode, par un gel polymère.

L'utilisation du logiciel *SSRdose* pour diverses applications est présentée dans le chapitre V. La technique de SSR a fait l'objet de nombreuses études précliniques chez le rat porteur de gliome au sein de l'équipe dans laquelle ce travail a été mené. Ainsi, le chapitre contient une étude dosimétrique réalisée *a posteriori* sur des animaux traités en SSR. Ce chapitre comporte ensuite une étude qui a permis d'établir les conditions de faisabilité de la technique SSR dans le cas de tumeurs cérébrales humaines. Enfin, deux exemples de cas potentiellement intéressants dans le cadre des premiers essais cliniques sont reportés.

Pour finir, une conclusion résume les principaux résultats et évoque les perspectives pour les outils dosimétriques développés ainsi que pour l'application clinique de la SSR. Ce travail de thèse a donné lieu à deux publications qui sont jointes en annexe à ce document.

II RAPPELS ET DEFINITIONS

II.1 *Contexte médical : radiothérapies stéréotaxiques*

II.1.1 Irradiation stéréotaxique

L'irradiation stéréotaxique peut être classée parmi les procédures spéciales en radiothérapie [Podgorsak 2005, chapitre 15]. Technique confidentielle pratiquée dans les années 1960-1970, l'irradiation stéréotaxique s'est développée depuis 1990 pour devenir une technique incontournable dans la plupart des centres de radiothérapie actuels. Irradiation stéréotaxique est le terme utilisé pour décrire les techniques d'irradiations localisées qui délivrent une dose de radiation ionisante sur un volume cible « assez petit ». Généralement, les volumes cibles sont des lésions situées dans le cerveau bien que des essais soient réalisés pour étendre la technique à d'autres parties du corps. Les maladies traitées sont les désordres fonctionnels, les lésions vasculaires, les tumeurs primaires bénignes ou malignes et les tumeurs métastatiques. Les principales caractéristiques des techniques hospitalières qui peuvent être regroupées sous le nom d'irradiation stéréotaxique sont décrites ci-après [Mondat 2004].

- Techniques de traitement
 - La dose totale délivrée au PTV varie entre 10 Gy et 60 Gy.
 - Le volume cible (tumeur) est compris entre 1 cm³ et 35 cm³.
 - Les critères de précision de la dose et du positionnement du patient sont respectivement de $\pm 5\%$ et ± 1 mm.
 - L'irradiation est réalisée à l'aide d'une source externe.
 - Le délivrance de dose se décline en deux terminologies : la radiochirurgie stéréotaxique (1 seule fraction de 12 à 25 Gy) et la radiothérapie stéréotaxique (plusieurs fractions, 42 Gy en 6 fractions par exemple). Cependant, il n'est pas rare de trouver le mot radiochirurgie pour l'une et l'autre des techniques.

- Équipements nécessaires
 - Un cadre stéréotaxique pour le positionnement du patient et son immobilisation (Figure II.1).
 - Des techniques d'imagerie : tomographie, résonance magnétique, angiographie pour l'identification du volume cible et la définition des contours.
 - Un logiciel spécialisé de localisation (contourage) et planification de traitement (optimisation des faisceaux d'irradiation).
 - Un équipement de traitement pour l'irradiation stéréotaxique.

- Méthodes actuelles de traitement
 - Le Gamma Knife® (Elekta®, Stockholm, Suède) comprend 201 sources de cobalt 60 dont l'émission est collimatée de manière à obtenir un plan focal à 40 cm. Quatre casques dont les collimateurs ont une ouverture entre 4 et 18 mm sont adaptables.
 - Un accélérateur linéaire peut aussi être utilisé. Un système de collimation est ajouté pour obtenir des champs circulaires de 5 à 40 mm. Un micro-collimateur multi lames (micro-MLC) est également employé pour faire des petits champs irréguliers. La table où se trouve le patient est modifiée afin de permettre une rotation pendant le traitement qui est réalisé généralement avec des arcs à une énergie de 6 MV.
 - Le CyberKnife® est un accélérateur miniature positionné sur un bras robotique. Ce système permet de traiter d'autres sites que le cerveau (colonne, poumon, prostate).

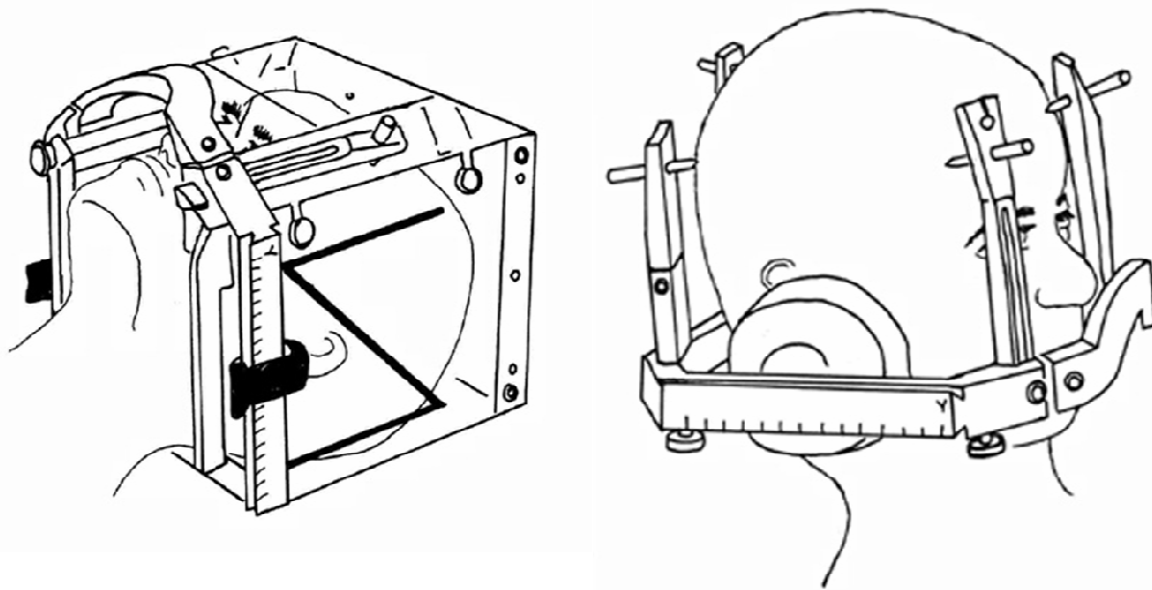


Figure II.1 Exemple de deux cadres stéréotaxiques nécessaires à l'immobilisation et au positionnement du patient pendant une radiochirurgie.

Un autre système de traitement qui peut avoir une application en radiochirurgie a été mis au point par une équipe américaine et se répand en milieu hospitalier : la tomothérapie (TomoTherapy® Inc., Madison, États-Unis) [Mackie 1993]. Comme pour la technique de radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron (SSR), le patient est irradié par un faisceau de rayons X, tournant autour de lui et éventuellement collimaté de manière dynamique. Une différence significative avec la SSR est l'utilisation de faisceaux de haute énergie (plusieurs MeV). Peu d'articles reportent encore l'utilisation de ce système pour le traitement de tumeurs intracrâniennes. Cependant, une étude montre que le système de TomoTherapy est capable de délivrer une dose plus homogène dans de petites tumeurs cérébrales (volume moyen de $4,6 \text{ cm}^3$) que les autres techniques de traitement par photon, tout en préservant correctement les organes à risques [Yartsev 2005]. Une autre étude reporte des comparaisons de traitement pour des tumeurs cérébrales plus grosses (volume moyen 78 cm^3) et là aussi le traitement basé sur la tomothérapie semble assurer une meilleure couverture de la cible, alors que les organes à risque reçoivent une dose plus élevée que pour les autres traitements mais qui reste dans le respect des limites fixées [Khoo 1999].

II.1.2 Radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron SSR

La dénomination générale de radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron (SSR pour *synchrotron stereotactic radiotherapy*), regroupe deux techniques de traitement des tumeurs cérébrales développées par l'U647. L'une n'excluant pas l'autre, il est prévu de porter les deux méthodes ensemble vers les essais cliniques.

L'unité 647 *Rayonnement Synchrotron et Recherche Médicale* (RSRM) est impliquée depuis 1999 dans un programme de radiothérapie visant à incorporer un élément lourd dans une tumeur cérébrale, puis à l'irradier sélectivement avec un rayonnement monochromatique en conditions stéréotaxiques (Figure II.2). La très grande intensité du rayonnement synchrotron et sa continuité sur une large gamme spectrale permettent d'extraire un rayonnement monochromatique, c'est-à-dire une bande d'énergie étroite (quelques centaines d'électronvolts) tout en conservant une grande intensité. Ceci permet, entre autres, de sélectionner les conditions d'irradiation les plus favorables pour obtenir un dépôt de dose élevé dans la région tumorale en épargnant au mieux les tissus sains environnants. Le système instrumental employé pour l'irradiation est également utilisé pour obtenir des images tomographiques. Cette fonctionnalité permet d'une part un positionnement précis de la tumeur par rapport au faisceau et d'autre part, une estimation précise de la dose délivrée à la tumeur (par quantification de l'agent de contraste éventuellement présent dans le cerveau [Elleaume 2002]).

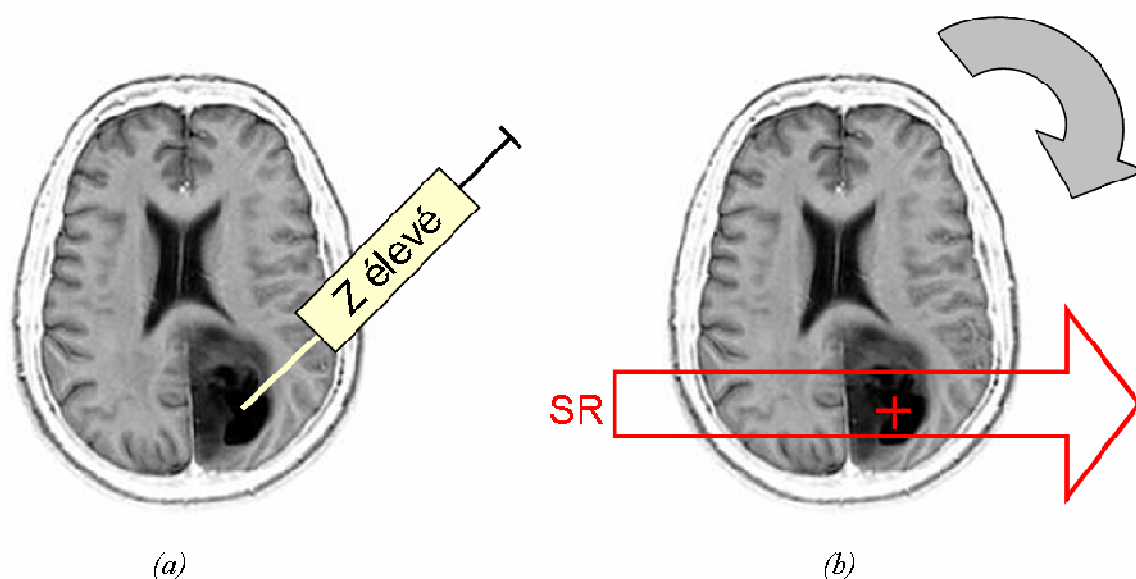


Figure II.2 Principe de la radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron (SSR). (a) Un élément lourd est injecté dans la tumeur (soit directement, soit par voie veineuse selon le protocole de thérapie). (b) Dans un second temps, la tumeur est placée au centre de rotation du système et elle est irradiée par un faisceau monochromatique ajusté aux dimensions du volume cible.

II.1.2.1 Radiothérapie par renforcement du dépôt de dose

C'est initialement la mise à jour d'un effet secondaire des examens d'imagerie par rayons X qui a initié les thérapies dites par *renforcement du dépôt de dose* (ou encore *renforcement de l'effet photoélectrique*). Des modifications chromosomiques avaient été observées au niveau des tissus chargés en agent de contraste iodé après une angiographie des coronaires [Adams 1977]. L'augmentation de dose locale due à l'élément lourd a alors été utilisée par Iwamoto *et al.* [Iwamoto 1987] pour des essais de

thérapie. Cette équipe a réalisé des essais sur modèle animal, en injectant de l'iode avant irradiation à des lapins porteurs de tumeurs. En 1999 aux Etats-Unis, un scanner médical à rayons X a été utilisé dans le cadre d'un protocole de recherche clinique impliquant huit patients. Le scanner fut modifié de manière à irradier la zone tumorale, préalablement chargée en iode et positionnée au centre de rotation de l'appareil [Rose 1999].

Cette technique de radiothérapie par renforcement du dépôt de dose a été mise en place à l'ESRF, sur un modèle de rongeurs dans le cadre de la thèse de J.F. Adam [Adam 2003a]. Ces essais pré-cliniques avaient pour but d'évaluer l'efficacité, avec le rayonnement synchrotron, de la méthode de radiothérapie par renforcement de l'effet photoélectrique. Deux méthodes d'injection de l'agent de contraste iodé ont été évaluées afin d'augmenter la quantité d'élément lourd au niveau de la tumeur (voie veineuse jugulaire, voie artérielle carotidienne). Ainsi, dans certaines conditions, une augmentation significative de la survie par rapport aux animaux contrôles a été observée [Adam 2003b; Adam 2006].

II.1.2.2 Radio-chimiothérapie et photoactivation

L'association d'une chimiothérapie avec une radiothérapie est pratique courante dans les hôpitaux. En effet, certaines drogues de chimiothérapie sont utilisées pour radiosensibiliser la zone à irradier. Avec le rayonnement synchrotron, l'idée séduisante serait d'activer (photoactivation) certaines de ces drogues qui sont composées d'éléments lourds, comme le platine. En effet, on peut choisir une longueur d'onde particulière de manière à rendre maximale la probabilité d'interaction entre le rayonnement et les atomes de platine. La cible (atomes de platine) étant placée à l'endroit précis où l'on souhaite créer le plus de dommages (l'ADN des cellules cancéreuses), on peut s'attendre à un effet thérapeutique maximal. Cette hypothèse de photoactivation a été validée dans certaines configurations d'études *in vitro*, notamment avec de fortes concentrations de drogues platinées [Corde 2002a; Corde 2003]. Si les études *in vivo* ont montré une réelle efficacité du traitement combiné sur des gliomes de rat [Biston 2004b], elles n'ont en revanche pas encore révélé l'utilité d'un rayonnement monochromatique (résultats partiels de la thèse de M.C. Biston [Biston 2004a]). Cela pourrait s'expliquer par la relative faible teneur en platine dans le cas de cellules tumorales *in vivo*. En effet, Corde *et al.* n'avaient pas observé une mortalité supérieure de cellules *in vitro* contenant une faible dose de platine alors que celles-ci étaient irradiées dans les conditions de probabilité maximale d'interaction rayonnement-platine [Corde 2002b].

Une autre voie envisageable de photoactivation concerne l'utilisation de la forme stable de l'IUdR (iodo-desoxyuridine). Utilisé en radiothérapie interne, ce composé iodé se trouve sous forme de radionucléide I^{123} (émetteur gamma et émetteur β^-) ou I^{125} (émetteur β^-). Il est incorporé par voie veineuse et prend la place d'une base de l'ADN lors de la réplication. L'incorporation d'iode radioactif dans les cellules cancéreuses est limitée par l'incorporation, indésirable, de cet iode par d'autres organes comme la thyroïde. L'idée d'activer (exciter) les atomes d'iode de manière à ce qu'ils relâchent des électrons de basses énergies est particulièrement intéressante dans la mesure où une quantité bien plus importante d'iode stable peut être intégrée par les cellules comparativement à une drogue platinée. Des premières études *in vitro* ont été menées avec le rayonnement synchrotron [Corde 2002a; Corde 2004] et un essai *in vivo* est reporté dans la thèse de J.F. Adam [Adam 2003a].

II.1.3 Radiothérapie par microfaisceaux

Historiquement la première technique de radiothérapie mise en place à l'ESRF, la radiothérapie par microfaisceaux (*Microbeam Radiation Therapy* MRT) repose sur le principe d'une irradiation spatialement modulée de la zone cancéreuse [Dilmanian 2006]. Grâce à la forte intensité du RS, des microfaisceaux de rayonnement X sont extraits par collimation et vont déposer de fortes doses, détruisant ainsi un grand nombre de cellules. On compte ensuite sur une réparation plus efficace des tissus sains par rapport aux tissus tumoraux. Le volume irradié n'étant pas particulièrement focalisé, on ne parle pas de radiothérapie stéréotaxique.

II.2 Interactions rayonnement matière

La description des interactions des rayonnements (photons et électrons ici) avec la matière est nécessaire pour comprendre le dépôt d'énergie conséquent au passage d'un photon X. Les types d'interactions les plus probables, pour les photons et les électrons, dans la gamme d'énergie nous concernant sont décrits de manière succincte dans cette section. A l'échelle dosimétrique ou microdosimétrique étudiée dans ce document, et pour les énergies considérées, le recul de l'atome cible est toujours négligeable.

II.2.1 Notion de section efficace

La section efficace, souvent notée σ , est une grandeur physique correspondant à la probabilité d'interaction d'une particule pour un événement donné (exemple Figure II.8). L'unité couramment employée est le Barn : $1 \text{ barn} = 10^{-28} \text{ m}^2$. On trouve souvent les sections efficaces exprimées en barn/atome ou bien en cm^2/g . Dans certains cas, on est amené à définir des sections efficaces différentielles, par exemple reportées à la valeur d'angle solide.

II.2.2 Interactions photons matière

Le photon peut aussi être représenté par une onde électromagnétique, i.e. un champ électrique oscillant couplé à un champ magnétique orthogonal oscillant à la même fréquence. Les photons X (ou γ) peuvent traverser des épaisseurs de matière sans interagir. Or tant qu'il n'y a pas d'interaction, il n'y a aucun transfert d'énergie à la matière et par conséquent aucun phénomène ni d'ionisation ni d'excitation (donc aucun effet biologique). L'énergie déposée par unité de masse de l'absorbant, appelée dose absorbée, est une grandeur très utile (mais pas suffisante) pour prédire la gravité des dégâts biologiques engendrés.

L'occurrence des événements dépend fortement du milieu traversé (numéro atomique) et de l'énergie des photons incidents. Seules les interactions ayant un intérêt pour l'énergie des photons X rencontrés en Médecine (20 keV à 25 MeV) sont énumérées ci-dessous :

- diffusion cohérente (Thomson-Rayleigh),
- effet photoélectrique,
- effet Compton,
- effet de création de paire.

II.2.2.1 La diffusion cohérente : diffusion Thomson-Rayleigh

Au cours de ce processus, purement diffusif, le photon incident est absorbé par l'atome cible et réémis dans une direction différente, mais sans changement de longueur d'onde. Très importante pour les photons peu énergétiques, la diffusion Rayleigh (qui n'exclut pas la diffusion Thomson) est insignifiante dans les milieux biologiques pour les photons X étudiés par la suite. Cependant, même à des énergies autour de 100 keV ou plus, la diffusion élastique par des électrons fortement liés à l'atome peut être non négligeable.

Diffusion Thomson

La diffusion Thomson est la diffusion élastique d'un photon par une particule libre chargée, en général un électron. Pratiquement, la diffusion Thomson concerne les photons de faible énergie qui sont absorbés par un électron atomique. Celui-ci est alors mis en oscillation forcée et émet un photon de même énergie que le photon incident, mais pas forcément dans la même direction.

Diffusion Rayleigh

La diffusion Rayleigh est un mode de diffusion des ondes électromagnétiques, par les atomes (Figure II.3). Dans ce cas, le photon incident, ou onde électromagnétique interagit avec le nuage électronique des atomes qui se met à osciller avant d'émettre un photon de même énergie que le photon incident. Ce phénomène correspond à une diffusion aux petits angles.

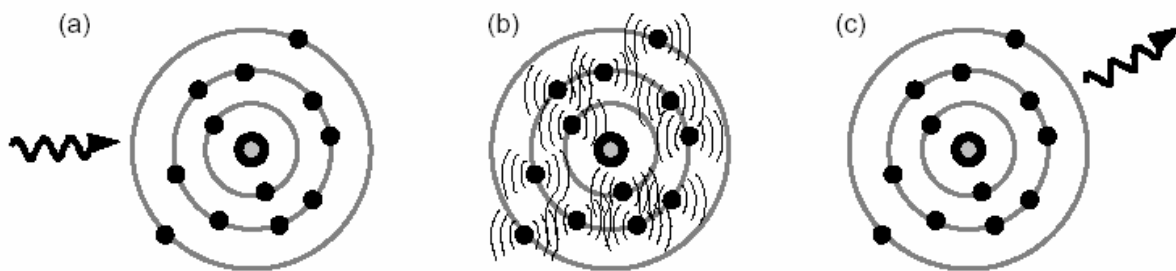


Figure II.3 Lors d'une diffusion Rayleigh (ou cohérente), un photon est absorbé par les électrons d'un atome (a). Le champ électrique va déformer le nuage électronique de l'atome (b), qui émet ensuite un photon de même énergie que le photon incident (c).

II.2.2.2 La diffusion incohérente : effet Compton

Le photon incident perd une partie de son énergie pour mettre en mouvement un électron peu lié² à l'atome (dans le demi espace en aval du point d'interaction, cf. Figure II.4). Le photon incident est finalement dévié de sa trajectoire initiale, dans une direction de l'espace dépendant de son énergie (angle de déviation situé entre 0 et π par rapport à la direction d'incidence, et de manière symétrique). Lorsqu'il est diffusé vers l'avant, il a quasiment l'énergie du photon incident. S'il est diffusé vers l'arrière (rétrodiffusion), son énergie est minimale.

² Il faut que la quantité de mouvement de l'électron avant l'interaction puisse être considérée comme négligeable par rapport à celle qu'il obtient après l'interaction.

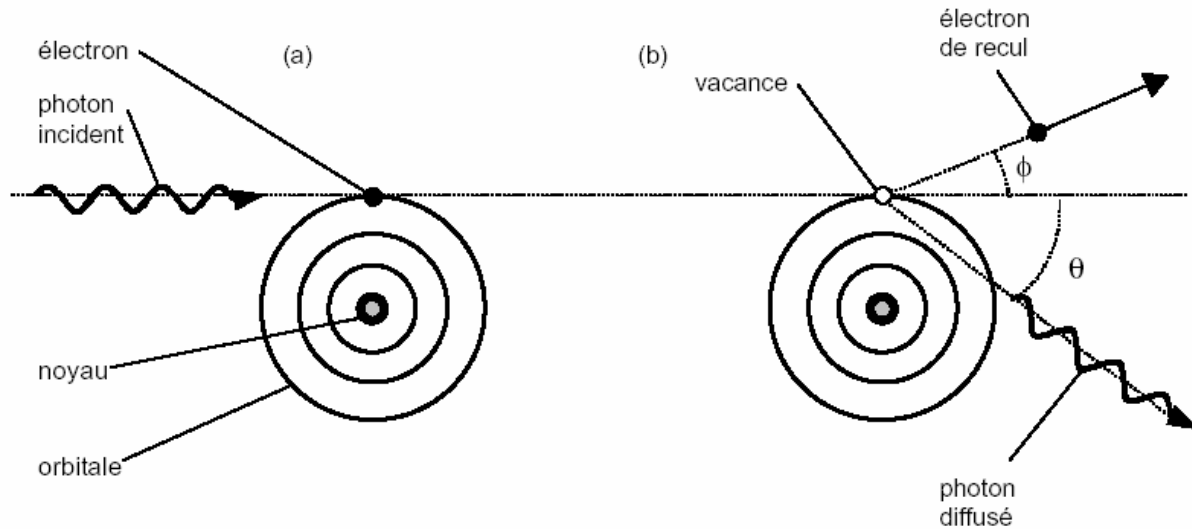


Figure II.4 Effet Compton : diffusion d'un photon par un électron peu lié du milieu. Le photon incident cède une partie de son énergie à cet électron que l'on nomme alors électron Compton.

La conservation de l'énergie et de la quantité de mouvement lors de l'interaction permet d'exprimer l'énergie du photon diffusé $E' = h\nu'$ et de l'électron de recul T_e en fonction de l'énergie $E = h\nu$ du photon incident. Posons $\varepsilon = h\nu/m_0c^2$ et θ l'angle de diffusion du photon par rapport à la direction d'incidence, l'énergie du photon diffusé s'écrit :

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

et l'énergie cinétique de l'électron :

$$T_e = h\nu \frac{\varepsilon(1 - \cos \theta)}{1 + \varepsilon(1 - \cos \theta)}.$$

La direction de l'électron peut également se déterminer en exprimant la conservation de l'énergie et de la quantité de mouvement. L'angle d'émission de l'électron ϕ est lié à l'angle d'émission du photon diffusé θ , à l'énergie du photon incident $h\nu$ et à celle du photon diffusé $h\nu'$ par :

$$\cotan \phi = (1 + \varepsilon) \tan \frac{\theta}{2}$$

La section efficace de ce type de diffusion est connue sous le nom de formule de Klein Nishina (KN). Il s'agit d'une relation approximative quantifiant la probabilité qu'un photon d'énergie $h\nu$ soit diffusé avec un angle θ par unité d'angle solide Ω pour un rayonnement polarisé rectilignement :

$$\frac{d\sigma_{diff}(h\nu, \theta)}{d\Omega} = r_0^2 \left[\frac{1}{1 + \varepsilon(1 - \cos \theta)} \right]^3 \left\{ \sin^2 \xi + \frac{\varepsilon^2(1 - \cos \theta)^2}{2(1 + \varepsilon(1 - \cos \theta))} \right\}$$

avec r_0 le rayon classique de l'électron et ξ l'angle formé entre la direction du vecteur champ électrique du faisceau incident et la direction du photon diffusé. La valeur limite de cette expression générale représente la formule classique de diffusion Thomson : si $\varepsilon \ll 1$ alors $d\sigma_{diff}(h\nu, \theta) = r_0^2 \sin^2 \xi d\Omega$. La formule générale de Klein Nishina indique que, pour un faisceau

polarisé, la section efficace est diminuée lorsque le photon est diffusé dans une direction proche du vecteur champ électrique, soit $\pm 90^\circ$ dans le cas d'un rayonnement polarisé rectilignement.

On peut représenter la section efficace différentielle en fonction de l'angle du photon diffusé (Figure II.5, rayonnement non polarisé) et de l'angle de l'électron émis (Figure II.6, rayonnement non polarisé). Par ailleurs, La section efficace de Klein Nishina doit être corrigée de manière adaptée à chaque atome, pour une énergie donnée, par l'intermédiaire de facteurs de forme (cf. §III.2.2.3.1 p.35).

Cet effet est le mode d'interaction principal des photons X avec les matériaux dits légers ($Z \leq 8$) pour des énergies supérieures à 50 keV et inférieures à 15 MeV.

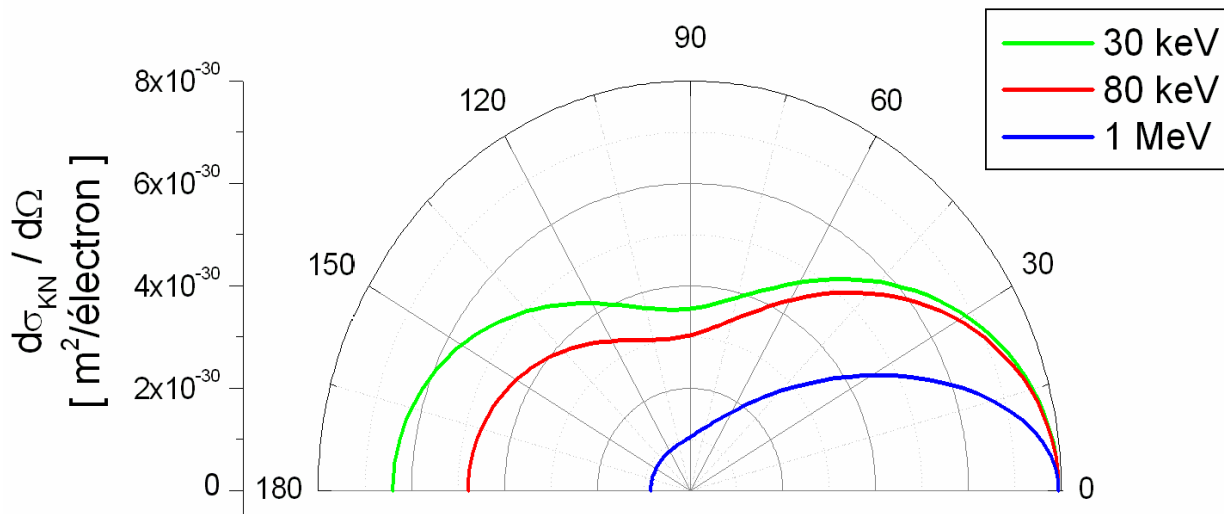


Figure II.5 Section efficace différentielle KN en fonction de l'angle du photon diffusé lors d'une interaction Compton, pour trois énergies de photons incidents. Le photon diffusé sera préférentiellement émis vers l'avant lorsque l'énergie du photon incident est grande.

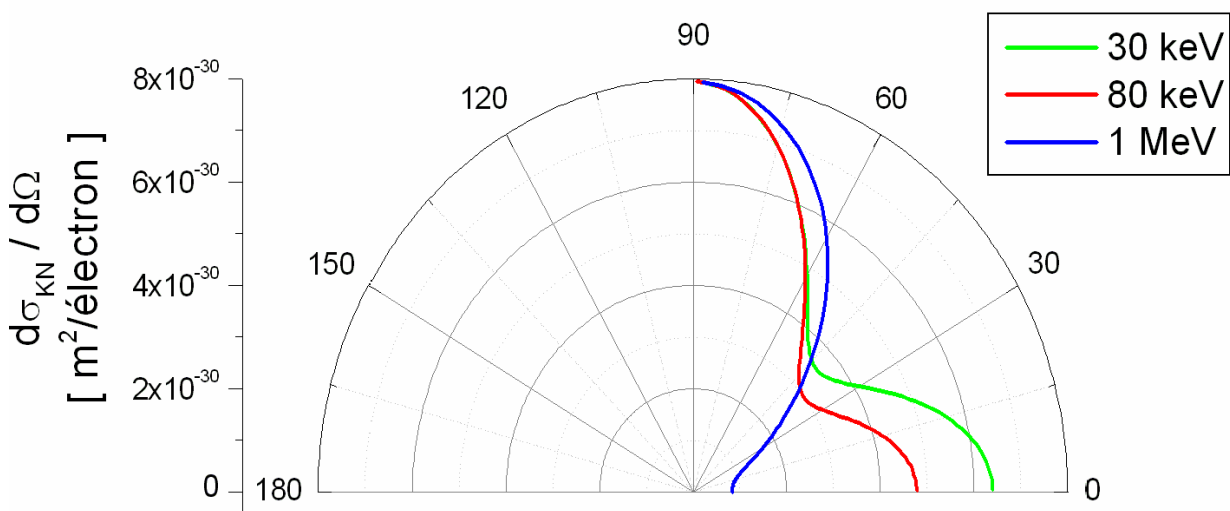


Figure II.6 Section efficace différentielle KN en fonction de l'angle de l'électron éjecté lors d'une interaction Compton, pour trois énergies de photons incidents.

II.2.2.3 L'effet photoélectrique

Cet effet concerne l'interaction entre un photon X d'énergie $E = h\nu$ et un électron fortement lié à l'atome cible par l'énergie de liaison à la couche i E_i (Figure II.7). Le photon est totalement absorbé par l'atome qui expulse alors l'électron concerné. L'électron éjecté, encore appelé photoélectron, possède alors une énergie cinétique T_e telle que : $T_e = h\nu - E_i$.

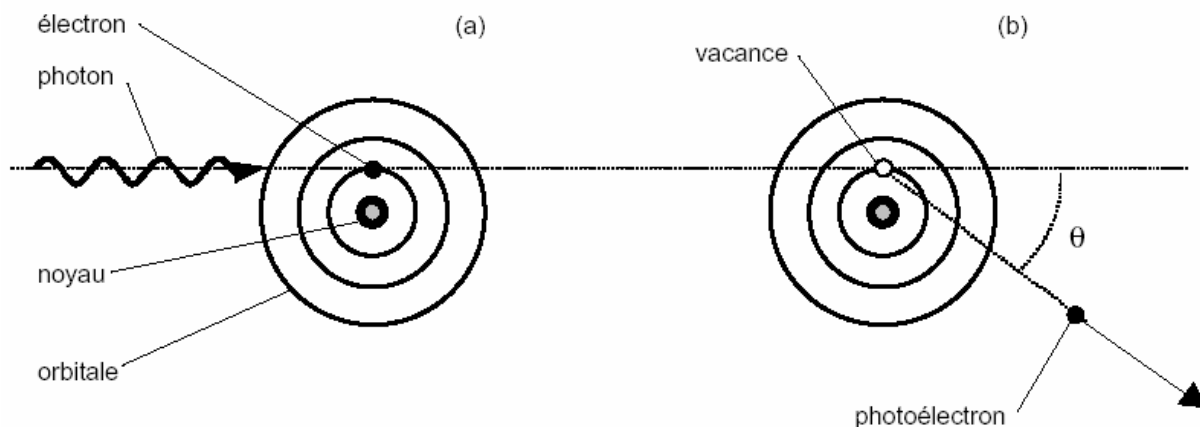


Figure II.7 Interaction d'un photon avec un atome par effet photoélectrique. Un électron interne est éjecté avec une énergie cinétique égale à l'énergie du photon diminuée de l'énergie de liaison.

La direction d'émission du photoélectron, toujours orientée vers l'avant, est variable avec l'énergie du photon incident. Plus l'énergie du photon est grande, plus grande sera la probabilité que le photoélectron soit émis autour de la direction du photon incident. Par exemple, des photoélectrons de 90 keV ont une probabilité maximale d'être émis vers 50° alors que des photoélectrons de 511 keV ont une probabilité maximale pour un angle d'environ 22° .

L'effet photoélectrique est prédominant à basse énergie (< 100 keV) et sa probabilité d'apparition augmente avec le numéro atomique de la cible (à peu près proportionnellement à Z^5). Après un effet photoélectrique, l'atome est ionisé en couche profonde ; un électron des couches externes va alors venir combler la vacance de la couche interne (Figure II.17 p.21). Cette transition est radiative pour la plupart des éléments : on parle de fluorescence (cf. §II.2.4.1). Un processus de réorganisation non radiatif coexiste : ce sont les cascades Auger (cf. §II.2.4.2).

A chaque valeur de E_i , la section efficace présente une discontinuité (cf. exemple Figure II.8). La couche L ayant trois sous-couches, la courbe possède autant de discontinuités qui correspondent aux transitions possibles vers cette couche (entre 10 et 20 keV dans l'exemple). Ces pics et diminutions sont appelés **bords ou seuils d'absorption** (*M*, *L* ou *K-edge*). Plus l'énergie $h\nu$ du photon augmente, plus l'électron apparaît libre³, de sorte que la section efficace diminue avec les valeurs de $h\nu$ croissantes.

Le calcul des sections efficaces reste difficile car les fonctions d'ondes des orbitales doivent être prises en compte. Ces sections efficaces sont plutôt mesurées (lorsque cela est possible) et les

³ L'effet photoélectrique ne peut pas avoir lieu avec un électron libre (conservation de la quantité de mouvement).

valeurs sont disponibles, entre autres, au *National Institute of Standards and Technology* (NIST) [Berger 1998].

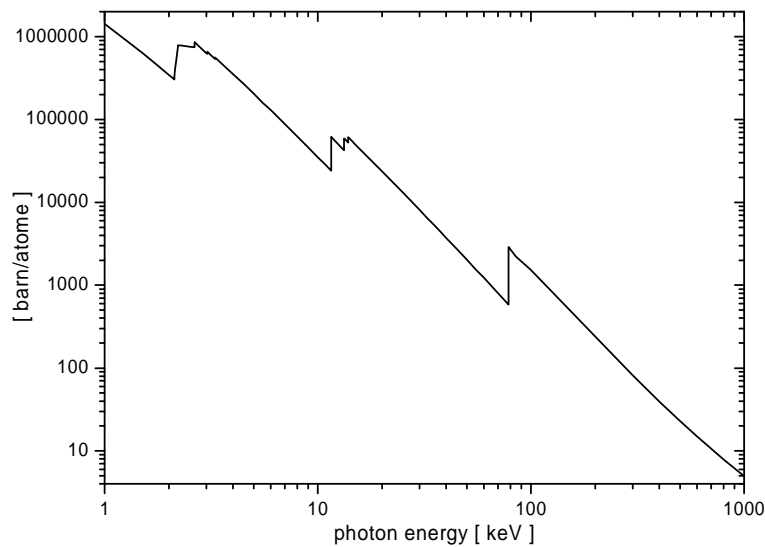


Figure II.8 Section efficace de l'effet photoélectrique dans le platine [Berger 1998].

II.2.2.4 Matérialisation : création de paire

Lorsqu'un photon passe dans un champ électrique (noyau par exemple), il peut disparaître en donnant naissance à un électron et un positron qui se partagent son énergie (Figure II.9). C'est le phénomène de matérialisation ou création de paire. Cet événement ne peut se réaliser que pour des photons d'énergie supérieure ou égale à deux fois la masse au repos de l'électron (ou positron), soit 1022 keV ; il ne concerne donc pas les irradiations réalisées en rayonnement synchrotron.

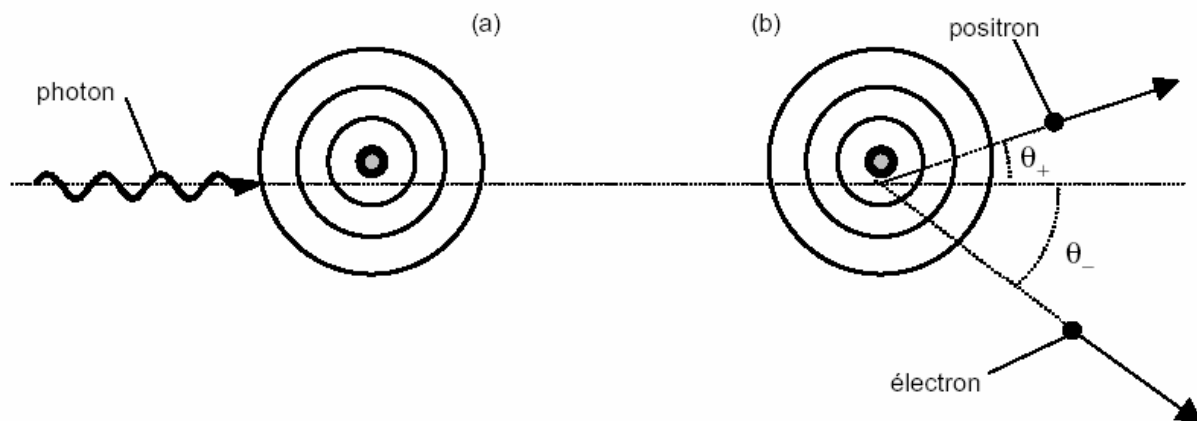


Figure II.9 Création d'un électron et d'un positron à proximité d'un noyau atomique par un photon incident.

II.2.2.5 Importance relative des différents effets

L'importance relative des trois types d'interactions affectant l'énergie du photon incident dans la gamme d'énergie comprise entre 10 keV et 10 MeV est représentée sur la Figure II.10. L'effet Compton est systématiquement le mode principal d'interaction pour des photons d'énergies comprises entre 1 et 5 MeV. Pour des énergies plus basses, l'effet Compton prédomine seulement pour les matériaux légers (tissus biologiques), laissant la place à l'effet photoélectrique pour les autres matériaux.

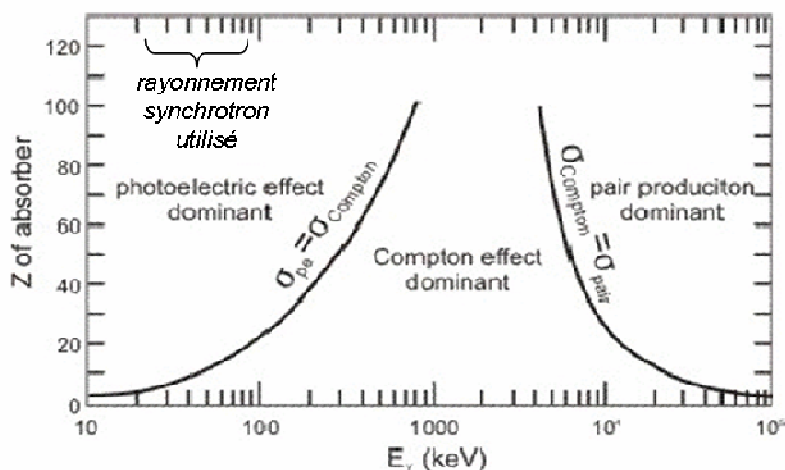


Figure II.10 Zones de prédominance des interactions en fonction de l'énergie des photons et du numéro atomique. Les lignes d'iso-probabilité d'apparition des effets sont représentées. D'après [Evans 1955]

II.2.2.6 Atténuation d'un faisceau de photons

Un faisceau étroit, de photons monochromatiques, ayant un flux incident ϕ_0 , pénétrant une couche de matière d'épaisseur massique x et de densité ρ , émerge avec un flux ϕ tel que :

$$\phi = \phi_0 \exp \left[-x \left(\frac{\mu_{att}}{\rho} \right)_{Z,E} \right] \text{ avec :}$$

- $(\mu_{att}/\rho)_{Z,E}$ est le **coefficient d'atténuation massique** propre à l'élément de numéro atomique Z , pour l'énergie E des photons considérés et exprimé en cm^2/g ;
- l'épaisseur massique x , définie comme la masse par unité de surface, est obtenue en multipliant l'épaisseur de matière t par la densité ρ ($x = \rho t$ exprimée en g/cm^2).

Le coefficient d'atténuation rend compte des différentes probabilités d'interaction (sections efficaces) des photons avec la matière. Dans le domaine d'énergie étudié, on peut écrire :

$(\mu_{att}/\rho) = (\sigma_{coh} + \sigma_{incoh} + \sigma_{phi} + \sigma_{paire})/uA$ où u est l'unité de masse atomique ($1/12$ de la masse du noyau de carbone 12 soit $1,6605402 \cdot 10^{-27}$ kg) et A la masse atomique relative de l'élément considéré. σ_{coh} et σ_{incoh} sont respectivement les sections efficaces de diffusion élastique (Rayleigh) et inélastique (Compton), σ_{phi} est la section efficace d'interaction par effet photoélectrique et σ_{paire} la section efficace de création de paire.

L'occurrence des événements dépend fortement du milieu traversé (numéro atomique) et de l'énergie des photons incidents. Les coefficients $(\mu_{att}/\rho)_{Z,E}$ se trouvent dans des tables de références régulièrement mises à jour [Hubbell 1997] (cf. exemple de la Figure II.11). En multipliant le coefficient d'atténuation massique par la densité du matériau considéré, on obtient le **coefficient d'atténuation linéique** μ_{att} , exprimé en cm^{-1} .

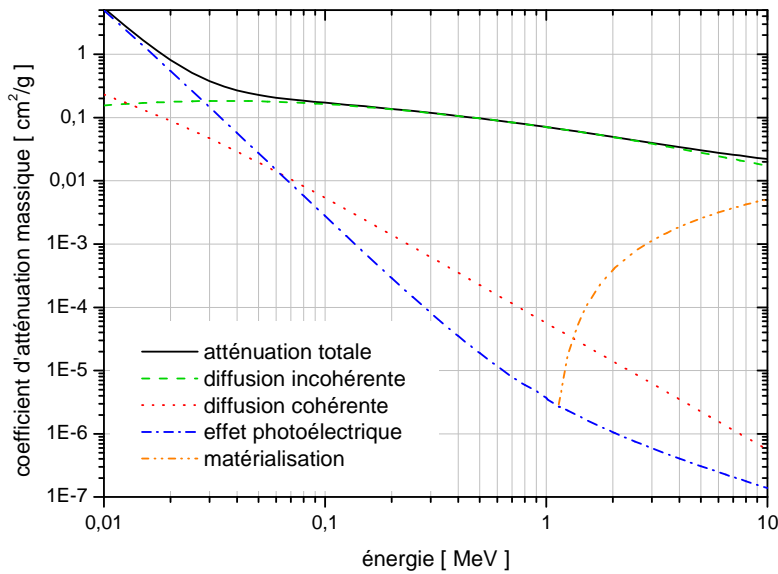


Figure II.11 Coefficients d'atténuation massique pour l'eau entre 10 keV et 10 MeV. Les composantes de l'atténuation pour chaque type d'interaction sont visibles.

Le coefficient d'atténuation massique d'un composé est donné par la loi d'additivité :

$$(\mu_{att}/\rho)_{comp,E} = \sum_i w_i (\mu_{att}/\rho)_{i,E}$$

avec w_i , avec w_i , la fraction massique du $i^{\text{ème}}$ constituant atomique du composé.

II.2.3 Interactions électron matière

Les électrons, particules chargées, interagissent systématiquement puisqu'ils sont soumis aux champs électrostatiques (cortège électronique, noyau) lors de leur traversée dans la matière. Leurs trajectoires sont caractérisées par de grands changements de direction. Les interactions qui conduisent à une perte d'énergie cinétique et/ou à la déviation de ces particules (et de toute autre particule chargée) peuvent être classées en quatre grandes familles :

- Collision inélastique avec des électrons liés. Ce phénomène est de loin prépondérant. Lors de chaque collision, un ou plusieurs des électrons de l'atome passe dans un état excité ou bien l'atome est ionisé.
- Collision inélastique avec un noyau. L'électron subit essentiellement une déviation lors de laquelle il émet des photons (Bremsstrahlung). La quantité correspondante d'énergie cinétique est alors perdue par la particule.
- Collision élastique avec un noyau. Lors d'une collision élastique avec un noyau, la particule est déviée mais n'émet pas de rayonnement, elle ne fait pas passer le noyau dans un état excité. Les électrons ont de grandes chances de subir ce genre d'interaction.
- Collision élastique avec des électrons liés. Une particule incidente peut être déviée de manière élastique par le champ électronique des atomes. Le transfert d'énergie est généralement inférieur au potentiel (le plus bas) d'excitation. Cette interaction est significative pour des électrons de très basses énergies (<100 eV).

Seules les collisions inélastiques, conduisant à une perte importante de l'énergie cinétique des électrons, sont décrites dans cette section.

II.2.3.1 Collision inélastique avec des électrons liés

La collision entre un électron et le cortège électronique des atomes du milieu est le mécanisme principal de perte d'énergie cinétique. Ce phénomène est souvent décrit sous le terme générique de "collision" (Figure II.12).

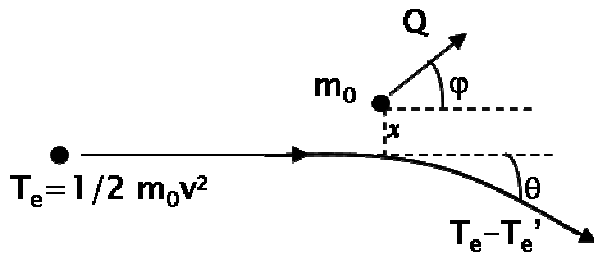


Figure II.12 Schéma classique d'une interaction coulombienne (collision d'ionisation) entre un électron d'énergie cinétique T_e et un électron libre statique (de masse m_0) auquel l'énergie Q est transférée. La valeur x est appelée paramètre d'impact. D'après [Evans 1955].

Afin de donner une équation permettant d'évaluer la perte d'énergie par voie collisionnelle, faisons les hypothèses simplificatrices suivantes :

- L'électron n'interagit que par l'intermédiaire de la force de Coulomb et uniquement avec une seule particule du milieu à la fois.
- Le phénomène d'agitation thermique n'est pas considéré. Cela revient à dire que l'énergie cinétique de l'électron incident est beaucoup plus grande que l'énergie thermique des particules du milieu.
- L'électron bousculé est considéré comme libre, c'est-à-dire que l'énergie de liaison est considérée petite devant l'énergie cinétique de l'électron incident. La collision, en réalité inélastique, sera donc considérée comme élastique.
- La vitesse de l'électron est très inférieure à la vitesse de la lumière. Ainsi, aucun phénomène relativiste n'est à prendre en considération.

La section efficace différentielle classique par électron de l'atome, pour un transfert d'énergie compris entre Q et $Q + dQ$ est :

$$d\sigma = \frac{2\pi e^4}{m_0 v^2} \frac{dQ}{Q} \text{ en cm}^2/\text{électron},$$

avec $m_0 v^2 = T_e$ l'énergie cinétique de l'électron incident et e la charge élémentaire.

Dans ce cas, la perte d'énergie totale par voie collisionnelle (ionisations) se traduit par la formule de Bethe modifiée pour tenir compte :

- de la petite masse des électrons, qui annule le fait que la particule incidente ne change pas de trajectoire lors de la collision ;
- et du fait que la collision a lieu entre deux particules identiques (non discernables).

Une des conséquences notable est la valeur du maximum d'énergie transférable qui devient $T_e/2$ où T_e est l'énergie cinétique de l'électron incident. La formule de Bethe devient :

$\left(\frac{dE}{dl}\right)_{col} = \frac{2\pi e^4}{T_e} Z N \ln\left(\frac{\sqrt{2} T_e}{I}\right)$ avec e la charge élémentaire, I le potentiel d'ionisation du milieu, N la densité d'atomes de numéro atomique Z dans le milieu.

II.2.3.2 Interaction avec un noyau

Les électrons sont les seules particules chargées pour lesquelles ce type d'effet contribue de manière substantielle à la perte d'énergie. Par ailleurs, ce phénomène reste négligeable aux énergies utilisées dans les travaux de cette thèse pour des milieux à faible numéro atomique.

Un électron passant à proximité du noyau est dévié de sa trajectoire (attraction coulombienne). La perte d'énergie accompagnant cette décélération se présente sous forme de rayonnement appelé rayonnement de freinage ou *Bremsstrahlung* (de l'allemand *bremsen* freiner et *Strahlung* radiation).

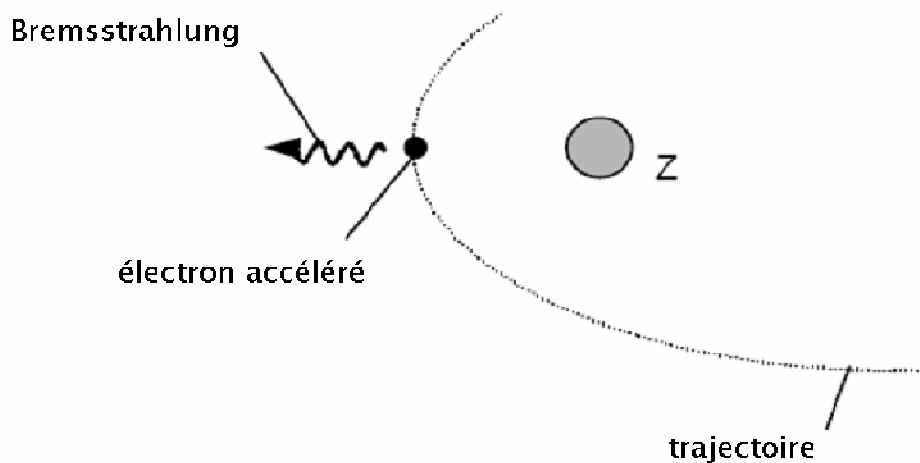


Figure II.13 Un électron passant à proximité du noyau est dévié de sa trajectoire. La perte d'énergie accompagnant cette décélération se présente sous forme de rayonnement appelé rayonnement de freinage (*Bremsstrahlung*). Ce mode d'interaction est privilégié lorsque l'énergie cinétique de l'électron est grande et le noyau cible riche en nucléons.

Selon le modèle du dipôle oscillant en électromagnétisme, une particule chargée de masse m subissant une accélération \vec{a} émet une quantité de radiation (sous la forme de photons) proportionnelle à $|\vec{a}|^2$. Or, au voisinage d'un noyau contenant Z protons, l'accélération est proportionnelle à Z/m (principe fondamental de la dynamique). Le flux radiatif émis est donc proportionnel à Z^2/m^2 . Le terme en $1/m^2$ révèle que la perte d'énergie par voie radiative sera bien plus importante pour les électrons que pour des ions. La composante en Z^2 implique que le freinage sera s'autant plus efficace que le numéro atomique du milieu sera grand. C'est d'ailleurs sur ce principe que repose la production de RX dans les tubes et accélérateurs médicaux. Par contre, ce type d'interaction est négligeable dans l'eau (Figure II.16 p.20), et par conséquent dans les milieux biologiques aux basses énergies ($E \leq 100 \text{ keV}$).

II.2.3.3 Cas du positron

De même masse et de charge opposée, l'anti-particule de l'électron a également un parcours chaotique dans la matière. La différence principale entre les électrons et les positrons se manifeste en fin de trajectoire, lorsque le positron s'annihile avec un électron du milieu et donne lieu à l'émission de deux photons de 511 keV, à 180° l'un de l'autre (Figure II.14.b). Ces photons sont bien plus pénétrants que les électrons et sont donc susceptibles de déposer leur énergie loin des traces des positrons dont ils sont issus.

Dans le cadre des irradiations en rayonnement synchrotron, aucun positron ne peut être créé. Ce phénomène sera considéré dans les calculs mettant en jeu un rayonnement haute énergie, disponible au CHU.

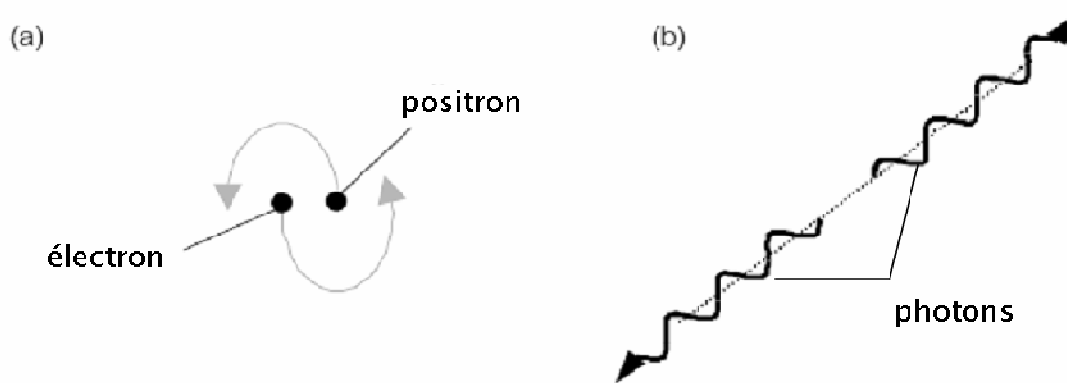


Figure II.14 Après un temps très court à l'état de positronium (a), la paire électron positron s'annihile en émettant deux photons ayant chacun une énergie de 511 keV, à 180° l'un de l'autre (b).

II.2.3.4 Ralentissement des électrons dans la matière

II.2.3.4.1 Portée des électrons

Il n'est pas possible d'estimer la longueur du parcours d'un électron dans la matière à cause de ses grandes fluctuations. Ainsi, une grandeur expérimentale a été définie pour caractériser la pénétration des électrons. La portée R (*range* en anglais) est extrapolée d'après l'enregistrement des électrons sortants d'épaisseurs variables de matière (exemple Figure II.15 pour des électrons d'énergie inférieure à 100 keV).

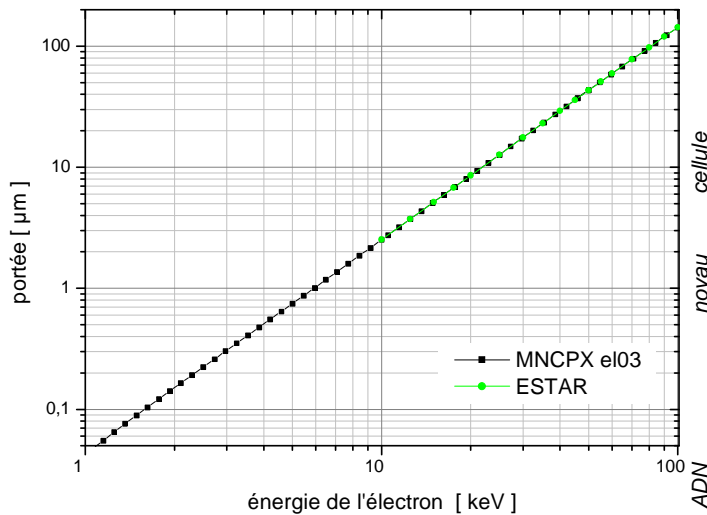


Figure II.15 Portée des électrons dans l'eau, d'après deux bases de données : la bibliothèque disponible dans MCNPX [Pelowitz 2005] et ESTAR disponible auprès du NIST [Berger 2000]. A droite du graphe, sont indiqués les éléments biologiques couverts par la portée des électrons.

II.2.3.4.2 Pouvoir d'arrêt

Le pouvoir d'arrêt total S se définit comme le quotient de l'énergie perdue dE par la particule chargée en traversant l'épaisseur de matière dl :

$$S = \frac{dE}{dl} . \text{ Il s'exprime en } \text{J}\cdot\text{m}^{-1} .$$

On trouve couramment dans les tables le pouvoir d'arrêt massique total S/ρ exprimé en $\text{J}\cdot\text{m}^2\cdot\text{kg}^{-1}$:

$$\frac{S}{\rho} = \frac{dE}{\rho dl} \text{ où } \rho \text{ est la masse volumique du matériau traversé.}$$

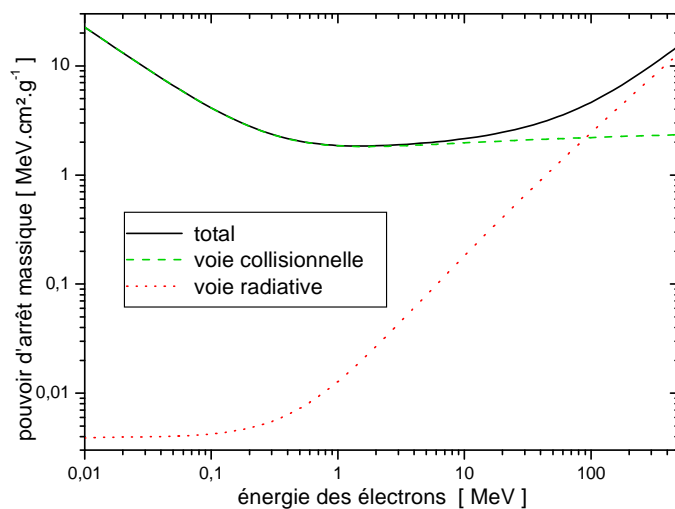


Figure II.16 Pouvoir d'arrêt total, et ses composantes collisionnelle et radiative, des électrons de 10 keV à 500 MeV dans l'eau.

Le pouvoir d'arrêt massique total peut être séparé en deux composantes (cf. Figure II.16) :

$$\frac{S}{\rho} = \left(\frac{S}{\rho} \right)_{col} + \left(\frac{S}{\rho} \right)_{rad} .$$

Le pouvoir d'arrêt massique collisionnel $(S/\rho)_{col}$ comprend toutes les pertes en énergie dues aux collisions qui engendrent des électrons secondaires (et dues au rayonnement Cerenkov pour des particules de très haute énergie). Le pouvoir d'arrêt massique radiatif $(S/\rho)_{rad}$ inclut les pertes par Bremsstrahlung.

II.2.3.4.3 Transfert d'énergie linéique

Le transfert d'énergie linéique (TEL) ou pouvoir d'arrêt collisionnel linéique L , d'un matériau est le rapport de l'énergie moyenne perdue dE par la particule due aux collisions avec les électrons, sur l'élément de distance dl traversé : $L = dE/dl$. Il s'exprime habituellement en keV/ μm .

Un concept plus général du transfert d'énergie linéique implique une valeur de coupure en énergie (*energy cut off*). On parle alors de transfert d'énergie linéique restreint L_{Δ} , défini comme un TEL où les transferts d'énergie pris en compte dE_{Δ} sont limités à une valeur maximale Δ . Typiquement, Δ vaut 100 eV, ce qui correspond à peu près à un parcours résiduel de 5 nm d'un électron dans l'eau, distance approximative correspondante au diamètre de la double hélice d'ADN.

II.2.4 Réorganisation du cortège électronique

Un atome ionisé par l'un des processus décrits plus haut (effet photoélectrique, collisions) retrouve un cortège électronique complet par deux processus (Figure II.17) qui coexistent selon les probabilités représentées par la Figure II.18 :

- l'un radiatif : c'est la fluorescence ;
- l'autre non radiatif : c'est l'effet Auger.

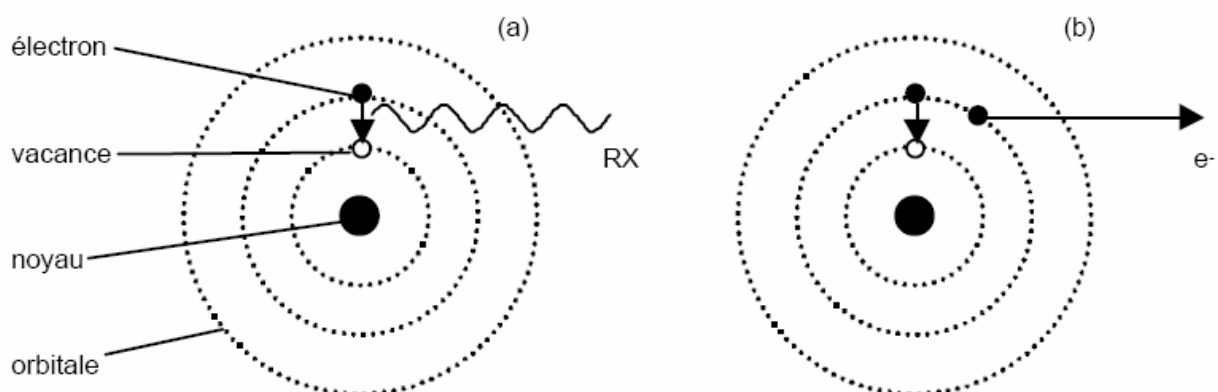


Figure II.17 Stabilisation du cortège électronique. Après une ionisation, la vacance créée est réoccupée par un électron plus extérieur. L'énergie excédentaire de l'électron peut être libérée par émission de rayonnement X de fluorescence (a), ou par émission d'électron Auger (b).

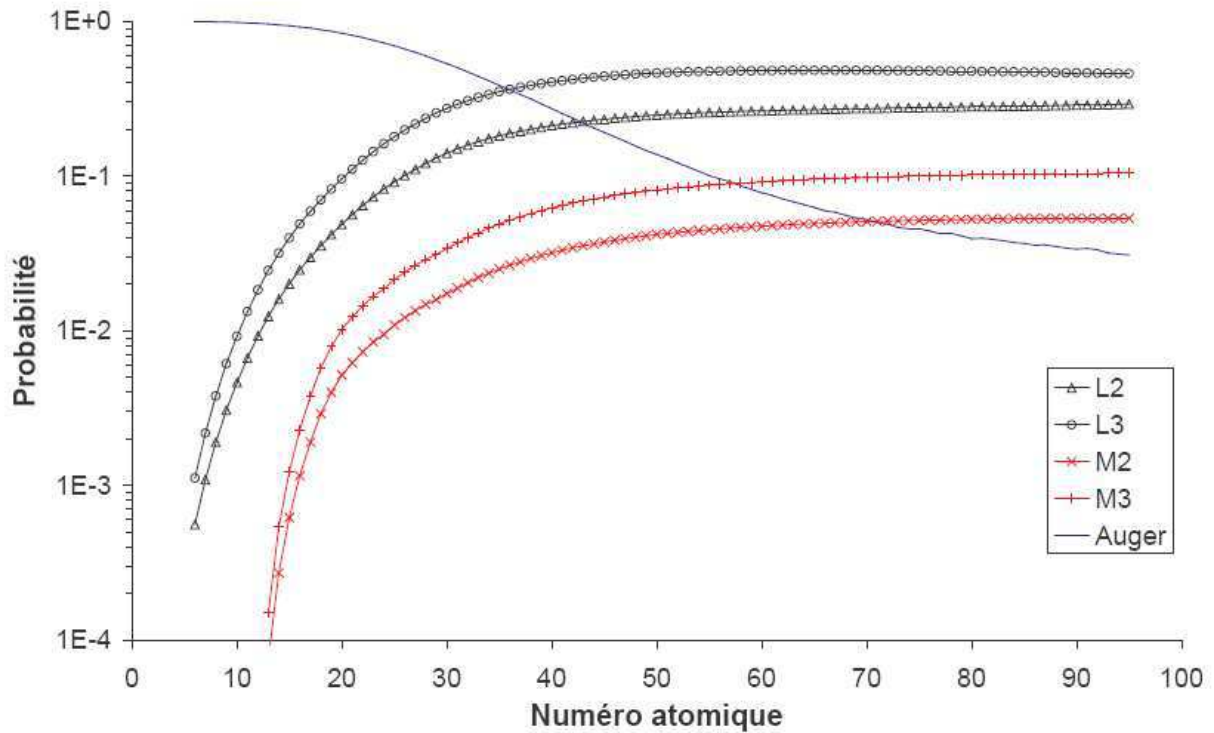


Figure II.18 Probabilités des transitions radiatives (symboles liés) et des transitions Auger (ligne continue) vers la couche K pour les différents éléments (données EPDL [Cullen 1997]).

II.2.4.1 La fluorescence

Le mode radiatif correspond à l'émission d'un rayonnement dit de fluorescence, dont le spectre discontinu est caractéristique du matériau (énergie quantifiée entre les couches électroniques cf. Figure II.19a). Ce phénomène de relaxation est d'autant plus probable et intense que le numéro atomique du matériau est grand et que l'électron éjecté provient d'une couche profonde (Figure II.18).

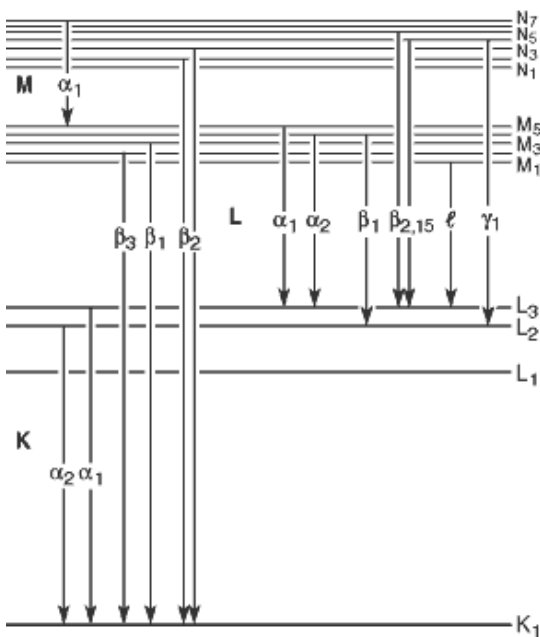


Figure II.19 Transitions électroniques dans les atomes donnant lieu aux différentes raies d'émission. (Source : http://xdb.lbl.gov/Section1/Sec_1-2.html)

II.2.4.2 L'effet Auger

Le mode de désexcitation non radiatif (ou électronique) est également connu sous le nom de cascade ou effet Auger ; il conduit à l'émission d'électrons. Etant donné qu'une vacance électronique initialement produite par le photon incident conduit à deux nouvelles vacances électroniques, qui à leur tour peuvent en produire autant, toute une cascade électronique peut être générée. L'atome est finalement laissé dans un état de multiples ionisations. La désexcitation non radiative est prépondérante dans le cas d'atomes légers ($Z \leq 8$) qui subissent principalement des ionisations en couche K (Figure II.20).

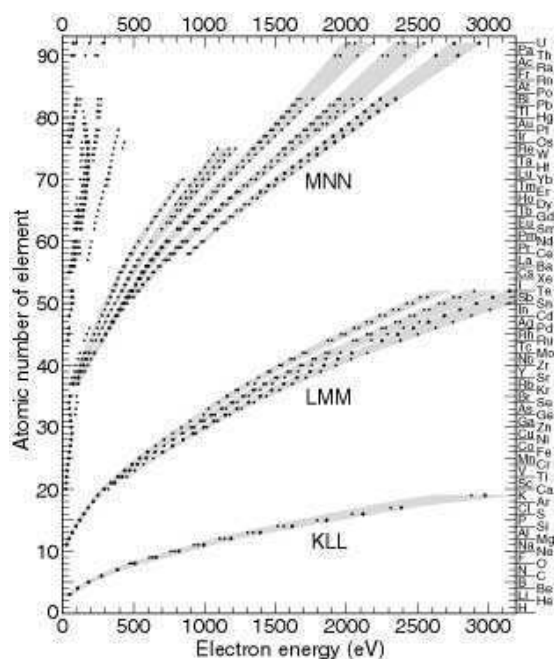


Figure II.20 Energie des électrons Auger pour les différents éléments. Les points indiquent les énergies des électrons du pic principal pour chaque élément. (Source : http://xdb.lbl.gov/Section1/Sec_1-4.html).

II.3 Grandeurs dosimétriques

En pratique, le transport des particules ne peut être caractérisé que par des valeurs statistiques définissant le champ de radiation ou par un effet moyen sur le milieu irradié. Ces valeurs sont les quantités de base utilisées en dosimétrie et sont décrites dans ce qui suit [ICRU 1993].

II.3.1 Fluence et fluence énergétique

La fluence Φ est définie comme étant le nombre de particules incidentes dN sur une sphère de section infinitésimale da et s'exprime habituellement en m^{-2} :

$$\Phi = \frac{dN}{da}$$

Le flux représente en général la fluence rapportée par unité de temps.

La fluence ne contient qu'une information quantitative sur les particules incidentes. Afin d'introduire une grandeur en énergie, la notion d'énergie radiante R est utilisée. Elle représente l'espérance de l'énergie totale (exclusion faite de l'énergie de masse) transportée par les N

particules traversant la sphère élémentaire. La fluence énergétique Ψ à travers la section da , s'exprime en J/m^2 et est définie comme :

$$\Psi = \frac{dR}{da}$$

La fluence énergétique s'exprime aussi sous forme différentielle. Les variables peuvent être l'angle solide $d\Psi/d\Omega$, ou l'énergie $d\Psi/dE$. Dans ce dernier cas, la distribution résultante est appelée spectre en énergie du rayonnement $\Psi(E)$ et la fluence énergétique peut s'écrire sous la forme suivante :

$$\Psi = \int_{E=0}^{E=E_{\max}} \Psi(E) dE = \int_{E=0}^{E=E_{\max}} E \Phi(E) dE$$

II.3.2 Kerma

Kerma est une abréviation pour *Kinetic Energy Released per unit MAss*. Le kerma K représente la somme des énergies transférées aux particules chargées dE_{tr} par des particules ionisantes non chargées, rapportée à la masse du milieu considéré dm :

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm}$$

Le kerma s'exprime en J/kg , ou Gray (Gy). Il est aussi relié à la fluence énergétique du rayonnement (spectre de photons $\Psi(E)$), par :

$$K = \int_{E=0}^{E=E_{\max}} \Psi(E) \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{Z,E} dE$$

où $(\mu_{tr}/\rho)_{Z,E}$ est le coefficient massique de transfert en énergie d'un matériau de numéro atomique Z ayant une masse volumique ρ dans le milieu, à l'énergie E . Il s'exprime usuellement en cm^2/g . Ce coefficient donne la fraction d'énergie photonique transformée en énergie cinétique des particules chargées et par unité d'épaisseur massique du milieu absorbant. En conséquence, toute énergie éventuellement rayonnée (Bremsstrahlung) par les particules secondaires est incluse dans ce transfert.

Le kerma peut également s'exprimer sous la forme :

$$K = \Psi \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{Z,E} / (1 - g)$$

où g est la fraction énergétique de l'électron secondaire perdue par rayonnement et $(\mu_{en}/\rho)_{E,Z}$ est le coefficient massique d'absorption en énergie propre au matériau de numéro Z . Ce coefficient (disponible dans des tables [Hubbell 1997]) ne comprend donc pas les transferts d'énergie éventuels par Bremsstrahlung. De la formule précédente, on déduit une autre écriture du kerma :

$$K = \Psi \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{Z,E} + \Psi \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{Z,E} \left(\frac{g}{1-g} \right) = K_{col} + K_{rad}$$

où K_{col} est le kerma collisionnel et K_{rad} le kerma radiatif. Le processus de Bremsstrahlung est peu probable pour les matériaux à faible numéro atomique et pour les électrons de basse énergie

(cf. §II.2.3.2 p.18). Ainsi, g est petit et le kerma radiatif peut être négligé dans les applications dont traite le document:

$$K \cong \Psi \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{Z,E} .$$

II.3.3 Energie impartie et dose absorbée

L'énergie impartie à la matière ε par un rayonnement ionisant dans un volume V donné est :

$$\varepsilon = (R_{in})_n - (R_{out})_n + (R_{in})_c - (R_{out})_c + \sum Q$$

- où
- $(R_{in})_n$ est l'énergie radiante des particules neutres entrant dans le volume V ,
 - $(R_{out})_n$ est l'énergie radiante des particules neutres sortant du volume V ,
 - $(R_{in})_c$ est l'énergie radiante des particules chargées entrant dans le volume V ,
 - $(R_{out})_c$ est l'énergie radiante des particules chargées sortant du volume V ,
 - $\sum Q$ est l'énergie nette résultant des changements de masse de repos dans le volume V .

La dose absorbée se définit par l'énergie impartie moyenne $\bar{\varepsilon}$:

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm}$$

où $d\bar{\varepsilon}$ est l'énergie impartie moyenne à la matière de masse dm . La dose absorbée s'exprime en J/kg sous le nom de Gray noté Gy (1 Gy = 1 J/kg). Formellement, la dose absorbée est donc l'énergie impartie en un point par unité de masse dont on a pris la moyenne sur un grand nombre de réalisations.

Si chaque particule chargée d'un type et d'une énergie donnés, sortant du volume, est remplacée par une particule identique (en terme d'espérance mathématique) alors la condition dite d'**équilibre électronique** est remplie et on peut écrire :

$$\varepsilon = (R_{in})_n - (R_{out})_n + \sum Q$$

Lorsque cette condition est pleinement remplie, la dose absorbée par un milieu peut se calculer à partir de la fluence et du coefficient massique d'absorption en énergie (calculé pour le milieu considéré).

$$D = \Psi \frac{\mu_{en}}{\rho}$$

En condition d'équilibre électronique, si le phénomène de Bremsstrahlung est négligeable (photons de basse énergie traversant un milieu de faible numéro atomique), le kerma est une bonne approximation de la dose absorbée.

II.4 Volumes définis par l'ICRU pour la radiothérapie

L'enjeu de la radiothérapie est de délivrer une dose létale à la tumeur tout en préservant les tissus sains avoisinants. Afin de tenir compte des éventuelles extensions de la tumeur, du mouvement du patient et/ou de ses organes et des incertitudes mécaniques des appareils de traitement, des marges

de sécurité sont établies autour des tumeurs⁴. Pour unifier les notations et les terminologies, l'ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) a défini des volumes précis pour la prescription des doses. Les rapports 50 et 62 publiés par l'ICRU donnent les définitions qui suivent.

- Le volume tumoral macroscopique (*Gross Tumor Volume GTV*) correspond à l'ensemble des lésions tumorales mesurables, palpables ou visibles.
- Le volume cible clinique (*Clinical Target Volume CTV*) correspond à l'ensemble du volume dans lequel on veut éradiquer la maladie cancéreuse. Il étend le GTV aux extensions évaluées à partir de l'histoire du patient.
- **Le volume cible prévisionnel** (*Planning Target Volume PTV*) est un concept géométrique obtenu en ajoutant une marge de sécurité autour du CTV permettant de prendre en compte les mouvements essentiels des organes et/ou les incertitudes de réalisation du traitement. Il s'agit du volume le plus large tenant compte de toutes les incertitudes.
- Le volume traité (*Treated Volume TV*) est le volume contenu dans une enveloppe d'isodose spécifiée par le radiothérapeute et correspondant à un niveau de dose minimal approprié pour traiter la maladie. Dans les conditions idéales, il correspond au PTV.
- Le volume irradié (*Irradiated Volume IV*) est le volume de tissu recevant une dose significative vis-à-vis de la tolérance des tissus sains.
- Les organes à risque (*Organs At Risk OAR*) sont tous les organes ne devant pas recevoir plus d'une certaine dose.

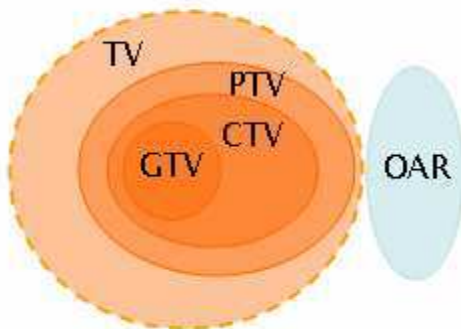


Figure II.21 Illustration de différents volumes définis pour les traitements en radiothérapie.

⁴ Cette section est largement reprise de la section 1.1.1 de la thèse de C. Le Verre [Le Verre 2004].

III MATERIELS ET METHODES

III.1 Le rayonnement synchrotron et la ligne médicale de l'ESRF

Le rayonnement synchrotron (RS) a longtemps été le cauchemar des physiciens travaillant sur des expériences en physique des particules. En effet, il est responsable d'une grande perte d'énergie dans les sections courbes des grands accélérateurs. Ayant de nombreuses propriétés, d'autres physiciens se sont intéressés à ce rayonnement pour analyser la matière et ont greffé leurs expériences sur les grands accélérateurs. Depuis le début des années 1980, des machines sont dédiées à l'usage exclusif du rayonnement synchrotron pour la recherche.

Des électrons libres peuvent être déviés de leur trajectoire en passant à proximité d'une charge électrique locale (noyau atomique) : la perte d'énergie radiative, conséquence de leur décélération, est appelée *Bremsstrahlung* pour rayonnement de freinage (cf. II.2.3.2 p.18). Lorsque ce phénomène est produit par des structures magnétiques particulières (arrangements astronomiques, aimants de courbure, *wigglers* ou onduleurs) pour des électrons relativistes (ici $\beta = 0,999\,999\,997$) ce rayonnement est appelé *rayonnement synchrotron* (Figure III.1). Ce rayonnement possède de nombreuses propriétés que les scientifiques exploitent différemment pour leurs recherches (cohérence, faible divergence, flux). Le spectre du rayonnement synchrotron est continu et s'étend de l'infrarouge aux rayons X durs avec une très grande intensité.

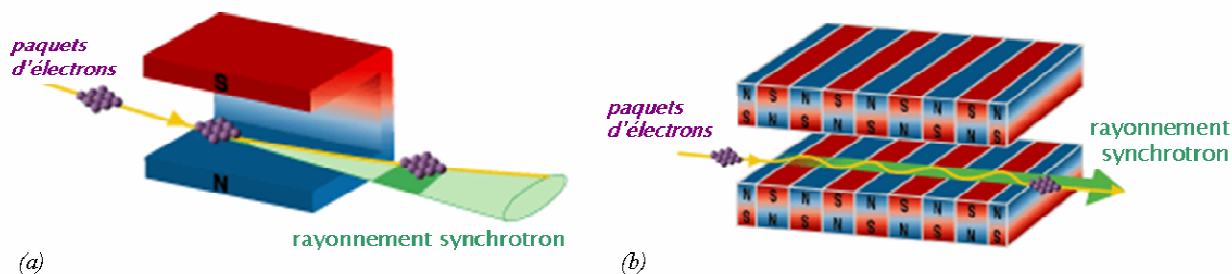


Figure III.1 Production du rayonnement synchrotron par un aimant de courbure (a) et un onduleur ou wiggler (b).

Dans les sections droites de l'anneau (Figure III.2b), on trouve des éléments d'insertion (*wiggler* ou onduleur) composés d'une succession de pôles magnétiques qui vont forcer l'oscillation des électrons de manière à produire un rayonnement cohérent, intense et très peu divergent⁵ qui sera amené dans la salle d'expérience par une conduite : on parle alors d'une ligne de lumière. A titre indicatif, le spectre issu du *wiggler* 17 (*Insertion Device* 17) fournissant le faisceau à la ligne médicale est présenté sur la Figure III.3.

⁵ Le RS issu des machines dites de 3^{ème} génération, présente une petite émittance, c'est-à-dire une très petite section à l'endroit où le faisceau intense est produit.

ESRF est l'acronyme anglais pour *European Synchrotron Radiation Facility*. C'est une installation européenne pour l'utilisation du rayonnement synchrotron. Le laboratoire a juridiquement le statut d'une entreprise privée dont les capitaux sont européens (27,5% France, 25,5% Allemagne, 15% Italie et 14% Grande-Bretagne pour les contributeurs majoritaires). Les collaborations s'étendent au-delà de l'Europe et on compte environ 3500 scientifiques extérieurs qui viennent chaque année utiliser la lumière synchrotron.

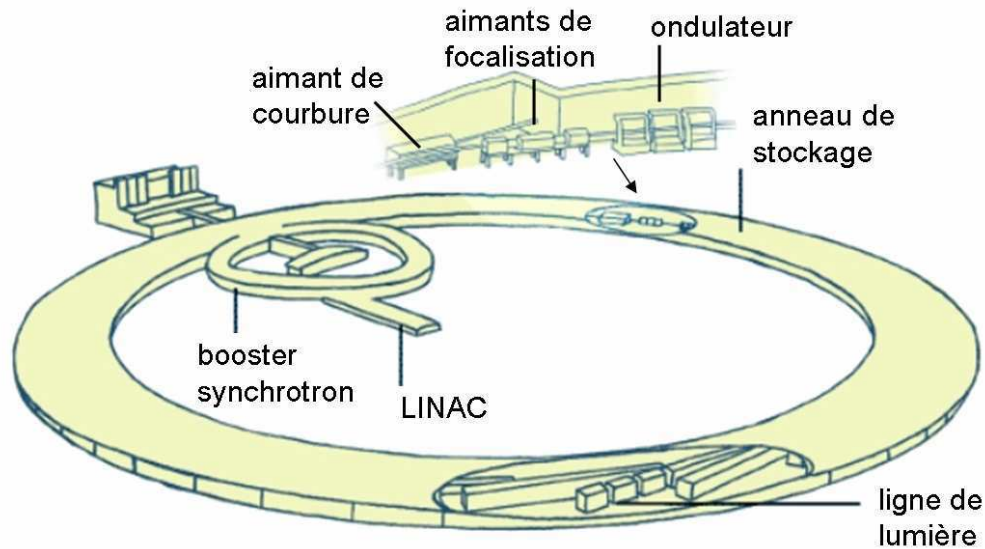


Figure III.2 L'installation ESRF. Les électrons sont portés à 6 GeV après leur passage dans l'accélérateur linéaire (LINAC) puis dans le booster (qui est le véritable synchrotron). Ils sont ensuite injectés dans l'anneau de stockage où ils restent confinés à énergie constante. L'intensité du courant dans l'anneau décroît avec un taux exponentiel dont la valeur dépend, entre autres, du mode de remplissage de l'anneau. Comme l'intensité lumineuse est fonction du courant électronique, une nouvelle injection est alors nécessaire au maintien d'un flux photonique élevé.

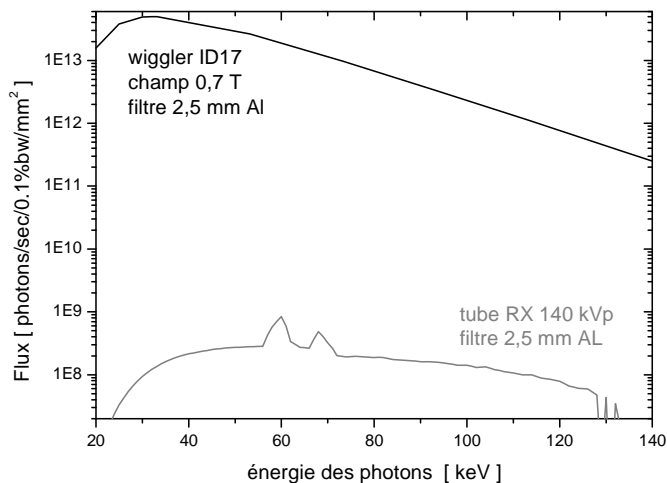


Figure III.3 Spectres issus du wiggler ID17 et d'un générateur de RX conventionnel (à 1 m de la source). La très grande intensité du rayonnement synchrotron et sa continuité sur une large gamme de fréquences permettent d'extraire un rayonnement monochromatique, i.e. une très fine bande d'énergie, gardant une bonne intensité. C'est dans la gamme des RX entre 30 keV et 85 keV que les utilisateurs de la ligne médicale travaillent sur des programmes d'imagerie ou de radiothérapie.

III.1.1 Monochromateur

Un monochromateur est un dispositif permettant de sélectionner une bande d'énergie dans un rayonnement à spectre large, comme le rayonnement synchrotron. Le monochromateur utilisé en mode tomographie sur la ligne ID17 est constitué de deux cristaux de silicium taillés 111 montés en géométrie de Laue (i.e. en transmission). Cette configuration permet d'obtenir un faisceau monochromatique quasiment toujours à la même hauteur, (40 ± 3) mm, quelle que soit l'énergie, et de direction parallèle au faisceau blanc d'entrée (Figure III.4). Une longueur d'onde (de largeur de bande d'environ 100 eV) est sélectionnée par les cristaux suivant la loi de Bragg :

$$\lambda = \frac{2d}{n} \sin \theta$$
 où λ est la longueur d'onde des rayons X, d est la distance entre deux plans cristallographiques, θ est le demi angle de déviation et n l'ordre de la réflexion.

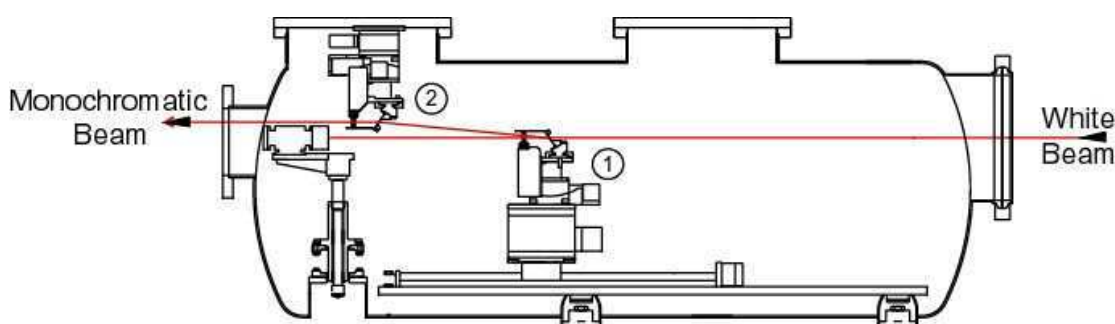


Figure III.4 Double monochromateur en géométrie de Laue installé sur la ligne médicale pour les expériences en mode tomographie.

III.1.2 Ajustement du faisceau et système de positionnement

Après un parcours de 150 m depuis le point source, le faisceau, au niveau de l'échantillon a une largeur maximale de 15 cm et une hauteur maximale de 1 à 3 mm selon l'énergie. En sortie du monochromateur, quatre plaques de tungstène de 3 mm d'épaisseur soigneusement usinées permettent d'ajuster le faisceau aux dimensions souhaitées (Figure III.5).

Un système de positionnement sophistiqué a été développé afin d'imager des patients. Le dispositif possède sept degrés de liberté. Il présente une excellente rigidité lors des mouvements de translation ou de rotation. La plateforme rotative sert par ailleurs à toute expérience d'imagerie tomodensitométrique et d'irradiation en mode tomographie (Figure III.6).

Pour la tomographie ou l'irradiation en mode tomographie (cf. section suivante), le système permet de positionner l'échantillon correctement dans le faisceau. Des translations verticales sont également nécessaires pour couvrir un volume (puisque la taille du faisceau excède rarement 2 mm). La vitesse de rotation peut atteindre environ à $180^\circ/\text{s}$. La translation verticale de la structure s'effectue avec une précision de 0,5 %, sur une hauteur de 200 mm.

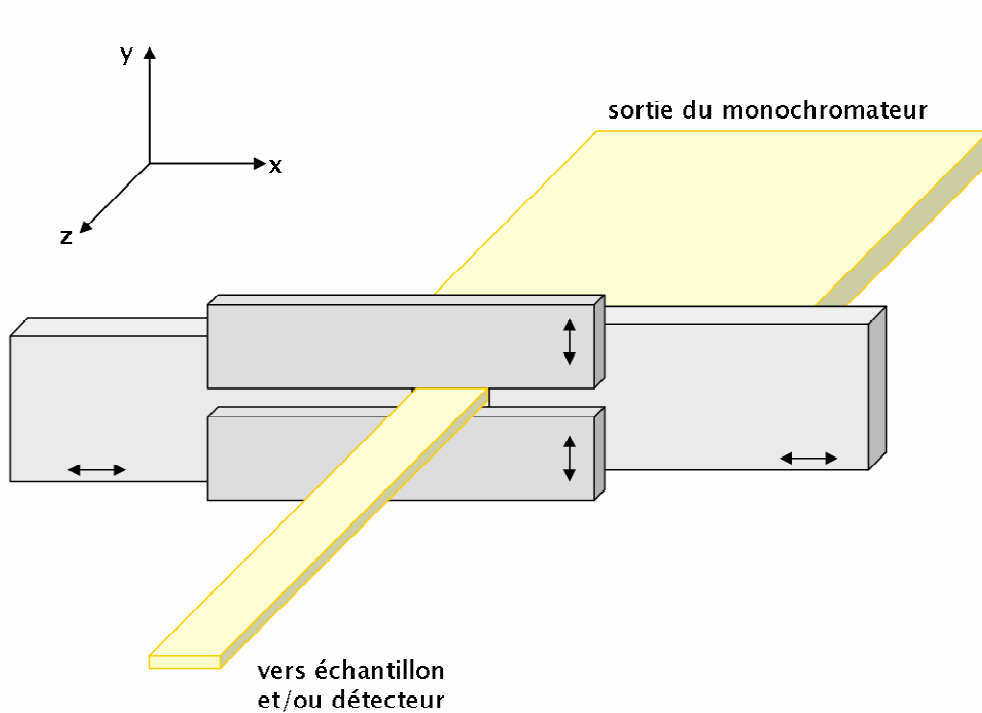


Figure III.5 Ajustement du faisceau synchrotron en sortie du monochromateur. Le sens de propagation est dirigé selon l'axe z . Les plaques de tungstène sont représentées en gris avec leur mouvement symbolisé par des doubles flèches. On définit le faisceau par sa largeur (axe x) et sa hauteur (axe y).

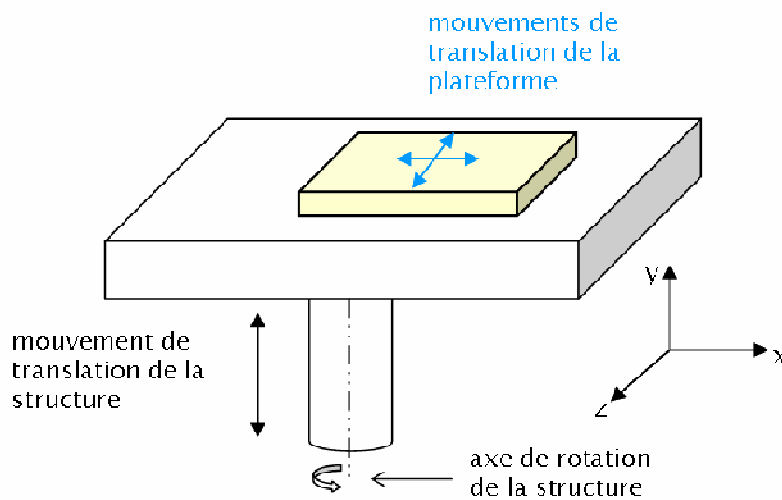


Figure III.6 Schéma du système de positionnement : la structure mesure environ 3 m dans la direction des axes x et z (propagation du faisceau). Les échantillons sont placés au niveau de la plateforme tournante (surface colorée) et maintenus à l'aide de différents supports selon leur nature. Les doubles flèches indiquent les mouvements.

III.1.3 Irradiation en mode tomographie

Avec le système d'acquisition tomographique, il est également possible de procéder à l'irradiation d'échantillons. Soit ceux-ci sont tradatés dans le faisceau (cas des échantillons biologiques, mesures de rendement de dose en profondeur), soit ils tournent dans le faisceau : il s'agit alors d'une irradiation en mode tomographie, utilisée en SSR. La largeur du faisceau est en général réduite à la

taille de la cible visée : hémisphère droit du rat, pseudo tumeur dans la fantôme de gel. La couverture d'un volume en hauteur est assurée par translation verticale de la structure, à la fin de chaque tour. C'est de cette manière que les rats ou fantômes pour la dosimétrie sont habituellement irradiés (Figure III.7).

Afin d'adapter la vitesse de rotation de la plateforme ω (soit le temps global d'exposition par coupe) à la valeur du courant dans l'anneau et à la dose voulue dans la zone d'intérêt, nous calculons un facteur F qui dépend du débit de dose mesuré, et de la géométrie de l'échantillon :

$$F = \dot{D}_{eau,éch} A,$$

où $\dot{D}_{eau,éch}$ est le débit de dose dans l'eau au niveau de l'échantillon et A représente le rapport des débits de dose entre le centre de la zone visée et celui mesuré en entrée (cf. p.45 pour la mesure du débit de dose). Cette valeur devrait normalement être déterminée par calcul Monte-Carlo avant l'irradiation, pour un échantillon donné. Une approximation consiste à calculer la $\frac{1}{2}$ atténuation moyenne de l'objet. Cette estimation reste valable tant que la contribution du rayonnement diffusé à la dose est petite (échantillon de petite taille). Un calcul Monte-Carlo a systématiquement été utilisé pour calculer le facteur A relatif aux irradiations de tubes, boîtes et fantômes lors des expériences en dosimétrie par gel.

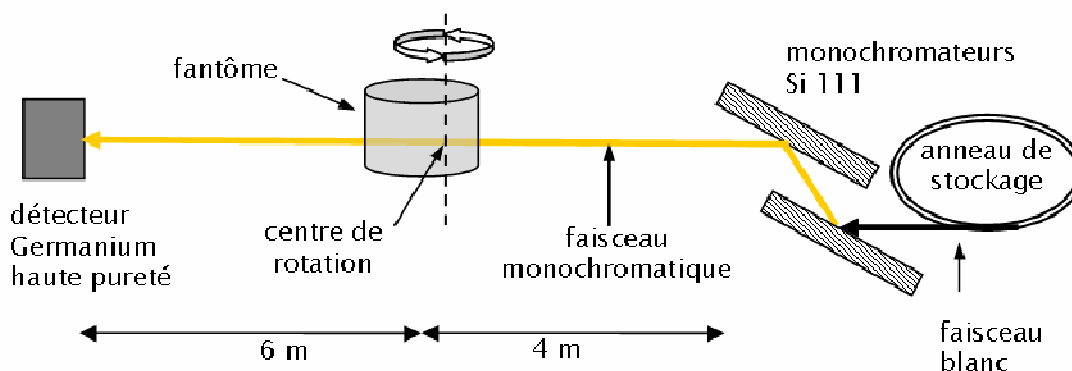


Figure III.7 Schéma du dispositif d'irradiation en mode tomographie, utilisé en SSR. Le détecteur au germanium haute pureté est utilisé pour l'acquisition en tomographie ainsi que pour la dosimétrie.

III.2 MCNPX: code de calcul Monte-Carlo

L'essentiel des calculs de dose présentés dans cette étude sont le résultat de simulations *Monte-Carlo* du transport de particules. Cette méthode a l'avantage de modéliser au mieux la réalité des interactions rayonnement-matière. Les particules (photons ici) sont dans un premier temps générées à partir d'une source dont la géométrie et le type ont été décrits par l'utilisateur. Elles sont ensuite transportées à travers les matériaux où les interactions se produisent selon des probabilités données par les sections efficaces. Pendant ces interactions, la particule est absorbée ou diffusée : de nouvelles particules peuvent alors être créées et éventuellement, transportées à leur tour. Ce procédé continue jusqu'à ce que la particule initiale (et ses particules subséquentes éventuelles) soit absorbée ou sorte de la géométrie. Les grandeurs d'intérêt, comme l'énergie déposée, sont estimées en moyennant sur un grand nombre de "particules sources". Ces quantités sont évidemment

sujettes à l'incertitude statistique (comptage), c'est-à-dire au nombre N d'*histoires* simulées, qui décroît habituellement avec \sqrt{N} .

L'idée d'utiliser l'échantillonnage aléatoire pour résoudre des problèmes mathématiques complexes est ancienne. Un des premiers essais documenté est relaté par le Compte de Buffon en 1777. Dans cette même période, le marquis de Laplace suggéra que le nombre π pouvait être évalué par échantillonnage aléatoire [Briesmaster 2000]. Mais le réel développement des techniques dites de Monte-Carlo est lié à la première bombe atomique ainsi qu'à l'émergence des ordinateurs durant la Seconde Guerre Mondiale. C'est en général à Stanislaw Ulam que l'on attribue l'invention de la méthode Monte-Carlo [Ulam 1947; Metropolis 1949]. Ce mathématicien d'origine polonaise travailla, avec John von Neumann, sur le projet Manhattan. Bien qu'essentiellement connu pour la conception de la bombe à hydrogène, Ulam proposa la méthode Monte-Carlo en 1946 alors qu'il réfléchissait aux probabilités de gagner au solitaire (un jeu de carte). Le haut lieu du jeu de l'époque donna finalement son nom à la méthode. Cité par Eckhardt [1987], Ulam retrace cet épisode :

« The first thoughts and attempts I made to practice [the Monte Carlo method] were suggested by a question which occurred to me in 1946 as I was convalescing from an illness and playing solitaires. The question was what are the chances that a Canfield solitaire laid out with 52 cards will come out successfully? After spending a lot of time trying to estimate them by pure combinatorial calculations, I wondered whether a more practical method than "abstract thinking" might not be to lay it out say one hundred times and simply observe and count the number of successful plays. This was already possible to envisage with the beginning of the new era of fast computers, and I immediately thought of problems of neutron diffusion and other questions of mathematical physics, and more generally how to change processes described by certain differential equations into an equivalent form interpretable as a succession of random operations. Later ... [in 1946, I] described the idea to John von Neumann, and we began to plan actual calculations. »

Le code Monte-Carlo développé à Los Alamos, pour le transport des neutrons, puis des photons et des électrons, a plus tard été nommé MCNP pour *Monte-Carlo N-Particle*. Une version du code nommée MCNPX (X pour *eXtended*) peut transporter presque toutes les particules sur une très grande gamme d'énergie. C'est ce code, dans ses versions β^6 qui est utilisé pour la plupart des calculs présentés dans ce document.

Les détails qui suivent concernent le code MCNPX β -2.6.a [Hendricks 2005] souvent référencé ensuite sous le nom générique de MCNPX. Toute commande spécifique (encore appelée carte) au code (Fortran 90) sera écrite entre accolades, comme ceci : {commande}.

III.2.1 Bibliothèques de données pour les photons et électrons

Des données actualisées de sections efficaces d'interaction (XCOM) des photons ainsi que les pouvoir d'arrêt des électrons (ESTAR) sont accessibles librement sur le site Internet du *National Institute of Standards and Technology* (NIST) [Berger 1998; Berger 2000].

⁶ Les versions β sont distribuées uniquement à des groupes de développeurs/testeurs.

Données interactions photon - atome

La bibliothèque MCPLIB04 a été distribuée en 2002. Les sections efficaces, facteurs de forme et tables de fluorescence sont tous issus de la bibliothèque ENDF/B-VI.8 qui est un formatage de la bibliothèque EPDL97 [Cullen 1997], la plus récente disponible actuellement. Les sections efficaces sont données pour des photons d'énergie incidente allant de 1 keV à 1 GeV. Les données de fluorescence sont tirées des données de relaxations atomiques disponibles dans ENDF/B-VI.8.

Données interactions électron - atome

La base de données EL03 utilisée est issue du code ITS3.0 [Halbleib 1992]. Les données de la bibliothèque contiennent diverses valeurs dont entre autres :

- les paramètres du pouvoir d'arrêt radiatif,
- les sections efficaces de production de Bremsstrahlung (rayonnement de freinage),
- les distributions en énergie du Bremsstrahlung,
- les énergies de liaison en couche K,
- les énergies de production des électrons Auger.

Les données suivantes sont calculées de manière interne :

- pouvoirs d'arrêt et parcours,
- probabilités de production de RX en couche K,
- probabilités de chocs électron - électron (knock-on),
- distributions angulaires du rayonnement de freinage,
- fluctuations des pertes d'énergies.

III.2.2 Physique modélisée par MCNPX

III.2.2.1 Transport et modèles physiques

Seules les particules concernant les travaux de la thèse (photons et électrons) sont abordées ici. Le code MCNPX permet de transporter soit les photons {mode p} soit les électrons {mode e} exclusivement, ou bien de transporter les deux types de particules {mode pe} sur une gamme de 1 keV à 1 GeV. Pour le transport des photons, l'utilisateur a le choix entre un modèle physique détaillé et un modèle plus simple qui est surtout adapté aux hautes énergies et qui n'a pas été utilisé dans ce travail.

Le premier paragraphe propose une familiarisation avec les notions d'enregistreur (*tally*), trace (*track*) et poids (*weight*). La description des interactions photons matière puis électrons matière selon MCNPX est ensuite présentée.

III.2.2.2 Enregistrement, trace et poids des particules

Enregistrement (ou comptage)

Différents types d'enregistreurs (*tallies*) de particules existent dans MCNPX. Ils servent par exemple à estimer le courant ou le flux traversant une surface, l'énergie déposée dans un volume. Certains sont propres à un type de particule, d'autres sont adaptés à plusieurs particules et peuvent en assembler la contribution. Il s'agit d'une ligne de commande spécifiée par la lettre « f », à laquelle s'ajoute un chiffre caractéristique et éventuellement un astérisque pour changer d'unité.

Trace

Chaque création d'une particule source initie une histoire. La *trace* reflète la trajectoire de la particule source durant son histoire. Il peut y avoir plusieurs traces pour une histoire si la particule source a interagi en engendrant une autre particule, etc. L'histoire d'une particule se termine lorsque celle-ci quitte la géométrie ou lorsque son énergie cinétique atteint un minimum (spécifié par l'utilisateur ou bien la valeur par défaut de 1 keV). Certains *tallies* utilisent la longueur d'une trace ayant traversé un volume donné pour déterminer une quantité d'intérêt telle que le flux ou le dépôt d'énergie. Le passage des surfaces par les traces est également utilisé pour calculer des flux ou des dépôts d'énergie.

Poids

MCNPX échantillonne la position d'une particule source initiée avec un *poids* statistique de 1. Cela est pratique pour normaliser les résultats mais l'utilisateur peut choisir une autre valeur. Ce poids reste constant pendant la durée de l'histoire de la particule et de sa descendance. Ainsi effet, un photon peut engendrer une autre particule, un électron par exemple et continuer sa course. L'électron éjecté et le photon ainsi diffusé, se voient attribuer un poids $\frac{1}{2}$ et ainsi de suite; au fil des interactions, la somme des poids reste constante. Le poids est une notion essentielle, à deux niveaux.

- Tout d'abord, lors de l'évaluation des doses déposées dans les cellules. La contribution de chaque particule passant par une cellule donnée est déterminée par son poids. Le poids est en quelque sorte représentatif de la contribution relative d'une particule au *tally* final.
- D'autre part, MCNPX offre la possibilité de biaiser la source ou bien d'augmenter l'importance de certaines zones afin d'accroître la vitesse de convergence du système. En effet, une particule entrant dans une zone généralement peu touchée sera enregistrée avec un poids élevé pour améliorer la statistique (vitesse de convergence), tout en respectant la proportionnalité vis-à-vis de sa probabilité de présence.

III.2.2.3 Transport des photons

La création d'électrons subséquents aux interactions photon-matière peut être traitée de trois façons différentes par MCNPX.

- Si le mode de transport des électrons est autorisé {mode pe}, alors toute interaction photonique (sauf la diffusion cohérente par définition) peut engendrer un électron qui sera mis en mémoire pour être transporté dans un second temps.
- Si les électrons ne sont pas transportés {mode p}, un modèle dit de *thick-target Bremsstrahlung* (TTB) est utilisé. Ce modèle génère des électrons mais suppose qu'il ont la même direction que le photon incident et sont immédiatement « absorbés » (i.e. non transportés). Tout rayonnement de freinage éventuellement produit par ces électrons non transportés est enregistré pour être transporté ultérieurement. Ainsi, les photons induits par des électrons ne sont pas négligés mais le transport des électrons, coûteux en temps de calcul, est omis.
- Même en {mode pe}, la modification d'une variable sur la carte {phys:p} empêche la génération d'électrons à partir d'interactions photonique, et par conséquent aucun photon de Bremsstrahlung ne peut être ensuite produit. Toute l'énergie de l'électron est déposée au point de collision.

MCNPX présente deux modèles de simulation des interactions photon-matière : l'un dit simple, l'autre détaillé. L'un ou l'autre est choisi par l'utilisateur en précisant sur la carte {phys : p, pour les photons, une énergie de coupure au-delà de laquelle seul le modèle simple est utilisé. Le modèle physique détaillé a été utilisé pour tous les calculs car l'utilisation de basses énergies (<100 keV) ne permet pas l'utilisation des approximations du modèle simple. La modélisation de chacune des interactions est décrite ci-après.

Modèle physique simple

Ce mode de simulation est surtout utile pour les photons de haute énergie. Il devient néanmoins inadapté si le problème contient des matériaux lourds ou d'importantes épaisseurs de matière à traverser. Seuls les phénomènes suivants sont considérés lors des interactions : effet photoélectrique, effet Compton (sur électron libre) et production de paire. L'effet photoélectrique est traité comme un processus d'absorption sans émission de fluorescence, la diffusion Compton est réalisée sans tenir compte des facteurs de forme. La diffusion cohérente est ignorée.

Modèle physique détaillé

Le modèle détaillé implique la diffusion cohérente, ainsi que la production de photons de fluorescence (ou électrons Auger) suivant un effet photoélectrique. Les facteurs de forme sont utilisés lors des diffusions cohérente et incohérente afin de tenir compte des effets de liaison des électrons.

III.2.2.3.1 Diffusion incohérente (Compton)

Afin de modéliser cette interaction il faut déterminer l'angle de diffusion θ par rapport à la direction d'incidence et l'énergie $E' = h\nu'$ du photon diffusé ainsi que l'énergie cinétique de l'électron $T_e = h\nu - h\nu'$, où $E = h\nu$ est l'énergie du photon incident. L'énergie cinétique de l'électron peut :

- être déposée localement,
- être transportée en {mode pe},
- être traitée par l'approximation TTB (par défaut).

La section efficace différentielle est ici décrite par la formule de Klein-Nishina pour un rayonnement non polarisé, qui peut s'écrire sous la forme suivante :

$$\frac{d\sigma_{KN}(E_\theta, \theta)}{d\theta} = 2\pi \sin \theta \frac{r_0^2}{2} \left(\frac{E_\theta}{E_0} \right)^2 \left(\frac{E_\theta}{E_0} + \frac{E_0}{E_\theta} - \sin^2 \theta \right)$$

- r_0 est le rayon classique de l'électron,
- θ l'angle de diffusion du photon par rapport à la direction d'incidence
- E_θ est l'énergie du photon diffusé à l'angle θ ,

En prenant en compte les facteurs de forme propres à chaque atome et en changeant les variables, la section efficace différentielle de la diffusion incohérente devient :

$$\sigma_{KN}(Z, \varepsilon, \mu) d\mu = I(Z, \nu) \sigma_{KN}(\varepsilon, \mu) d\mu.$$

Avec $\mu = \cos\theta$ et $I(Z, \nu)$ un facteur de diffusion approprié modifiant la section efficace différentielle de Klein-Nishina. La fonction de diffusion incohérente $I(Z, \nu)$ varie avec le numéro atomique Z de l'atome cible et du transfert de quantité de mouvement (*momentum transfert*) ν inverse d'une longueur telle que $\nu = \sin(\theta/2)/\lambda$, λ étant la longueur d'onde du photon incident.

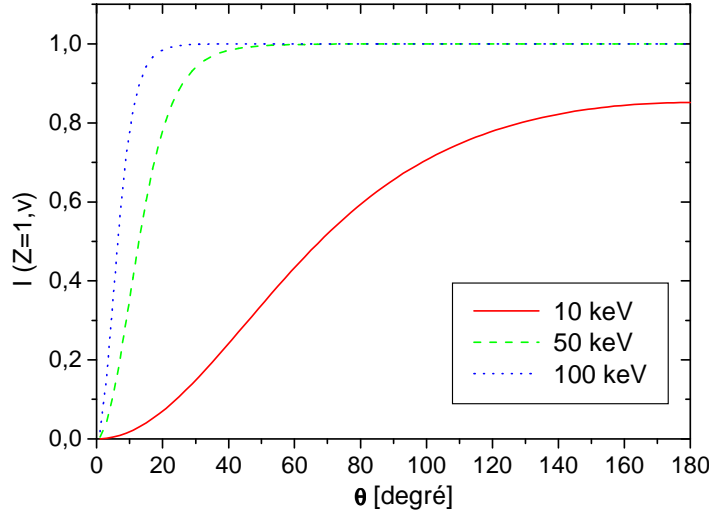


Figure III.8 Fonction de diffusion incohérente pour l'atome d'hydrogène (exprimé par la fonction $I(Z, \nu)$) corrigeant la valeur de la section efficace Compton en fonction de l'angle de diffusion et pour trois énergies de photons incidents.

Qualitativement, la fonction $I(Z, \nu)$ diminue la valeur de la section efficace donnée par la formule de Klein-Nishina (par électron) plus fortement dans la direction vers l'avant, pour les faibles énergies et les numéros atomiques grands, de manière indépendante (cf. exemple de la Figure III.8 pour l'atome d'hydrogène). Quel que soit Z , $I(Z, \nu)$ augmente de $I(Z, 0) = 0$ à $I(Z, \infty) = Z$.

III.2.2.3.2 Diffusion cohérente (Thomson - Rayleigh)

Cette interaction ne s'accompagne d'aucun dépôt d'énergie. Ainsi, aucun électron ne pourra être créé à la suite d'une diffusion cohérente. Seule la valeur de l'angle de diffusion θ du photon est calculée, puis le transport du photon continue. La section efficace différentielle est :

$$\sigma_{coh}(Z, \varepsilon, \mu) d\mu = F^2(Z, \nu) \sigma_T(\mu) d\mu$$

Avec $\mu = \cos\theta$ et $F(Z, \nu)$ un facteur de forme modifiant la section efficace de la diffusion Thomson $\sigma_T(\mu)$, qui correspond elle à la limite de la section efficace de diffusion incohérente lorsque $\varepsilon \rightarrow 0$: $\sigma_T(\mu) = \pi r_0^2 (1 + \cos^2 \theta) d\mu$.

La fonction $F(Z, \nu)$ varie avec le numéro atomique Z de l'atome cible et de ν inverse d'une longueur telle que $\nu = \sin(\theta/2)/\lambda$, λ étant la longueur d'onde du photon incident. Cette fonction a pour effet de diminuer plus fortement la section efficace Thomson pour la diffusion vers l'arrière, pour les énergies élevées et les petits numéros atomiques. Pour un élément de Z donné, $F(Z, \nu)$ décroît de $F(Z, 0) = Z$ à $F(Z, \infty) = 0$. La section efficace de diffusion cohérente est ainsi très fortement déformée vers l'avant.

III.2.2.3.3 Effet photoélectrique

L'effet photoélectrique consiste en l'absorption d'un photon d'énergie E suivie de l'éjection d'un électron lié avec une énergie E_l , telle que $E_l < E$, et d'énergie cinétique $T_e = E - E_l$. Les cas de non émission et émission de un, puis de deux photons de fluorescence sont décrits dans ce qui suit.

a/ Aucun photon d'énergie supérieure à 1 keV n'est émis.

Dans ce cas, la trace du photon initial est terminée et la cascade d'électrons qui tente de remplir la vacance électronique peut conduire à l'éjection d'électrons de basse énergie (effet Auger). L'énergie de ces électrons peut :

- être déposée localement,
- être transportée en {mode pe} si leur énergie est supérieure à 1 keV,
- être traitée par l'approximation TTB (par défaut).

b/ Un photon de fluorescence d'énergie supérieure à 1 keV est émis.

L'énergie E_{f1} du photon de fluorescence est la différence de l'énergie E du photon incident et de l'énergie cinétique T_e du photoélectron, diminuée encore d'une énergie résiduelle E'^7 qui est finalement dissipée par des processus Auger. Cette dissipation conduit à la création d'électrons et photons de plus faible énergie qui pourront éventuellement être transportés. En résumé E_{f1} s'exprime par :

$$E_{f1} = E - T_e - E' = E_l - E'.$$

Seules les lignes d'émissions (cf. p. 22) suivantes sont prises en compte par le code : $K\alpha_1$ ($L_3 \rightarrow K$), $K\alpha_2$ ($L_2 \rightarrow K$), $K\beta'_1$ (moyenne des transitions $M \rightarrow K$) et $K\beta'_2$ (moyenne des transitions $N \rightarrow K$)

c/ Deux photons de fluorescence d'énergie supérieure à 1 keV sont émis.

Deux photons peuvent être émis si l'énergie résiduelle E' du processus décrit en (b) est supérieure à 1 keV. Un électron d'énergie de liaison E_l peut rejoindre l'orbitale d'énergie de liaison $E_l = E'$; cette transition résultant en l'émission d'un second photon de fluorescence d'énergie $E_{f2} = E_l - E'$. Comme précédemment, l'énergie résiduelle sera finalement dissipée par des processus Auger dont les électrons pourront ou non être transportés.

Ces transitions secondaires résultent des transitions des couches extérieures vers les couches L. Ainsi, les transitions primaires doivent être des transitions $K\alpha_1$ ou $K\alpha_2$ afin de laisser une vacance en couche L.

Tout photon de fluorescence est supposé émis isotropiquement et transporté si son énergie est supérieure à 1 keV. Un effet photoélectrique est un événement terminal pour un atome dont $Z < 12$ car les fluorescences possibles sont inférieures à 1 keV. Pour les éléments dont $12 \leq Z < 31$, un seul photon de fluorescence d'énergie supérieure à 1 keV sera émis. Lorsque $Z \geq 31$, une double fluorescence (les 2 photons ayant chacun une énergie supérieure à 1 keV) est

⁷ Cette énergie résiduelle est en fait l'énergie de liaison de l'électron étant venu combler la vacance.

possible mettant en jeu les transitions $K\alpha_1$, $K\alpha_2$ et $K\beta'_1$ avec en plus la ligne $K\beta'_2$ lorsque $Z \geq 37$.

III.2.2.3.4 Effet de production de paire

Cet effet est pris en compte (dans le champ nucléaire uniquement) avec une énergie de seuil E_s telle que $E_s = 2m_0c^2(1 + m_0/M) \cong 1022 \text{ keV}$ avec :

- m_0 énergie de masse de l'électron (et du positron) soit 511 keV,
- c la célérité de la lumière dans le vide,
- M la masse du noyau.

Trois cas se présentent selon le mode choisi pour le calcul.

- Si le transport des électrons est autorisé {mode pe}, la trace du photon est terminée, un électron et un positron sont créés et enregistrés pour le transport.
- En {mode p}, avec l'approximation TTB, l'électron et le positron sont créés mais pas transportés. Les deux particules peuvent engendrer des photons par TTB.
- En {mode p}, si le positron n'est pas créé par l'approximation TTB, l'énergie incidente E disparaît. L'énergie cinétique de la paire électron/positron créée, supposée avoir pour valeur $E - 2m_0c^2$, est déposée au point d'interaction. Le positron est considéré comme annihilé au point d'interaction, ce qui résulte en la création d'une paire de photons ayant chacun une énergie de $E_{ph} = m_0c^2 = 511 \text{ keV}$ et ayant chacun le poids du photon incident.

III.2.2.3.5 Remarque sur la polarisation du rayonnement synchrotron

Le rayonnement synchrotron est polarisé rectilignement (dans le plan de l'orbite) et cette propriété est conservée après la traversée des cristaux monochromateurs. Il est notable que le code MCNPX ne prend pas en compte la polarisation éventuelle du rayonnement. Or, les phénomènes de diffusion (incohérente surtout mais aussi cohérente) sont sensibles à la polarisation. La section II.2.2.2 (p.10) rappelle que l'intensité diffusée I_{diff} varie avec l'angle ξ que font le vecteur champ électrique du rayon incident et la direction de propagation du photon diffusé : $I_{diffusée} \propto I_{incidente} \sin^2 \xi$. Dans la mesure où la plupart des irradiations sont réalisées en mode tomographie (i.e. en tournant autour de la cible, cf. p.30) et pour des échantillons épais, les diffusions vont se moyennner mais il est difficile d'évaluer l'impact de ce paramètre sur le calcul de dose.

III.2.2.4 Transport des électrons

Contrairement aux photons, les électrons sont soumis à la force de Coulomb, d'où un grand nombre d'interactions tout au long du parcours. Par exemple, pour passer de 500 keV à une soixantaine de keV, un photon va interagir un peu moins de dix fois en moyenne dans de l'aluminium. Un électron perdant cette même quantité d'énergie, va subir environ 100 000 interactions. Comme il est inconcevable de modéliser chacune de ces interactions, les simulations Monte-Carlo utilisent une technique dite à "histoire condensée" (*Condensed History* CH) basée sur les théories de diffusions multiples (cf. p. 2-63 à 2-75 de [Briesmaster 2000]). Il existe deux types

d'algorithmes de CH : classe I et classe II. Dans une technique de classe I, toutes les interactions sont groupées. Un ensemble prédéterminé de longueurs de parcours est utilisé et l'échantillonnage des interactions se fait à la fin de chaque étape. C'est le type d'algorithme utilisé par MCNPX. Dans un algorithme de classe II, les événements "durs", c'est-à-dire les événements où l'énergie des particules mises en mouvement passe au dessus d'un certain seuil (fixé par l'utilisateur), sont traités de manière individuelle. Les événements restant en dessous du seuil sont regroupés et sont traités comme par l'algorithme de classe I. La physique des électrons modélisée par MCNPX est essentiellement celle des codes *Integrated TIGER Series* [Halbleib 1992], dont la base est le code ETRAN développé par Berger et Seltzer en 1968 [Berger 1985].

Dans un algorithme de classe I, les étapes doivent être assez longues pour contenir un grand nombre de collisions (afin d'assurer la validité des théories de diffusions multiples), mais assez courtes pour que la perte moyenne d'énergie pendant une étape reste petite (de manière à ce que les approximations nécessaires aux théories de diffusions multiples soient satisfaites). La perte en énergie et la déflexion angulaire de l'électron à chaque étape peuvent alors être échantillonnées à partir des distributions de probabilité basées sur les théories de diffusions multiples.

III.2.2.4.1 Etapes en énergie

Le transport des électrons peut être vue comme une séquence d'un ensemble de variables, réévaluées à chaque étape :

$$(s_0, E_0, t_0, \vec{u}_0, r_0), (s_1, E_1, t_1, \vec{u}_1, r_1) \dots (s_n, E_n, t_n, \vec{u}_n, r_n).$$

Avec s_n la longueur totale du chemin parcouru, E_n l'énergie, t_n le temps, \vec{u}_n la direction et r_n la position de l'électron à la fin de l'étape n . En moyenne, l'énergie et la longueur du parcours sont reliés selon :

$$E_{n-1} - E_n = - \int_{s_n}^s \frac{dE}{ds} ds$$

où $-dE/ds$ est le pouvoir d'arrêt total linéique. Cette quantité est caractéristique de l'énergie et du matériau dans lequel le parcours est réalisé. Le parcours de l'électron est divisé en plusieurs étapes qui sont définies à partir du pouvoir d'arrêt de l'électron dans le matériau considéré. Les codes basés sur ETRAN choisissent la séquence de longueur s_n de telle manière que :

$$\frac{E_n}{E_{n-1}} = k$$

où k est une constante, dont la valeur la plus communément utilisée est $k = 2^{-1/8}$, ce qui correspond à une perte de 8,3% d'énergie à chaque étape.

Les étapes dont les longueurs $s = s_n - s_{n-1}$ sont déterminées par les équations ci-dessus, sont appelées étapes majeures ou étapes en énergie. L'algorithme à histoire condensé de type I est structuré en terme d'énergie. Par exemple, toutes les données précalculées et tabulées sont stockées dans un tableau où les valeurs successives des énergies sont liées par le ratio k . La représentation de la trajectoire de l'électron, comme étant le résultat de nombreuses petites étapes, est d'autant plus précise que les déflexions angulaires sont également petites. C'est pourquoi, les codes ETRAN (et MCNPX par conséquent) découpent à nouveau les étapes majeures de longueur s en m sous-

étapes. La longueur d'une sous-étape est donc $s_{sub} = s/m$. **Les déflexions angulaires et la production de particules secondaires sont échantillonnées au niveau de ces sous-étapes.** L'entier m dépend uniquement du matériau (numéro atomique moyen). Des valeurs adéquates de m ont été déterminées empiriquement (leurs valeurs se trouvent dans la table 85 du fichier de sortie mais restent modifiables).

Lorsque de très petites géométries sont étudiées, il peut être nécessaire d'augmenter la valeur de m pour un matériau donné, à travers la variable ESTEP. La lecture de la table 85 permet de déterminer la valeur de m à partir de la taille d'une étape en énergie nommée D_{range} , propre à chaque matériau et exprimée en g/cm². Ainsi la longueur ℓ_{sub} (en cm) d'une sous-étape est :

$$\ell_{sub} = \frac{(D_{range})_E}{m \cdot \rho},$$

où ρ est la masse volumique du matériau en g/cm³, D_{range} la taille d'une étape exprimée en g/cm² pour l'énergie E .

Enfin, il est recommandé que l'électron effectue au moins dix sous-étapes dans le matériau. Donc, il faudrait que la dimension la plus petite dans la géométrie d'intérêt $\ell_{min\ in\ geom}$ soit au moins dix fois supérieure à la longueur de la sous étape. On en déduit la nouvelle valeur à affecter à m par la variable ESTEP pour l'énergie maximale rencontrée dans le problème :

$$m = \frac{(D_{range})_{E_{max}}}{\ell_{sub} \cdot \rho} = \frac{(D_{range})_{E_{max}}}{\ell_{min\ in\ geom} / 10 \cdot \rho}.$$

III.2.2.4.2 Marche aléatoire condensée

Durant la phase d'initialisation du transport, toutes les données appropriées sont précalculées ou lues à partir des bibliothèques. Ces données comprennent la grille en énergie des électrons, les pouvoirs d'arrêt, les parcours (range) des étapes en énergie, les longueurs des sous-étapes ainsi que les distributions de probabilité des déflexions angulaires et de la production de particules secondaires.

Au commencement de chaque étape majeure, le taux de perte en énergie par voie collisionnelle est échantillonné. Cette valeur est ensuite utilisée durant, au plus, les m sous-étapes. Le nombre de sous-étapes peut être inférieur à m si l'énergie de l'électron tombe sous la valeur seuil ou bien, si l'électron sort de la géométrie. Dans ce cas, ou après le suivi des m sous-étapes, une nouvelle étape majeure commence et le taux de perte en énergie par voie collisionnelle est à nouveau calculé (cf. p.2-66 à 2-68 de [Briesmaster 2000] pour une description du calcul du taux de perte en énergie par voie collisionnelle).

III.2.2.4.3 Ionisations en couche K et transitions Auger

Dans un matériau, seules les ionisations en couche K de l'atome de plus haut numéro atomique sont prises en compte. Le manuel d'utilisateur du code prévient que des traces d'un composé de Z élevé peut masquer les ionisations en couche K d'autres éléments, pourtant dominants.

Lorsque la relaxation de l'atome n'entraîne pas l'émission d'un photon, elle entraîne l'émission d'un électron Auger dont l'énergie est la plus probable, soit : $E_{Auger} = E_{\bar{K}} - 2E_{\bar{L}}$ où $E_{\bar{K}}$ est l'énergie moyenne de liaison en couche K et $E_{\bar{L}}$ l'énergie moyenne de liaison en couche L. Ce modèle est tout à fait simpliste. Les électrons Auger ont de très petites énergies (au maximum vers 3 keV) et dans la mesure où les volumes considérés pour le dépôt de dose sont grands relativement au parcours de tels électrons (environ 0,3 μm), la création d'un électron Auger moyen est acceptable. Par contre, l'approximation consistant à ne considérer que la relaxation de l'atome de Z le plus grand dans le matériau est plus discutable⁸.

III.2.2.4.4 Chocs électron-électron (knock-on)

La probabilité de diffusion d'un électron par un autre électron est donnée par la section efficace de Møller (cf. p. 2-74 de [Briesmaster 2000]). Pour le transport, seule les particules d'énergie supérieure à une énergie seuil (par défaut ou précisée par l'utilisateur) seront transportées. Cette section efficace relative à l'énergie de coupure est échantillonnée lors de chaque sous-étape en énergie afin de déterminer si des électrons secondaires sont produits pour être ensuite transportés. Une fois l'énergie échantillonnée, l'angle entre l'électron incident et le nouvel électron est calculé par conservation de la quantité de mouvement. Néanmoins, ni l'énergie ni la direction de l'électron primaire ne sont affectées par l'échantillonnage de l'électron secondaire. Rappelons qu'en moyenne, la perte d'énergie et la déviation angulaire de l'électron primaire a été prise en compte via les théories de diffusions multiples, en début d'étape majeure.

III.2.3 Les tallies : comptage des particules

Ces "compteurs de particules", outils disponibles dans le code MCNP, sont positionnés dans des zones définies par l'utilisateur (dans les voxels de la géométrie pour le cas présent), et permettent ici de déterminer l'énergie déposée. Les valeurs lues dans le fichier de sortie de MCNPX représentent une moyenne de la contribution de chaque particule lancée au *tally* considéré ; c'est donc un estimateur de la valeur réelle de ce *tally*. Les valeurs des *tallies* sont exprimées dans une unité ramenée par particule source générée (donc en unité de la source par simple multiplication). Typiquement, le flux du rayonnement synchrotron au niveau de l'échantillon peut être mesuré en photons/mA/s (cf. p.45), duquel on déduit aisément le nombre total de photons pendant une irradiation.

MCNPX dispose de nombreux types de *tallies* dont trois, permettent d'aboutir à une estimation de la dose : le *tally* nommé *F4 donne accès à la valeur du kerma, le *tally* F6 à celle de l'énergie déposée en moyenne dans une cellule et le *tally* *F8 à celle de l'énergie impartie.

⁸ Cette remarque concerne aussi le phénomène de fluorescence.

III.2.3.1 Tally *F4 : flux moyenné dans une cellule

Le tally *F4 représente le flux d'énergie photonique dans une cellule donnée ; il est estimé à partir de la longueur du chemin parcouru par la particule (photon ou électron) dans le voxel. Son expression pour une particule est la suivante :

$$*F_4 = E \frac{\text{Poids} \cdot \text{Trace}}{\text{Volume}} \text{ en MeV/cm}^2$$

où E est l'énergie de la particule en MeV, Poids est représentatif de sa probabilité de présence, Trace est la longueur parcourue dans la cellule en cm ; et le Volume est celui de la cellule en cm^3 .

En multipliant ce tally (lorsqu'il est spécifié pour les photons) par le coefficient massique d'absorption en énergie, on obtient la valeur du kerma collisionnel K_{col} qui peut être approchée à celle de la dose absorbée sous réserve de Bremsstrahlung négligeable. Cette approximation est valable dans l'eau pour les énergies mises en jeu ici (Figure III.9).

$$K_{col} = *F_4 \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{Z,E} 1,6 \cdot 10^{-13}$$

avec K en Gy, $(\mu_{en}/\rho)_{Z,E}$ en cm^2/kg , *F4 en MeV/cm^2 et la valeur $1,6 \cdot 10^{-13}$ est un facteur permettant la conversion des MeV en Joule ($1,6 \cdot 10^{-13}$ J correspond à 1 MeV).

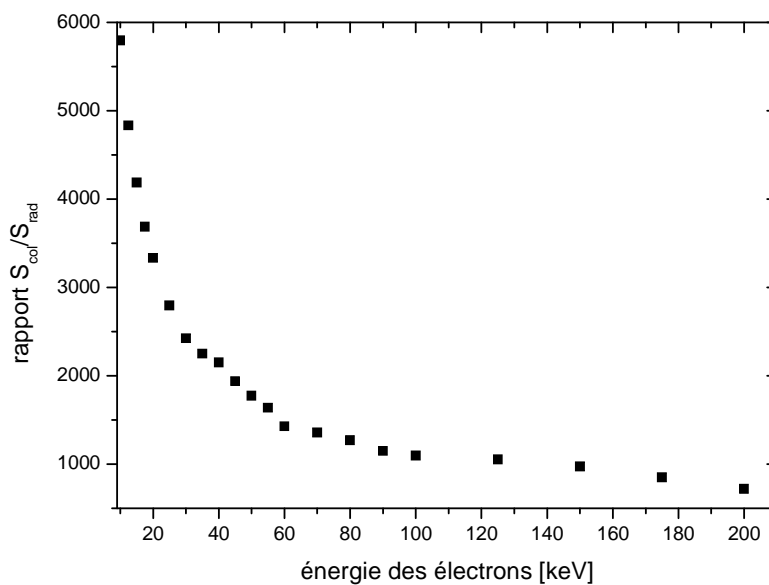


Figure III.9 Rapport du pouvoir d'arrêt collisionnel sur le pouvoir d'arrêt radiatif en fonction de l'énergie de l'électron incident dans l'eau. La voie radiative reste négligeable sur le domaine d'énergie étudié en rayonnement synchrotron (soit entre 30 et 80 keV).

III.2.3.2 Tally F6 : énergie déposée moyenne dans une cellule

Comme *F4, F6 est un estimateur basé sur la trace de la particule dans le volume d'intérêt pour les photons. En {mode pe}, le dépôt d'énergie dû aux électrons (ionisations) est aussi comptabilisé. Il est calculé à partir des données de transfert d'énergie linéique figurant dans les bibliothèques de données des électrons, elles-mêmes étant issues d'équations référencées dans le manuel d'utilisation de MCNP ([Briesmaster 2000], p. 2-63 à 2-75). Pour la dernière version du code (MCNPX 2.6a), les

photons créés ou diffusés avec une énergie inférieure à l'énergie de coupure (1 keV par défaut) sont aussi ajoutés au dépôt d'énergie. Pour les photons, le dépôt d'énergie enregistré par F6 s'écrit :

$$F6 = E \frac{Poids \cdot Trace}{Volume} \cdot \frac{\rho_a}{\rho} H(E) \text{ en MeV/g où :}$$

- ρ_a est la densité atomique en atomes/cm³,
- ρ est la masse volumique en g/cm³
- $H(E)$ est un nombre calculé tel que $H(E) = \sigma_T(E) H_{moy}(E)$ avec :

$$H_{moy}(E) = \sum_{i=1}^3 p_i(E) \cdot (E - \bar{E}_{out}) \text{ où } \sigma_T \text{ est la section efficace totale d'interaction, } p_i \text{ est la}$$

probabilité de la réaction i avec $i=1$ diffusion incohérente avec les facteurs de forme, $i=2$ production de paire ; $i=3$ effet photoélectrique. E est l'énergie incidente, \bar{E}_{out} est l'énergie sortante moyenne.

Si ce *tally* est utilisé en {mode p}, toute énergie transférée aux électrons est supposée déposée au point d'interaction. Le manuel d'utilisation spécifie que pour avoir le *tally* F6 le plus exact, il est nécessaire de préciser toutes les particules secondaires dans le mode du problème (ici photons et électrons). En effet, des calculs de tests ont montré que F6 en {mode pe} donne un résultat plus proche du *tally* *F8 (cf. ci-après).

III.2.3.3 Tally *F8 : énergie impartie

Ce *tally* représente l'énergie déposée dans une cellule. Dans la cellule où il est défini, le *tally* est la somme des énergies de toutes les particules (affectées de leur poids) entrantes, soustraite de celles de toutes les particules sortantes. Le *tally* *F8 ne différencie donc pas la nature des particules mais permet éventuellement de discriminer les énergies déposées. On peut écrire, pour un volume d'intérêt et pour une histoire :

$$*F8 = \sum_{N \text{ particules entrantes}} E \cdot Poids - \sum_{N \text{ particules sortantes}} E \cdot Poids$$

où *F8 est en MeV, E est l'énergie en MeV d'une particule et *Poids* représente sa probabilité de présence. Ce *tally* est en fait **l'énergie impartie** moyenne au volume considéré. On en déduit aisément la dose absorbée :

$$D = \frac{\bar{\epsilon}}{m} = \frac{*F8}{m} 1,6 \cdot 10^{-13}$$

où D est en Gy, ($*F8 \cdot 1,6 \cdot 10^{-13}$) est exprimé en Joules, et m est la masse du volume étudié en kg.

Remarques

▪ On a l'égalité suivante, sous réserve d'un dépôt local d'énergie (électrons de basse énergie dans un milieu de faible numéro atomique et en condition d'équilibre électronique) :

$$\frac{*F8}{m_{\text{voxel}}} = F6 = *F4 (\mu_{en}/\rho)_{\text{matériau}, E} \text{ avec } m_{\text{voxel}} = \rho_{\text{matériau}} V_{\text{voxel}} \cdot$$

▪ F6 et *F4 convergent plus rapidement que *F8 car il suffit que la particule passe dans le volume d'intérêt pour ajouter une contribution au *tally*. Par contre au moins une interaction est nécessaire au comptage pour le *tally* *F8.

III.2.4 Résumé des paramètres de calcul pour la dosimétrie

L'utilisation de MCNPX pour la dosimétrie des faisceaux externes de basse énergie requiert un paramétrage spécifique de la simulation. Le tableau suivant résume les paramètres à utiliser et les conditions à respecter pour un calcul de dose avec MCNPX. Dans le cas où le transport des électrons est effectif, le nombre de sous-étapes en énergie par défaut (variable ESTEP) est suffisant compte tenu de l'énergie des photons incidents et de la dimension des voxels considérés (de 0,35 à près de 2 mm).

Tableau III.1 Résumé des paramètres de calcul MCNPX pour la dosimétrie.

	calcul « rapide »	calcul « intermédiaire »	calcul « exact »
tally	F6	F6	*F8
mode (particules transportée)	photon	photon electron	photon electron
modèle physique	modèle physique détaillé énergie de coupure (carte PHYS) supérieure à l'énergie la plus élevée traitée dans le problème		
incertitude statistique (compacte)	volume cible : < 10%	volume cible : < 5%	volume cible : < 5% tout voxel (sauf air) : < 10%

III.2.5 Historiques des versions et machines utilisées

Le code Monte-Carlo MCNPX est le noyau du dispositif de calcul de dose mis en place pour la SSR. Depuis fin avril 2004, notre équipe est officiellement utilisateur de versions tests dite "bêta", ce qui nous permet de disposer des dernières nouveautés du code. Entre autres, nous avons utilisé une version dont le transport des particules était accéléré pour notre type de géométrie pendant une année avant qu'il ne soit disponible dans une version publique. La prise en main du code et les premiers calculs ont été réalisés avec MCNP 4C2, puis de manière transitoire avec MCNPX 2.0 jusqu'à environ juillet 2004. Depuis, trois versions ont été utilisées avec une modification notable pour la dernière (MCNPX 2.6a) puisque puisqu'elle a été installée sur un *cluster* (ensemble) de machines plus rapides traitant des données de 64 bits (Tableau III.2). Le rapport des vitesses de processeur n'est que de 2,9 mais on observe un gain variable de 6 à 430 pour le temps de calcul en géométrie voxélisée entre MCNP 4C et MCNPX 2.6a.

Tableau III.2 Caractéristiques des machines utilisées pour les différentes versions de MCNP et MCNPX.

nom machine	type	système d'exploitation	caractéristiques principales machines	date de mise en service	version des codes
indigo1 à 3	Sun V880	Solaris8	8 proc. SPARC3 (32 bits) 900 MHz 16GB RAM	2002	MCNP 4C2, MCNPX2.0, 2.5e, 2.5f
coral1 à 20	Sun V20Z	SUSE 9.0	bi-pro AMD opteron 252 (64 bit) 2,6 GHz 4 GB RAM	2005	MCNPX 2.6a

La dernière installation permet aussi l'utilisation d'un gestionnaire de tâches auquel on peut soumettre un certain nombre de travaux (*jobs*), qui sont ensuite traités en fonction de la disponibilité des CPUs [Condor 2005]. Enfin, il est envisagé d'installer la prochaine version de manière à paralléliser les calculs. Le gain attendu est proche de celui du nombre de CPUs disponibles, soit 40 pour le *cluster* considéré.

III.3 Méthodes de mesures de la dose

III.3.1 Calibration du faisceau

III.3.1.1 Détecteur au germanium haute pureté

Un détecteur au germanium haute pureté (HPGe) est utilisé aussi bien pour l'imagerie (cf. §III.3.4 p.65) que pour la dosimétrie (Eurisys Mesures, Lingolsheim, France). Il est constitué d'un bloc monolithique de germanium ($Z=32$) de type P, de longueur 160 mm, segmenté électriquement en deux lignes parallèles de 432 pixels ($350\ \mu\text{m}$ de large) chacune et séparées de $0,5\ \text{mm}$. L'épaisseur utile du cristal est de $2\ \text{mm}$, ce qui assure une bonne atténuation des photons (proche de 100% des photons de $33\ \text{keV}$ et d'environ 62% pour des photons de $80\ \text{keV}$, cf. Figure III.11). La quantité de charges produites par absorption des RX est intégrée sur le laps de temps souhaité. L'électronique de mesure possède une grande dynamique (16 bits). La résolution spatiale horizontale correspond à l'espace entre les segments électriques ($350\ \mu\text{m}$) et la résolution spatiale transverse d'une coupe tomographique est déterminée par la hauteur du faisceau (la hauteur des pixels vaut $10\ \text{mm}$ pour chacune des deux lignes).

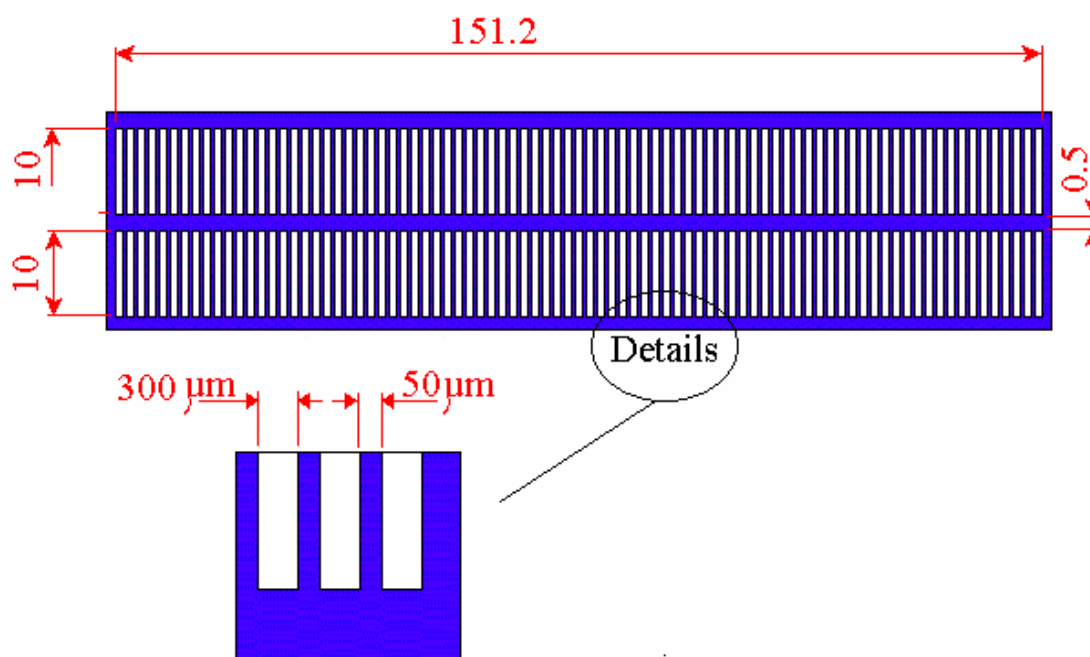


Figure III.10 Schéma représentant la géométrie du bloc de germanium présent dans le détecteur utilisé sur ID17. Le cristal est vu dans la direction du faisceau incident, son épaisseur utile est de $2\ \text{mm}$.

Etant toujours aligné dans le faisceau lors des expériences, ce détecteur est utilisé pour vérifier le débit de dose du faisceau à tout moment, et relativement aux mesures d'une chambre d'ionisation de référence (cf. §III.3.1.2 p.48).

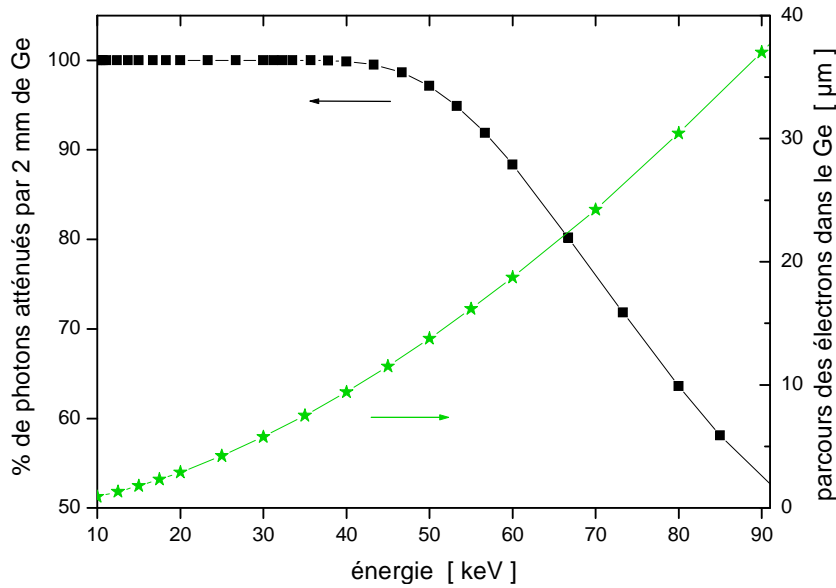


Figure III.11 Fraction de photons absorbés par les 2 mm d'épaisseur du détecteur au germanium en fonction de leur énergie (carrés) et parcours des électrons dans le germanium en fonction de leur énergie (étoiles). Le tracé des lignes sert à guider le regard.

Connaissant l'énergie déposée par un photon dans un pixel du détecteur $E_{dép}$ (calcul Monte-Carlo ou estimation par calcul déterministe) et la valeur de l'énergie moyenne de création d'une paire électron dans le germanium $E_{e-trou} = 2,96 \text{ eV}$ (à 77 K) on peut déduire le nombre de charges créées en moyenne par photon incident $N_{charges} = E_{dép} / E_{e-trou}$. Par ailleurs, l'électronique de mesure a été conçue de manière à ce que la plus petite charge mesurable soit $C_0 = 2 \cdot 10^{-15} \text{ C}$. C'est-à-dire que pour le gain maximum $G = 128$, un bit lu représente une charge de $2 \cdot 10^{-15} \text{ C}$. Ainsi, à partir de la mesure de la charge intégrée par pixel on peut évaluer le nombre de photons incidents sur le pixel, et par conséquent la fluence photonique. Ensuite l'évaluation de la dose est réalisée d'après la définition :

$$D = \Psi \frac{\mu_{en}}{\rho},$$

où Ψ est la fluence énergétique exprimée en J/m^2 . Pour un rayonnement monochromatique, la fluence énergétique s'écrit :

$$\Psi = \frac{dN}{da} E,$$

avec dN le nombre de photons incidents d'énergie E sur une section da .

On définit, pour ce détecteur, un facteur de calibration (fonction de l'énergie des photons incidents) qui permet de transposer la valeur de mesure lue en bits, en J/kg (ou Gy). Ce facteur $K(E)$, exprimé en $\text{mm} \cdot \text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{bit}^{-1}$, est défini comme suit :

$$K(E) = \frac{E N_{ph}}{l} \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{eau,E}$$

- N_{ph} représente le nombre de photons incidents, intégrés par bit à l'énergie E (en Joule), cette valeur est déterminée par modélisation Monte-Carlo du détecteur (ou estimation par calcul déterministe) ;
- l est la largeur⁹ d'un pixel soit 0,35 mm ici ;
- $(\mu_{en}/\rho)_{eau,E}$ est le coefficient massique d'absorption en énergie de l'eau à l'énergie E en cm^2/g .

Le débit de dose (en Gy/mA/s), dans l'eau à l'échantillon, s'obtient alors d'après la formule :

$$\dot{D}_{eau,éch} = \frac{bits - peds}{I} K(E) \frac{1}{G \Delta t h} \frac{1}{\exp(-\mu_{air,E} d)} \cdot 1,04$$

- $bits$ représente la lecture d'une moyenne de valeurs de pixels qui ont vu le faisceau ;
- $peds$ est la lecture d'une moyenne des valeurs de pixels du détecteur en l'absence de rayonnement ;
- I est le courant électronique dans l'anneau au moment de la lecture en milliampère (mA) ;
- $K(E)$ est le facteur propre au détecteur assurant la conversion du nombre de bits lus en dose déposée dans l'eau selon l'énergie des photons incidents ;
- G est le gain du détecteur (peut prendre les valeurs 2^n avec n entier tel que $n \in [0;7]$) ;
- Δt est le temps d'intégration exprimé en seconde (pour la procédure standard utilisée $\Delta t = 10^{-3} \text{ s}$) ;
- h est la hauteur mesurée du faisceau exprimée en millimètres ;
- $1/\exp(-\mu_{air,E} \cdot d)$ est un facteur correctif de l'atténuation des photons par l'air à l'énergie E pour la distance d séparant le détecteur de l'échantillon (6 m typiquement) ;
- la valeur 1,04 est également un facteur correctif due à la divergence latérale du faisceau (la divergence transverse est négligeable). La fluence au niveau de l'échantillon est en effet légèrement plus élevée que celle enregistrée 6 m plus loin par le détecteur (la largeur équivalente du pixel au niveau de l'échantillon est de 336,7 μm contre 350 μm au détecteur).

Le Tableau III.3 donne, entre autres, le nombre de photons intégrés par bit selon le gain du détecteur ainsi que la valeur calculée du coefficient $K(E)$.

⁹ La largeur l du pixel est introduite dans cette formule car c'est une constante. Elle est en réalité nécessaire au calcul de la fluence. La largeur du pixel multipliée par la hauteur du faisceau, représente en effet la surface du faisceau vue par un pixel.

Tableau III.3 Rendement du détecteur HPGe et valeur du facteur $K(E)$ pour quelques énergies.

énergie du photon [keV]	$E_{\text{déposée}}$ par photon [keV]	Charge [C/photon]	Nphotons/bit @ gain 128	Nbits/photon @ gain 1	μ_{en} / ρ eau [cm ² /g]	K (E) [Gy·mm/bit]
30	28,29	1,53E-15	1,30611	0,00598	0,15570	3,718E-08
40	37,46	2,03E-15	0,98638	0,00792	0,06947	1,670E-08
50	44,53	2,41E-15	0,82977	0,00942	0,04223	1,068E-08
60	46,84	2,54E-15	0,78885	0,00990	0,03190	9,201E-09
70	44,8	2,42E-15	0,82477	0,00947	0,02857	1,005E-08
80	40,57	2,20E-15	0,91077	0,00858	0,02597	1,153E-08

III.3.1.2 Chambres d'ionisation

Différentes chambres d'ionisation sont utilisées pour mesurer la dose ou pour contrôler le faisceau.

III.3.1.2.1 Chambre étalonnée

Les chambres d'ionisation sont en général prévues pour être utilisées avec des champs d'irradiation qui couvrent tout leur volume sensible et elles sont étalonnées, généralement, avec des faisceaux polychromatiques. Or le faisceau synchrotron que nous utilisons est monochromatique, il peut être large (15 cm) mais reste petit en hauteur, typiquement 1 mm. Ainsi, le volume sensible de la chambre d'ionisation est translaté de manière à être couvert par le faisceau. Pour cette dosimétrie non conventionnelle nous nous avons adapté le protocole de la méthode « air », défini par l'AAPM (*American Association of Physicists in Medicine*) pour les rayonnements issus de tubes dont le potentiel est inférieur à 300 kV [Ma 2001].

La chambre PTW 31002 (Freiburg, Allemagne) possède un petit volume sensible de 0,125 cm³. Elle est calibrée dans l'air pour des énergies allant de 30 keV à 50 MeV, et est habituellement positionnée à l'endroit où l'échantillon va être irradié. C'est le détecteur de référence. Le débit de dose dans l'eau (en Gy/mA/s) est estimé d'après la lecture L (valeur corrigée de la température et de la pression) de l'électromètre auquel elle est connectée (facteur de calibration intégré) :

$$\dot{D}_{\text{eau,éch}} = \frac{L}{I \Delta t} \cdot \frac{(\mu_{en}/\rho)_{\text{eau,E}}}{(\mu_{en}/\rho)_{\text{air,E}}}$$

où I est le courant électronique dans l'anneau au moment de la lecture (en mA), Δt est le temps d'exposition de la chambre au faisceau (en secondes) et $(\mu_{en}/\rho)_{\text{matériau,E}}$ les coefficients massiques d'absorption en énergie de l'eau et de l'air à l'énergie considérée.

III.3.1.2.2 Chambres non étalonnées, contrôle de dose

Deux chambres d'ionisation rectangulaires, travaillant en mode intégration de charges, sont placées constamment sur le parcours du faisceau. Elles ont été mises en place de manière à empêcher le dépassement d'une dose seuil fixée par les médecins pour les patients impliqués dans le protocole d'angiographie qui s'est déroulé à l'ESRF [Bertrand 2005]. Une fois calibrées lors des mesures de débit de dose par le détecteur de référence, ces chambres permettent de vérifier la dose effectivement délivrée à un échantillon, au cours d'une irradiation.

III.3.1.3 Film

Les dimensions géométriques du faisceau ainsi que la perturbation des profils d'intensité peuvent être déterminées à partir de l'exposition d'un film radiosensible (Gafchromic[®] type MD-55, ISP Technologies Inc., NJ, Etats-Unis). Ces films sont utilisés lors de la calibration du faisceau mais aussi lors des irradiations d'animaux en mode tomographie, afin de vérifier la position du faisceau relativement au centre de rotation, ainsi que la contiguïté des coupes (cf. § suivant).

III.3.1.4 Mesure de la dimension transverse du faisceau

La mesure de la hauteur du faisceau est réalisée à l'aide de deux techniques. Une fente aux parois de tungstène, d'ouverture petite par rapport à la hauteur du faisceau est translatée verticalement dans le faisceau (typiquement 100 μm pour un faisceau de 1 mm minimum). Lorsque l'intensité du faisceau est homogène, on obtient, du détecteur, un enregistrement pseudo gaussien (convolution du faisceau par la fente). La hauteur du faisceau (mesurée au niveau du détecteur germanium) est alors prise égale à la largeur à mi-hauteur.

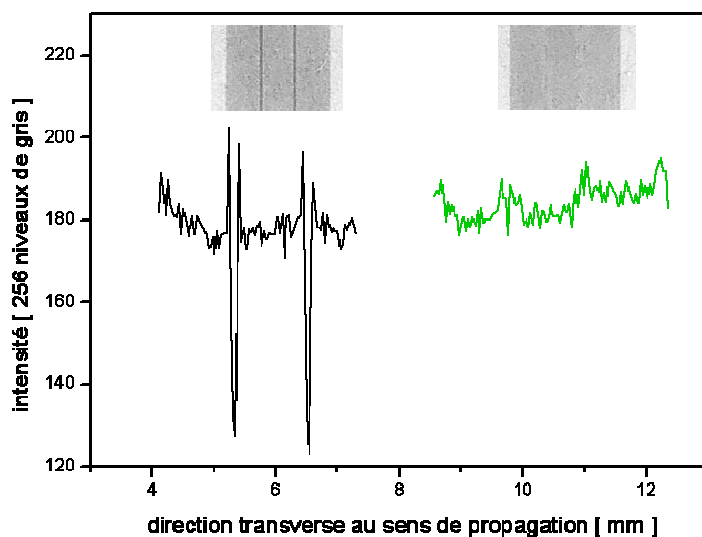


Figure III.12 Profils moyens le long de 3 traces adjacentes du faisceau imprimées sur un film (zones grises sur les images numérisées du film). A gauche, les faisceaux se superposent alors qu'à droite la contiguïté est bonne (la déviation relative de l'intensité est inférieure à 5 %).

Par ailleurs, un film Gafchromic[®] (cf. section III.3.1.3) est placé au niveau de l'échantillon, face au faisceau. Une dose approximative de 10 Gy l'opacifie suffisamment afin d'être lu au microscope et/ou d'être digitalisé (scanner de bureau). Cette dernière mesure permet aussi d'obtenir un profil vertical de l'intensité du faisceau, que l'on souhaite homogène (5% de variation acceptable, cf. Figure III.12).

III.3.1.5 Remarque

Aucune méthode « étalon » de dosimétrie n'existe pour un faisceau monochromatique de petite section. Or le rayonnement synchrotron qui est utilisé lors des expériences d'irradiation en SSR présente ces caractéristiques particulières. Etant donné l'absence de référence, il est illusoire de prétendre déterminer la dose absolue avec une précision inférieure à 10%. Une fois le débit de dose de référence établi lors d'une expérimentation, toutes les irradiations sont effectuées avec moins de 5% de variation par rapport à la mesure de référence. Les barres d'erreur représentant les

incertitudes sur la dose ne sont en général pas présentes sur les graphes insérés dans ce travail de thèse mais le paramètre d'incertitude n'est pas négligé.

III.3.2 Gels dosimétriques

Bien qu'anciens, les dosimètres chimiques sont encore largement utilisés, surtout sous forme de films. Les solutions radiosensibles utilisées à l'origine ont ensuite été incorporées dans une matrice gélatineuse afin de recueillir l'information de distribution de dose. L'utilisation de ces gels radiosensibles s'est développée avec des méthodes de lecture comme la résonance magnétique nucléaire (RMN), la tomographie optique et aux rayons X. La mesure tridimensionnelle de distributions de dose présente un intérêt évident pour la vérification des calculs en radiothérapie. Depuis 1994, de nombreuses publications reportent de telles expériences ce qui permet de penser que la dosimétrie par gel devient peu à peu une technique accessible à tout service de radiothérapie. Nous avons choisi d'utiliser un gel dosimétrique dont les performances sont publiées et qui a déjà été mis à l'épreuve de la vérification de plan de traitement. Une étude fondamentale du gel et des performances en imagerie RMN est hors du propos de ce travail.

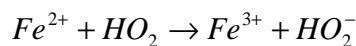
Le gel de Fricke, historiquement le premier gel utilisé sur la ligne médicale, est présenté dans une première sous-section, suivie de la description du gel polymère employé par la suite.

III.3.2.1 Gel de Fricke

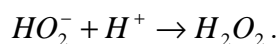
En 1927, Fricke proposa d'utiliser une solution ferreuse (ions Fe^{2+}) comme dosimètre. Les ions Fe^{2+} sont oxydés en Fe^{3+} sous l'effet du rayonnement (à travers la radiolyse de l'eau) et de manière proportionnelle à l'énergie absorbée. L'étape chimique de la radiolyse de l'eau, qui a lieu entre 10 et 100 ps après le passage de la particule ionisante, se caractérise par la diffusion des ions et radicaux créés. Le rendement d'oxydation des ions ferreux en ions ferriques $G(Fe^{3+})$ dans la solution de Fricke s'écrit :

$$G(Fe^{3+}) = 2G(H_2O_2) + 3G(H) + G(OH)$$

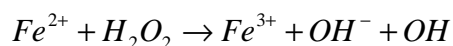
Due à l'acidité de la solution, les électrons aqueux s'associent aux protons. Ainsi le rendement initial des électrons aqueux $G(e_{aq})$ est lié à $G(H)$ dans l'équation ci-dessus. Par ailleurs, la solution de Fricke étant oxygénée, les radicaux H réagissent avec le dioxygène dissout pour former un radical hydroperoxyde (HO_2) qui va à son tour oxyder un ion ferreux selon l'équation :



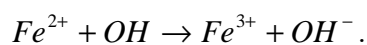
et conduire à la formation de peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) selon :



Le peroxyde d'hydrogène oxyde à son tour un ion ferreux :



puis un second est oxydé en conséquence :



Au bilan (cf. équation initiale), on obtient un ion ferreux oxydé par radical hydroxyle, deux par molécule de peroxyde d'hydrogène et trois par proton (ou électron aqueux).

En 1984, Gore proposa d'utiliser ce dosimètre en combinaison avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) afin de cartographier la dose en volume [Gore 1984]. Pour stabiliser les ions dans l'espace, la solution de Fricke a été incorporée dans une matrice gélatineuse. La lecture standard par IRM du « gel de Fricke », consiste à mesurer des temps de relaxation spin réseau T_1 des protons dans le milieu. En effet, les ions Fe^{2+} et Fe^{3+} possèdent des caractéristiques paramagnétiques différentes qui perturbent, la relaxation des protons voisins. La dose est proportionnelle au taux de relaxation R_1 ($R_1=1/T_1$). Des mesures de $1/T_2$ sont également reportées dans la littérature [Duzenli 1995; Saur 2005]. Les solutions ou gels de Fricke peuvent être utilisés comme dosimètre absolu car on peut lier le nombre d'ions Fe^{3+} créés $G(Fe^{3+})$ à l'énergie déposée. Des modèles existent pour décrire cette réponse chimique comme la réponse de relaxation des spins [Gore 1984; Podgorsak 1992; Audet 1997]. De plus, ce dosimètre étant essentiellement constitué d'eau, il est un bon équivalent de la plupart des tissus [Chan 1995]. Pour une revue du gel de Fricke voir la référence [Schreiner 2004].

III.3.2.1.1 Composition

Une recette standard de gel de Fricke à base d'agarose a d'abord été utilisée. L'agarose est particulièrement difficile à dissoudre et, pour obtenir une bonne sensibilité, il est recommandé de propager de l'oxygène dans la solution à la fin de la préparation.

Comme la diffusion des ions fer est la principale limite de ce type de gel, nous avons recherché à réduire ce phénomène. La diffusion des ions peut être diminuée par modification de la matrice gélatineuse, ajout de chélateur et éventuellement d'autres additifs (Tableau III.4). Plusieurs publications ont fait état de l'utilisation de la gélatine au lieu de l'agarose comme agent gélifiant [Harris 1996; Rae 1996]. Le coefficient de diffusion peut être réduit d'un facteur deux environ pour un gel contenant 4% de gélatine par rapport à un gel standard contenant 1 ou 1,5% d'agarose. Par contre, le rendement de production des ions Fe^{3+} est diminué de moitié environ dans une matrice de gélatine par rapport à une matrice d'agarose (Figure III.13).

Tableau III.4 Variation du coefficient de diffusion des ions Fe^{3+} en fonction des gélifiants et des additifs pour des mesures réalisées entre 20 et 22°C. D'après [Schreiner 2004] se référant à [Schulz 1990; Balcom 1995; Harris 1996; Rae 1996] et avec ajout de [Saur 2005].

gélifiant	[gel] (% massique)	chélateur et autres additifs	coefficient de diffusion ($10^{-3} \text{ cm}^2/\text{h}$)
gélatine	4	aucun	8-14
		xylénol orange	3-8
	5 à 15	aucun	15-18
agarose	1 à 1,5	aucun	13-20
		0,2 mM xylénol orange	10
		0,2 mM xylénol orange + sucrose	9,5
	3	aucun	16

Les travaux de Olsson *et al.* [1989] montrent que les caractéristiques du gel de Fricke à base de gélatine sont semblables en termes de linéarité, résolution en dose et dépendance en débit de dose, à celles du gel standard pour les temps de relaxation spin réseau. Seule la sensibilité du gel à base de gélatine est réduite, de près d'un facteur deux [Olsson 1989; Schreiner 2001] (cf. Figure III.13). L'étude de Olsson *et al.* ne contient pas d'information sur la résolution spatiale. La concentration optimale d'ions Fe^{2+} se trouve autour de 1 mmol/l (Figure III.13 extraite de [Schreiner 2001]).

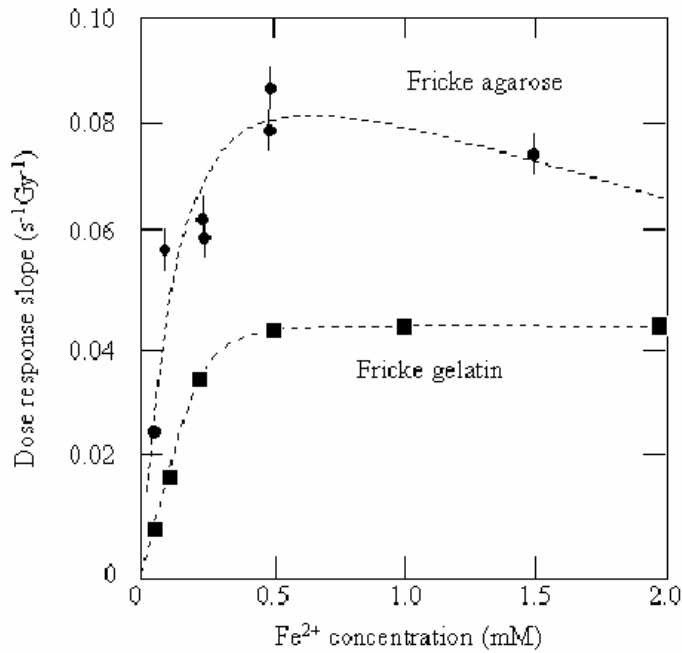


Figure III.13 Sensibilité des gels de Fricke à base d'agarose (cercles) et de gélatine (carrés). A partir de 0,5 mmol/l d'ions Fe^{2+} , la réponse des gels décroît lentement (agarose) ou reste stable (gélatine). La sensibilité du gel-gélatine est environ la moitié de celle du gel-agarose. [Schreiner 2001]

III.3.2.1.2 Fabrication

Placer la moitié d'eau dé-ionisée dans un bécher et y ajouter l'acide sulfurique, la poudre de sulfate de fer et la poudre de chlorure de sodium. Mélanger jusqu'à dissolution complète.

Gel d'agarose

Porter l'autre moitié d'eau distillée à 85° et y introduire doucement la poudre d'agarose sous agitation magnétique. Porter à 95-100° pendant une vingtaine de minutes toujours sous agitation (en couvrant pour limiter la perte d'eau) puis laisser refroidir à température ambiante jusqu'à environ 70° avant d'ajouter la solution de Fricke. Verser immédiatement le gel dans les différents récipients en évitant de piéger des bulles d'air. Pendant le chauffage à 100° et le refroidissement, la solution peut être oxygénée pour améliorer la sensibilité du gel.

Gel de gélatine

Placer un quart de la quantité d'eau dans un bécher. Verser la gélatine et recouvrir avec un autre quart de la quantité d'eau. Laisser reposer 10 à 30 min (selon la quantité totale). La poudre va se lier avec l'eau. Chauffer le bécher contenant la gélatine, tout en agitant, jusqu'à 40-45°C environ. La solution est prête lorsqu'elle est claire. Ajouter la solution de Fricke et verser immédiatement le gel dans les différents récipients en évitant de piéger des bulles d'air. La température de la solution gélatineuse doit être supérieure à 30°C sinon elle est trop visqueuse pour remplir convenablement les récipients.

Placer finalement les récipients contenant le gel au froid (4°C) pendant 12 à 24 heures. Lors du mois de juillet 2003, un délai de 72 heures a été atteint (pour des raisons expérimentales) et le gel ne

semblait pas altéré. Cependant, l'oxydation passive des ions Fe^{2+} est un phénomène continu à ne pas négliger.

III.3.2.1.3 Limites de la technique

Le principal inconvénient du gel de Fricke est la diffusion rapide des ions fer dont les effets sont les plus visibles dans les zones de fort gradient de concentration (et donc de fort gradient de dose). L'utilisation du gel de Fricke reste délicate dans notre configuration car il doit être immédiatement lu par RMN, sous peine de dégrader significativement la résolution spatiale dans les zones de forts gradients de dose. Or, le temps nécessaire entre l'irradiation à l'ESRF et la lecture IRM réalisée à l'hôpital est, dans notre cas, excessif. Nous avons donc été amenés à rechercher une autre méthode de dosimétrie à travers les gels polymères.

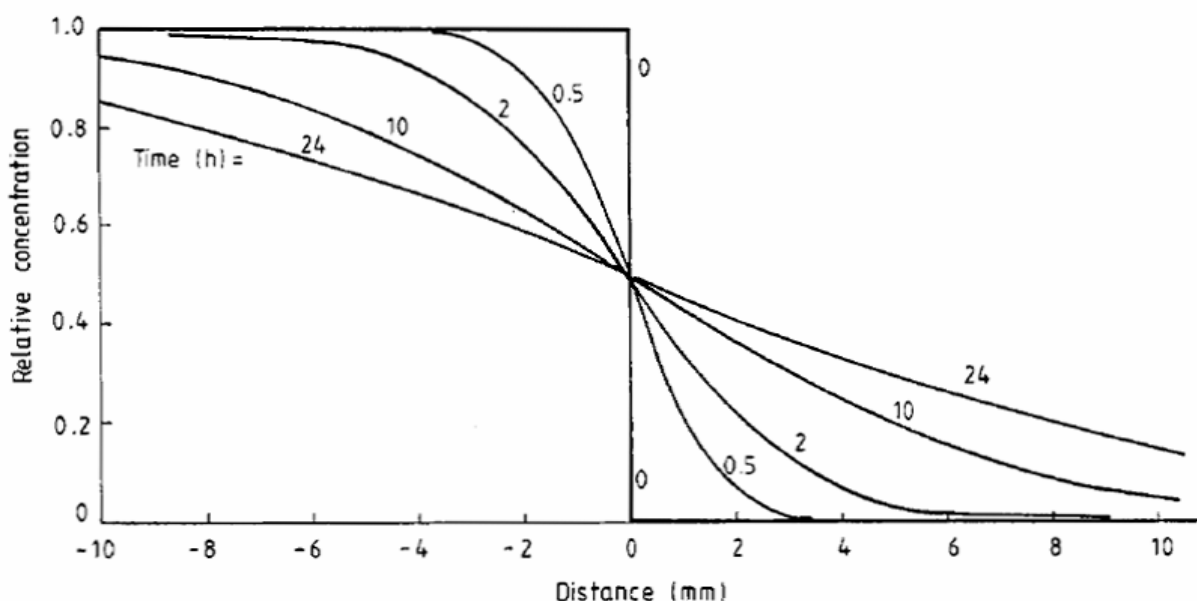


Figure III.14 Effet de la diffusion des ions sur la forme d'un bord après un délai de 0,5, 2, 10 et 24 heures. Valeurs calculées avec un coefficient de diffusion de $1,83 \cdot 10^{-2} \text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$. Figure de [Schulz 1990].

III.3.2.2 Gel polymère

En 1993, un gel ayant la propriété de polymériser sous l'action d'un rayonnement ionisant a été proposé par Maryanski [1993]. L'information spatiale étant mieux conservée, l'utilisation de ces gels est croissante dans le domaine de la dosimétrie pour la radiothérapie. Ils permettent également d'apprécier visuellement la répartition de dose. Ils sont lisibles non seulement par RMN mais aussi par tomographie optique, échographie et tomographie X ; ce qui permet une utilisation plus courante, tous les centres ne disposant pas de scanner IRM. La principale difficulté réside alors dans leur préparation. En effet, les gels de monomères doivent être fabriqués sous atmosphère privée d'oxygène car cet élément est un inhibiteur de la polymérisation. En 2001, Fong et ses collaborateurs ont proposé d'ajouter un anti-oxydant aux solutions de monomères : dès lors, la préparation peut avoir lieu en conditions atmosphériques normales [Fong 2001]. On parle alors de gels normoxiques. Une inspection visuelle permet de savoir si le gel est effectivement radiosensible car la zone polymérisée opacifie le gel (Figure III.15).

Les propriétés du gel de polyacrylamide normoxique, appelé nPAG, ont récemment été détaillées et comparées à deux autres types de gels polymères dans un article de De Deene *et al.* [De Deene 2006]. Voici une liste des propriétés qui nous ont conduit à choisir d'utiliser un gel de polyacrylamide normoxique :

- le domaine de linéarité du nPAG en tomographie X est plus grand que pour un autre type de gel, bien qu'il soit moins sensible [Brindha 2004] ;
- la stabilisation de la polymérisation est plus rapide (~ 13 h) pour ce type de gel [De Deene 2002c] ;
- la sensibilité de ce type de gel (en IRM) est peu influencée par le débit de dose [De Deene 2004].

Pour la vérification expérimentale des calculs de dose, nous voulons mettre en place une dosimétrie volumique relativement simple. Pour cela, nous souhaitons lire les gels en tomographie X (cf. section III.3.4), le dispositif d'irradiation et d'imagerie étant le même. Afin de caractériser les nouveaux gels préparés, nous les avons parallèlement imagés par RMN (cf. section III.3.3), technique standard pour la lecture des gels polymères (mesure des taux de relaxation spin-spin). La lecture par tomodynamométrie X reste un défi car la dynamique du phénomène à observer (changement de densité) est très petite, de l'ordre de $0,3 \text{ H/Gy}$ (soit environ $3 \cdot 10^{-4} \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ par Gray).

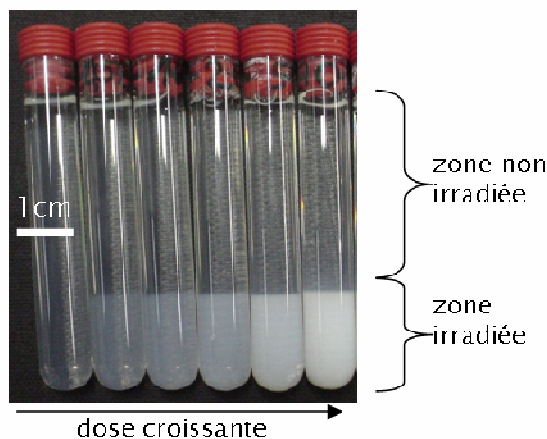


Figure III.15 Aspect visuel de la quantité de polymère formé après irradiation d'un gel nPAG avec une dose croissante, dans des tubes de verre.

III.3.2.2.1 Composition du gel normoxique de polyacrylamide nPAG

Un gel normoxique de polyacrylamide (nPAG) est composé de deux monomères (Figure III.16) : l'acrylamide et le bis-acrylamide (utilisé comme agent pontant ou *crosslinker* en anglais), dont la copolymérisation est décrite en détail dans [Fuxman 2003]. Pour caractériser ce type de mélange, on utilise souvent la notation suivante : (x %T, y %C), où % T représente le pourcentage massique des monomères en présence sur la masse totale et % C le pourcentage massique d'agent pontant parmi la quantité totale de polymère. L'étude de ce type de gel (hypoxique et normoxique) utilisé en dosimétrie a par ailleurs fait l'objet d'une thèse [Vergote 2005].

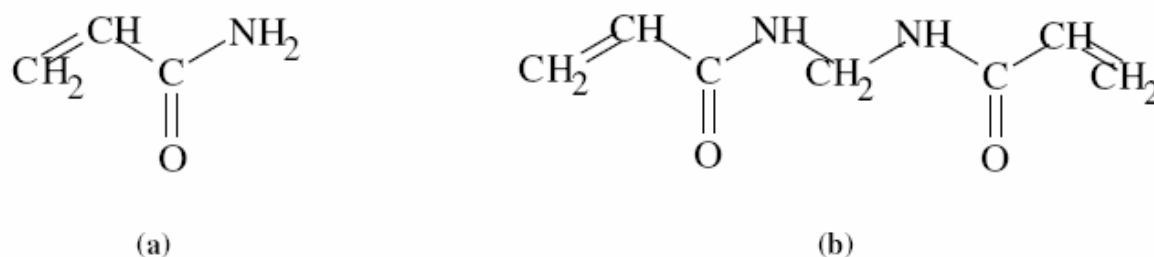


Figure III.16 Structures moléculaires de l'acrylamide C_3H_5NO (a) et du bis-acrylamide $C_7H_{10}N_2O_2$ (ou *N-N'*-méthylène-bis-acrylamide) (b).

Afin de préparer ce gel en conditions atmosphériques normales, il est nécessaire d'introduire un anti-oxydant afin d'expulser l'oxygène dissout dans la solution préparée. Il s'agit du THPC (*tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride*, $C_4H_{12}ClO_4P$); anti-oxydant largement employé parmi les utilisateurs de gel nPAG pour son efficacité. Des études récentes proposent une quantité optimale de THPC pour les gels nPAG, située entre 4,625 et 5 mmol/l [Venning 2005a; Jirasek 2006].

La gélatine a remplacé l'agarose initialement utilisé dans le gel dosimétrique de Fricke pour diverses raisons dont entre autres :

- le taux de relation spin-spin de la gélatine est bien plus petit que celui de l'agarose, ce qui permet d'avoir une dynamique plus grande pour les gels de gélatine lus par IRM ;
- un processus de gélation plus uniforme que l'agarose ;
- une transparence qui rend possible la tomographie optique.

La première version de gel polymère composé à partir de la gélatine a été brevetée et commercialisée sous le nom de BANG (*Bis, Acrylamide, Nitrogen and Gelatin*) [Maryanski 1994].

L'acrylamide est une poudre notoirement cancérigène (nomenclature : *toxique*) et affecte aussi les systèmes nerveux périphérique et central. Le bis-acrylamide peut être source d'irritation (nomenclature : *irritant*) mais est aussi soupçonné d'être cancérigène. Il est indispensable de porter des gants, lunettes de protection et masque lors de la manipulation des monomères. Ils perdent leur toxicité à l'état de polymère. Après utilisation, si les récipients doivent être récupérés, il faut les plonger dans un bain-marie porté à 50-60°C afin de faire fondre le gel. Le liquide est alors transféré dans un bidon destiné à être recueilli par un service spécial de traitement des déchets toxiques. Le Tableau III.5 donne la composition élémentaire du gel nPAG standard (6 %T, 50 %C)¹⁰ avec 5% de gélatine et 5 mmol/l de THPC.

¹⁰ Soit en pourcentage massique des monomères : 3% d'acrylamide, 3% de bis-acrylamide.

Tableau III.5 Composition élémentaire de l'eau et du gel nPAG standard utilisé (6 %T, 50 %C, 5% gélatine, 5 mM THPC) avec leur masse volumique et densité électronique

	Z (élément)						masse volumique [g/cm ³]	densité électronique [10 ²³ e/cm ³]
	1 (H)	6 (C)	7 (N)	8 (O)	15 (P)	17 (Cl)		
eau (fraction massique)	0,1119	-	-	0,8881	-	-	1	3,343
nPAG (fraction massique)	0,1227	0,0336	0,0115	0,8329	1,4561e-4	1,6667-4	1,021	3,445

III.3.2.2.2 Fabrication

Placer un quart de la quantité d'eau dans un bécher. Verser la gélatine et recouvrir avec un autre quart de la quantité d'eau. Laisser reposer 10 à 30 min (selon la quantité totale). La poudre va se lier avec l'eau.

Pendant ce temps, placer la moitié de la quantité d'eau restante dans un autre bécher. Verser les monomères dans l'eau (l'ordre et la vitesse à laquelle ces produits sont versés n'a pas d'importance). Commencer à chauffer tout en maintenant une agitation (magnétique) vigoureuse. Alors que l'acrylamide se dissout immédiatement, le bis-acrylamide commence à se dissoudre à partir de 35°C. Contrôler la température afin de rester autour de 40°C. Au-delà de 45°C, une auto polymérisation peut se produire.

Chauffer le bécher contenant la gélatine, tout en agitant, jusqu'à 40-45°C environ. La solution est prête lorsqu'elle est claire. Il est préférable de respecter la même procédure de chauffage (et de refroidissement) de la gélatine au cours de diverses expériences. En effet, il a été montré que ce paramètre influençait la réponse en IRM [De Deene 2000c].

Maintenir le chauffage et l'agitation dans les deux béchers pendant au moins 30 min. La dissolution complète du bis-acrylamide peut être plus longue (jusqu'à 3 h pour de grands volumes). Quelques grains de bis-acrylamide restent en général non dissouts. Comme ces grains sédimentent, il suffira de ne pas utiliser tout le gel préparé.

Lorsque les deux solutions sont claires, et ont toutes les deux une température voisine de 40°C, verser la solution de monomères dans la solution gélatineuse.

Ajouter l'anti-oxydant et mélanger pendant environ 2 min sous agitation magnétique. L'anti-oxydant aura été prélevé de préférence avec une micropipette (précision non requise).

Remplir complètement et refermer les différents récipients le plus rapidement possible. Placer aussitôt dans un réfrigérateur jusqu'à ce que la gélatine soit prise (ou plus selon les besoins de l'expérience).

Sortir du froid quelques temps avant l'irradiation afin de tempérer les récipients (le processus de polymérisation est aussi fonction de la température). Les petits volumes se tempèrent plus rapidement que les grands (prévoir au moins 2 heures pour les cassettes en PMMA).

Les premières expériences ont été réalisées avec des tubes et flacon de verre. Par la suite, pour des raisons pratiques (solidité, manipulations, équivalence tissus mous) nous avons choisi de faire fabriquer des contenants en PMMA (méthacrylate de polyméthyle), bien que ce matériau soit plus perméable à l'oxygène que le verre. Le Borex[®] est un matériau plastique très intéressant (cf. §IV.4.2.4 p.94) perméable et de basse densité mais il est plus sensible aux hautes températures que le PMMA (inconvenient lors du nettoyage).

III.3.2.2.3 Polymérisation

Sous l'effet de rayonnement ionisant, la radiolyse de l'eau résulte en de nombreux produits :

$\text{H}_2\text{O} + \text{rayonnement ionisant} \rightarrow [\text{H}_2, \text{H}_2\text{O}_2, \text{e}_{\text{aq}}^-, \text{H}^\bullet, \text{OH}^\bullet, \text{H}_3\text{O}^+, \text{H}_2\text{O}^*]$ dont les radicaux libres ($\text{e}_{\text{aq}}^-, \text{H}^\bullet, \text{OH}^\bullet$) sont les principaux initiateurs de la polymérisation.

Pendant la phase de polymérisation induite par les radicaux libres (décrite en détail dans [Fuxman 2003]), l'oxygène et les monomères sont en compétition pour la réduction des radicaux. Ainsi, la présence d'oxygène dans le gel dosimètre peut inhiber le processus de polymérisation. Il existe alors un seuil en dose en deçà duquel le gel est « insensible », i.e. la polymérisation ne peut avoir lieu [De Deene 2001b]. Le coefficient de diffusion de l'oxygène dans un gel PAG (6% T, 50% C) a été évalué à $(8 \pm 2) \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ pour un gel conservé à 4°C [Hepworth 1999]. Le rôle de différents anti-oxydants dans le processus de polymérisation a également été étudié [De Deene 2002b]. Récemment, Jirasek *et al.* ont étudié le rôle du THPC dans le gel de type nPAG [Jirasek 2006]. Leur étude montre que l'interaction du THPC avec les monomères est négligeable. Par contre, cet anti-oxydant modifie définitivement la structure de la gélatine, en fortifiant la gélification de la solution. La diffusion des monomères est alors plus difficile dans une structure où la gélatine est plus fortement « liée ». Ainsi, ce phénomène contribue à réduire la sensibilité des gels nPAG par rapport à celle des gels PAG hypoxiques. Enfin, même dans les gels normoxiques, la contamination par l'oxygène reste un problème. En effet, tout l'oxygène ne peut pas être continuellement exclu par l'anti-oxydant.

III.3.2.3 Calibration des gels

Il existe plusieurs méthodes de calibration d'un gel dont la plus utilisée consiste à irradier une série de tubes à des doses connues (Figure III.17.a). Des calculs Monte-Carlo réalisés au préalable sur la géométrie des tubes utilisés permet de déterminer le rapport des débits de dose en entrée et au centre du tube (il s'agit de la variable A définie dans le paragraphe III.1.3 p. 30). Juste avant la séance d'irradiation, le débit de dose en entrée est mesuré par une chambre d'ionisation. Il suffit alors de spécifier le facteur F et la dose souhaitée à la procédure informatique d'irradiation en mode tomographie et le temps d'exposition (à travers la vitesse de rotation) est ajusté en fonction du courant dans l'anneau de stockage. Aux énergies utilisées dans ce travail (50 et 80 keV), la répartition de dose calculée dans les tubes (verre ou PMMA) est homogène.

La méthode des tubes a été utilisée pour les mesures avec le gel de Fricke mais ce procédé ne semblait pas approprié pour les expériences mises en place avec le fantôme anthropomorphique pour le gel nPAG. En effet, il est préférable d'obtenir une courbe de calibration dans un volume de gel a peu près équivalent à celui de la mesure et conservé dans les mêmes conditions (dans des boîtes et non plus des tubes, voir section IV.4.2.3.3 p.90). Pour cette raison, nous avons choisi la

méthode de la mesure du rendement de dose en profondeur (Figure III.17.b) proposée par Oldham *et al.* [Oldham 1998].

Le récipient de calibration est irradié par un faisceau de dimension semblable à celui utilisée pour l'irradiation en mode tomographie du fantôme. La dose d'entrée est connue et elle est reportée sur les calculs Monte-Carlo réalisés sur la géométrie de la boîte. Le récipient est ensuite imagé par RMN en même temps que les récipients de mesure. Enfin, un point de mesure est représenté par la valeur moyenne d'une ROI ayant pour dimension 1 pixel dans le sens de propagation du faisceau, plusieurs pixels dans le plan perpendiculaire, et sur 2 à 3 épaisseurs de coupes). La profondeur prise en compte est définie comme étant la distance entre la face d'entrée de la boîte et le milieu du pixel considéré.

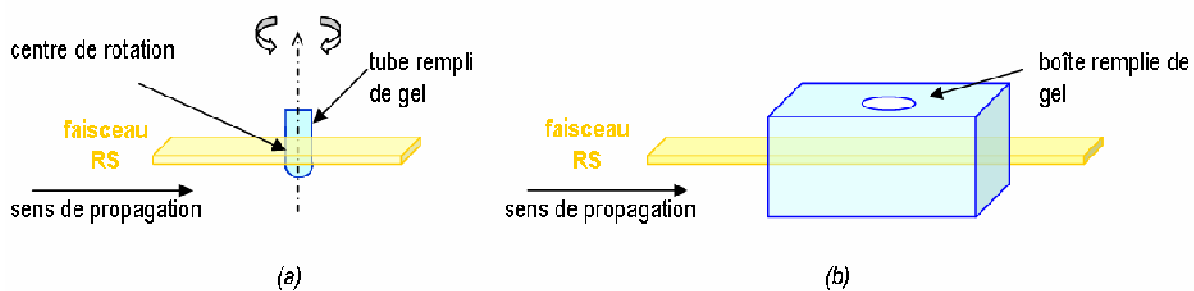


Figure III.17 Illustration des deux méthodes de calibration des gels telles que réalisées à l'ESRF : (a) des tubes sont irradiés en mode tomographie à des doses connues et (b) une boîte est irradiée dans sa longueur afin de réaliser une mesure de rendement en profondeur.

III.3.3 Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique en développement depuis une soixantaine d'années. En 1938, Rabi découvre le phénomène de résonance magnétique que Bloch et Purcell vont conceptualiser. Le premier recevra le prix Nobel de Physique en 1944 (pour l'application de ce phénomène à une technique de détection) et les seconds recevront conjointement ce prix pour leurs travaux sur le « développement de nouvelles méthodes de mesures magnétiques nucléaires » (1952). Les premières applications en imagerie sont proposées en 1973 par Lauterbur, qui recevra le prix Nobel de médecine en 2003 pour cette invention. En 1977, la première image de thorax est réalisée chez l'Homme par Damadian.

III.3.3.1 Notions sur la résonance magnétique nucléaire (RMN)

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pratiquée dans ce travail, repose sur la détection de la magnétisation nucléaire des protons mobiles de l'eau. Bien qu'une description quantique des spins nucléaires soit utile pour expliquer comment on obtient une magnétisation globale dans l'échantillon, la magnétisation résultant d'un ensemble de noyaux peut être traitée de manière classique¹¹. Lorsque des protons (spin 1/2) sont placés dans un champ magnétique, les spins se

¹¹ Pour une approche plus complète et interactive sur les principes de la RMN, voir la référence [Hornak 2004].

répartissent sur deux niveaux distincts en énergie, correspondant aux spins *up* (spins $+1/2$) et aux spins *down* (spins $-1/2$), dont l'écart en énergie est :

$$\Delta E = h\gamma B_0$$

où h est la constante de Planck ($6,626 \cdot 10^{-34}$ J·s), γ est le rapport gyromagnétique propre au noyau considéré ($\gamma/2\pi = 42,58$ MHz/T pour le proton), et B_0 est la valeur du champ magnétique externe appliqué. A température ambiante, il existe un faible excès de population pour les spins se trouvant dans l'état de plus basse énergie (spin up) :

$$\frac{N_{spin\ up}}{N_{spin\ down}} = \exp\left(\frac{\Delta E}{kT}\right)$$

où $N_{spin\ up}$ est le nombre de spins dans l'état de plus basse énergie, $N_{spin\ down}$ nombre de spin dans l'état de plus haute énergie, k est la constante de Boltzmann ($1,3805 \cdot 10^{-23}$ J/K) et T la température de l'échantillon en Kelvin.

Ce rapport vaut environ 10^{-5} dans un champ de 3 T, mais comme la quantité de protons est grande dans les échantillons biologiques, on peut détecter une magnétisation nette globale \vec{M} , le long du champ \vec{B}_0 (Figure III.18). Le moment magnétique d'un proton ne va pas simplement s'aligner sous l'effet d'un champ magnétique, il va tourner très rapidement autour de l'axe de ce champ : on parle alors de cône de **précession**. La pulsation à laquelle se produit ce mouvement est appelée pulsation de Larmor ω_0 : $\omega_0 = \gamma B_0$.

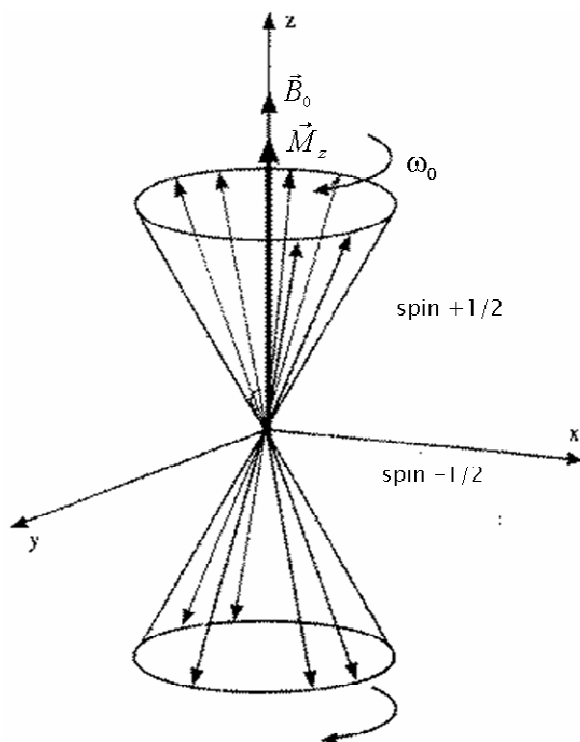


Figure III.18 La magnétisation globale de l'ensemble des spins, ou aimantation longitudinale \vec{M}_z , est alignée sur le champ externe \vec{B}_0 . Le moment magnétique des protons précesse autour de l'axe du champ à la pulsation de Larmor ω_0 .

Dans un champ magnétique uniforme, tous les moments magnétiques précessent déphasés autour de l'axe du champ. Il apparaît que la projection de tous ces moments magnétiques dans le plan perpendiculaire à \vec{B}_0 , appelée aimantation transversale \vec{M}_{xy} , est statistiquement nulle (Figure III.19).

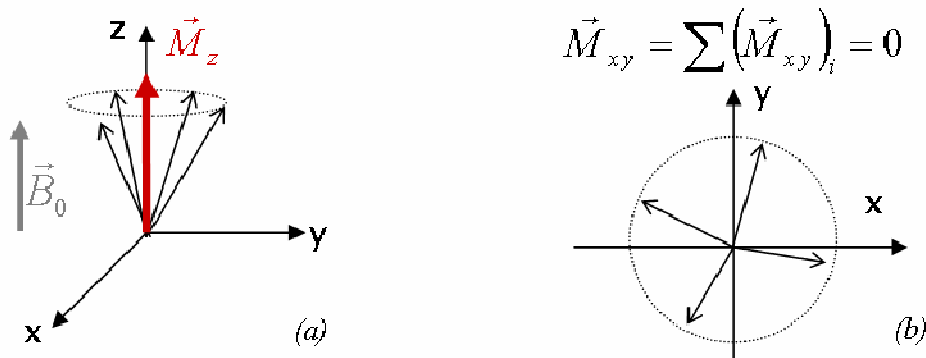


Figure III.19 La projection des aimantations nucléaires sur l'axe du champ externe (axe z) est un vecteur non nul : aimantation longitudinale (a). Par contre, la projection des moments magnétiques dans le plan transverse (axes x et y) fait apparaître une aimantation globale transverse nulle (b).

L'aimantation longitudinale \vec{M}_z , non nulle, peut être mesurée en la déplaçant de son équilibre par apport d'énergie par un champ magnétique (radiofréquence RF) de fréquence appropriée (phénomène de **résonance**). Toute ou partie de cette aimantation se trouve alors dans le plan transverse (\vec{M}_{xy}). Le retour à l'équilibre de l'aimantation (**relaxation**) va générer, par induction, un signal dans une bobine placée à proximité de l'échantillon, transversalement au champ \vec{B}_0 . La repousse de l'aimantation longitudinale et la perte de l'aimantation transversale sont caractérisées par des temps de relaxation (appelés respectivement T1 et T2), dépendants du milieu environnant les protons et du champ externe \vec{B}_0 . On définit aussi les vitesses (ou taux) de relaxation : $R1 = 1/T1$ et $R2 = 1/T2$.

Soit une impulsion de 90° (cf. Figure III.21) qui bascule l'aimantation globale, alignée avec \vec{B}_0 , dans le plan transverse (plan x,y). Le T1, temps de relaxation longitudinale (ou relaxation **spin-réseau**) est le temps au bout duquel l'aimantation longitudinale a récupéré 63 % de sa valeur initiale (Figure III.20a). Cette relaxation correspond au transfert, dans le milieu, de l'énergie emmagasinée par les noyaux suite à l'impulsion.

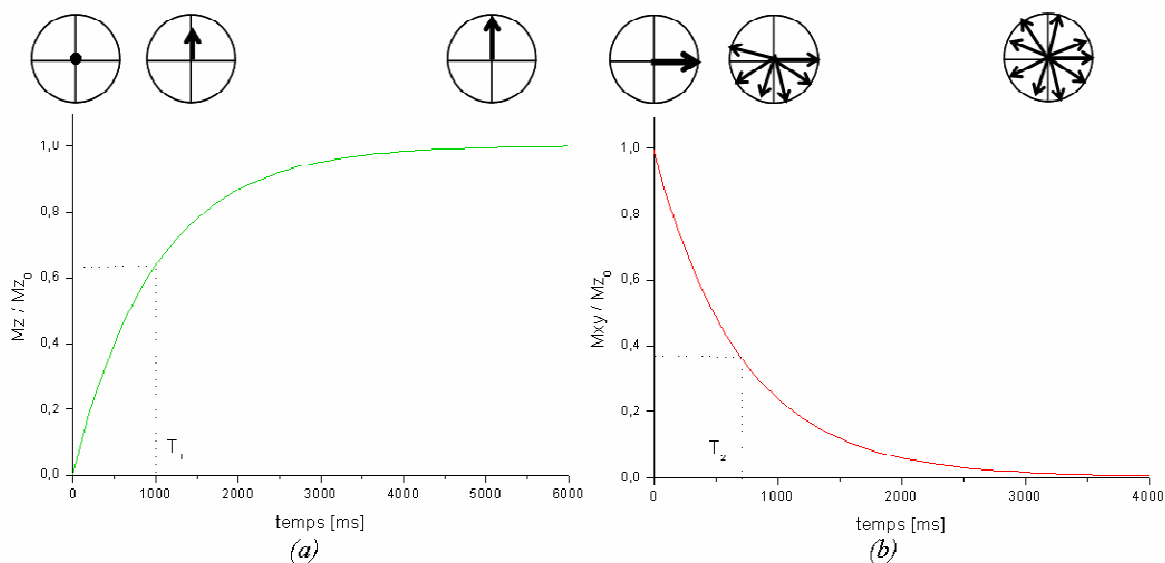


Figure III.20 Retour à l'équilibre de l'aimantation, pour sa composante longitudinale (a) caractérisée par le temps T_1 qui vaut ici 1000 ms et (b) transverse caractérisée par le temps T_2 qui vaut ici 700 ms.

Après une impulsion de 90° , l'aimantation globale se trouve dans le plan transverse où elle peut être mesurée par une bobine (à travers le phénomène d'induction). Le T_2 , temps de relaxation transversale (ou **spin-spin**), est le temps au bout duquel l'aimantation transversale a perdu 63% de sa valeur initiale (Figure III.20b). Principalement à cause des échanges énergétiques entre noyaux différents, et alors que les spins transfèrent petit à petit leur énergie au milieu en se réalignant selon le champ \vec{B}_0 , cette cohérence va progressivement disparaître (déphasage). C'est ce déphasage (processus plus rapide que la repousse de l'aimantation longitudinale) qui est responsable de la perte de l'aimantation transverse et donc de la valeur du T_2 . Expérimentalement, la décroissance transverse est caractérisée par le temps¹² T_2^* , plus court que le T_2 intrinsèque. Le déphasage est donc en réalité plus rapide à cause de divers paramètres expérimentaux (inhomogénéités du champ \vec{B}_0 essentiellement) :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2^{\text{exp}}},$$

où T_2^{exp} est le temps de relaxation dus aux inhomogénéités du champ externe. La disparition de l'aimantation transverse entraîne une décroissance exponentielle du signal d'induction (*free induction decay* FID) dont l'enveloppe donne accès à la valeur du T_2^* (Figure III.21).

¹² Dans la littérature scientifique, T_2^* fait souvent référence au temps de relaxation ne prenant en compte que les inhomogénéités intrinsèques du champ magnétique.

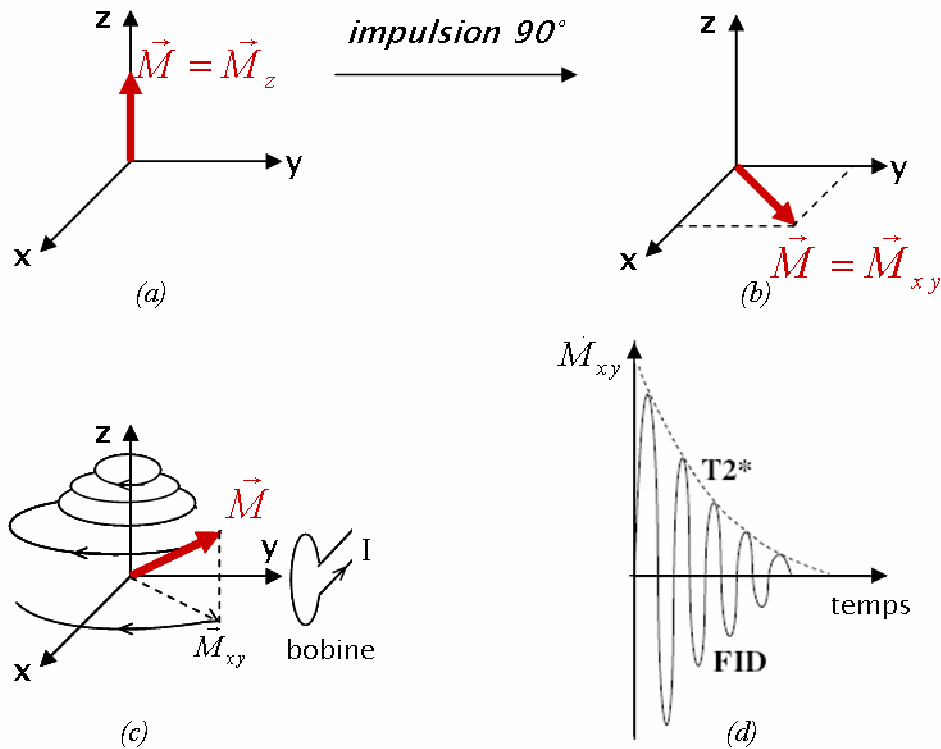


Figure III.21 Formation du signal RMN. (a) Avant l'impulsion, l'aimantation globale (aimantation longitudinale) est alignée selon l'axe z du champ externe. (b) Après apport d'énergie par une impulsion RF (de 90°), la totalité de l'aimantation bascule dans le plan transverse. (c) Dès la fin de l'impulsion, le système de spin relaxe avec un mouvement de précession. La variation temporelle du flux magnétique vu par la bobine de réception, induit un courant, qui constitue le signal de FID (d).

En ce qui concerne l'imagerie anatomique, les T1 et T2 (globalement plus courts que les T1) sont propres à des types de tissus (graisse, muscle, sang, etc.). Comme les phénomènes de relaxation sont simultanés, cela permet, en jouant sur les différents paramètres d'acquisition, d'obtenir du contraste sur l'image (images pondérées en T1 ou T2).

III.3.3.1.1 Mesure du T1 : séquence inversion récupération

Cette séquence débute par l'application d'une impulsion RF 180° qui inverse la direction du vecteur d'aimantation globale (\vec{M}_z)₀. Lorsque cette impulsion s'arrête, le vecteur \vec{M}_z revient progressivement à sa position initiale suivant la relaxation de type T1. Pour obtenir un signal, il faut ensuite appliquer une impulsion RF 90° au bout d'un certain temps (délai variable lors de l'acquisition). Cela a pour effet de projeter l'aimantation \vec{M}_z « ayant repoussé » dans le plan transverse. On peut alors recueillir un signal de FID ou bien, comme c'est le cas ici, appliquer une séquence écho de spin (voir paragraphe suivant) pour mesurer l'aimantation transverse. Le temps entre l'impulsion RF 180° et l'impulsion RF 90° s'appelle le temps d'inversion (TI).

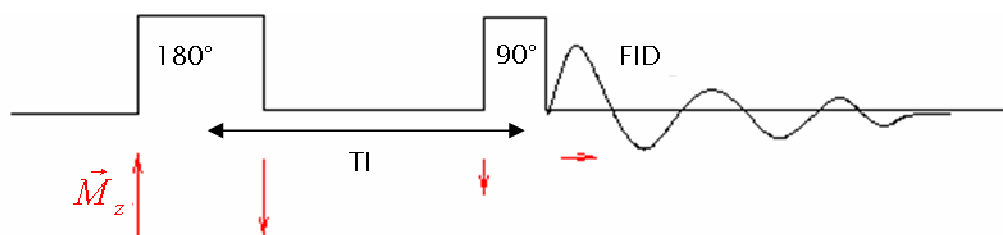


Figure III.22 Schéma de la séquence inversion récupération classique. Le sens et l'amplitude de l'aimantation globale \vec{M}_z sont représentés à titre indicatif.

III.3.3.1.2 Mesure du T2 : séquence écho de spin

Après une impulsion 90° , la totalité de l'aimantation globale se retrouve dans le plan (x,y). Immédiatement après l'impulsion, les spins sont en phase, c'est-à-dire qu'ils ont la même projection dans le plan (x,y). Très rapidement, les inhomogénéités du champ externe (phénomène stationnaire) et les interactions spin-spin vont affaiblir la cohérence de phase, résultant en l'annulation de l'aimantation transverse (temps $T2^*$). Afin de pouvoir mesurer la valeur de T2, le déphasage des spins (dû aux inhomogénéités stationnaires du champ externe) est renversé par application d'une impulsion 180° au temps $t = \tau$. Ainsi, les différences de phases entre les spins sont renversées : les spins continuent de tourner en « revenant sur leurs pas ». Ainsi, au temps $t = 2\tau$, les spins sont à nouveau en phase, créant un signal appelé **écho de spin** (Figure III.23).

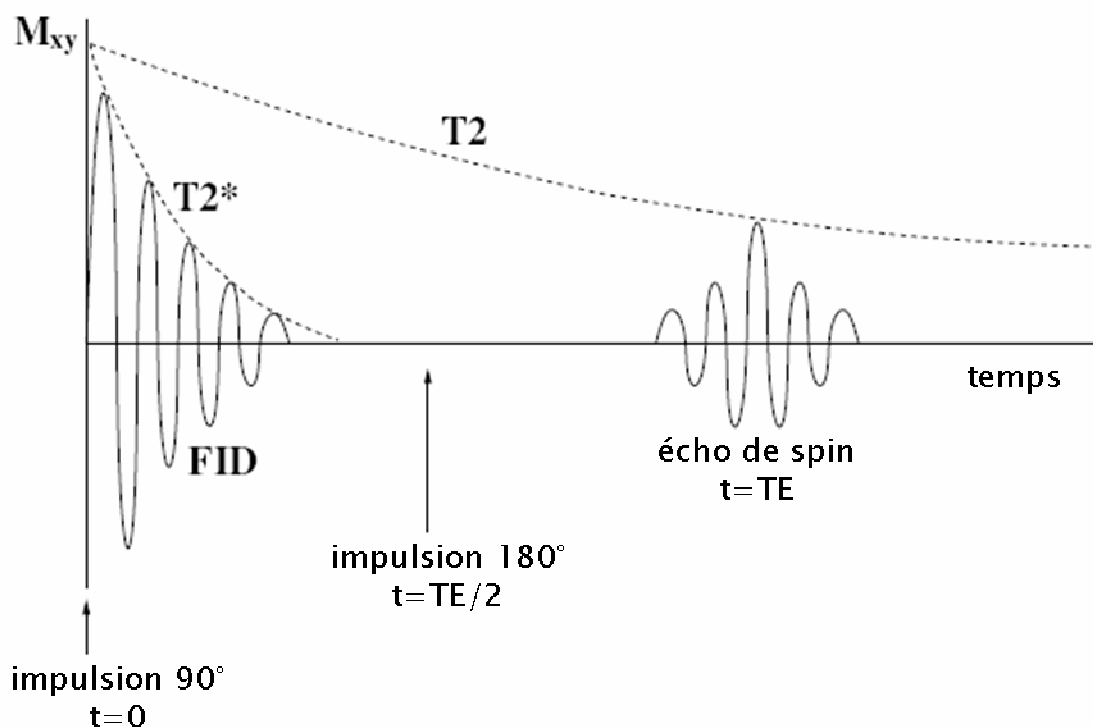


Figure III.23 Principe de la séquence écho de spin pour la mesure du T2. Au temps $t=0$, une impulsion de 90° fait basculer la totalité de l'aimantation longitudinale dans le plan transverse, résultant en un signal de FID caractérisé par le temps $T2^*$. Au temps $t=TE/2$, une impulsion refocalisante de 180° inverse les différences de phase des spins. Au temps $t=TE$, les spins se retrouvent en phase, créant un signal d'écho de spin. La décroissance de l'amplitude des échos (répétés) est caractérisée par le temps T2, représentatif des interactions spin-spin. D'après [Vergote 2005].

Le temps séparant l'impulsion 90° initiale et l'écho est appelé temps d'écho ($TE=2\tau$). A ce moment, l'amplitude de l'écho mesuré a été atténuée seulement par les interactions spin-spin. La décroissance de l'amplitude de l'écho de spin est décrite comme une loi exponentielle décroissante, de temps caractéristique T_2 . Ainsi, la mesure de deux échos de spin à deux TE différents est suffisante pour déterminer T_2 . Si au temps $t=3\tau$, une autre impulsion focalisante (180°) est appliquée, un second écho de spin se produira à $t=4\tau$, et ainsi de suite. Un train d'impulsions refocalisantes va alors entraîner un train d'écho de spin. Ce genre de mesure est appelé « séquence à multiple échos de spin » ou « multi-échos de spin » (*multiple spin echo* en anglais). Du point de vue de la résolution en dose (cf. p.95), pour les mesures relatives aux gels polymères dosimétriques, De Deene *et al.* ont montré que la séquence à multiple échos de spin était préférable à une séquence d'écho de spin à deux points [De Deene 1998b].

III.3.3.2 Origine du contraste pour les gels de polyacrylamide

La nature du signal RMN obtenu pour le gel PAG (préparé en conditions hypoxiques) a, entre autres, été étudiée par Lepage et ses collaborateurs [Lepage 2001b, c]. Leurs travaux montrent que la variation en T_2 n'est pas exactement reliée à la dose absorbée de manière linéaire. Le taux de relaxation T_2 est décrit d'après un modèle d'échange rapide de magnétisation entre trois familles de protons [Lepage 2001d]. La famille mobile contient initialement les protons de l'eau et des monomères. Ces derniers sont progressivement transférés à la famille des protons des polymères créés par absorption de rayonnements ionisants. La troisième famille des protons de la gélatine n'est pas touchée par l'absorption de dose. On peut écrire :

$$\frac{1}{T_2} = \frac{f_{\text{mobile}}^H}{T_{2_{\text{mobile}}}} + \frac{f_{\text{polymère}}^H}{T_{2_{\text{polymère}}}} + \frac{f_{\text{gélatine}}^H}{T_{2_{\text{gélatine}}}}$$

où f_{mobile}^H , $f_{\text{polymère}}^H$, $f_{\text{gélatine}}^H$ sont les fractions de protons appartenant à chacune des familles, les $T_{2_{\text{mobile}}}$, $T_{2_{\text{polymère}}}$ et $T_{2_{\text{gélatine}}}$ étant les valeurs de T_2 intrinsèques pour chacune d'elle.

En ce qui concerne les gels normoxiques, De Deene *et al.* se sont penchés sur le rôle de différents anti-oxydants dans la réaction de polymérisation [De Deene 2002b]. L'hypothèse du rôle catalyseur du THPC dans la polymérisation n'est ni vérifiée ni exclue par les récents travaux de Jirasek *et al.* qui proposent par ailleurs des hypothèses sur la nature des réactions entre le THPC et les autres composées (monomères et gélatine).

III.3.3.3 Machines et séquences

Nos mesures ont été réalisées, sur deux scanners médicaux disponibles au CHU de Grenoble. Le premier est une machine 1,5 T de Philips Medical Systems utilisée de manière routinière à l'hôpital. Le second est un scanner Bruker BioSpin opérant à 3 T et employé en recherche clinique uniquement. Les mesures volumiques de dose par gel reportées dans la littérature sont en général effectuées sous des champs de 1,5 T.

Mesures T_1

Une séquence de type « séries d'inversions récupérations » a été utilisée pour les mesures des T_1 relatives au gel de Fricke.

Mesures T2

Les mesures T2, relatives au gel polymère, ont été menées sur le système 3 T sauf mention contraire. Pour cela des séquences classiques multi-échos de spin ont été testées puis utilisées. Les images en T2 obtenues pour les différents échos issus du scanner 3 T sont récupérées dans un format natif. Elles sont ensuite ajustées, pixel à pixel, par une fonction exponentielle décroissante du temps à travers laquelle le taux de relaxation R2 est récupéré (le premier écho est supprimé). Cet ajustement, basé sur un algorithme de Levenberg-Marquardt, est écrit en langage IDL [IDL 2002].

III.3.4 Tomographie quantitative en rayonnement synchrotron (TQRS)

La tomodensitométrie (TDM) ou tomographie RX, est une technique d'imagerie, non destructive, qui donne une information morphologique, en coupe, d'un échantillon donné. Cette méthode est basée sur l'enregistrement multi angulaire des profils d'atténuations des rayons X transmis au travers de l'échantillon (Figure III.24). Ces profils sont enregistrés successivement : on obtient alors un tableau bidimensionnel appelé sinogramme (le nombre de lignes correspond au nombre de projections enregistrées et le nombre de colonnes, au nombre de pixels du détecteur).

La reconstruction de l'objet à partir de ces projections s'effectue par un algorithme standard de rétroprojection filtrée. Une opération de rétropropagation est opérée pour chaque profil d'atténuation, selon son angle d'incidence, dans une matrice de pixels vierges, qui sera l'image finale. Le résultat de cette opération doit être filtré pour éliminer la contribution de la rétropropagation dans les pixels non concernés de l'image.

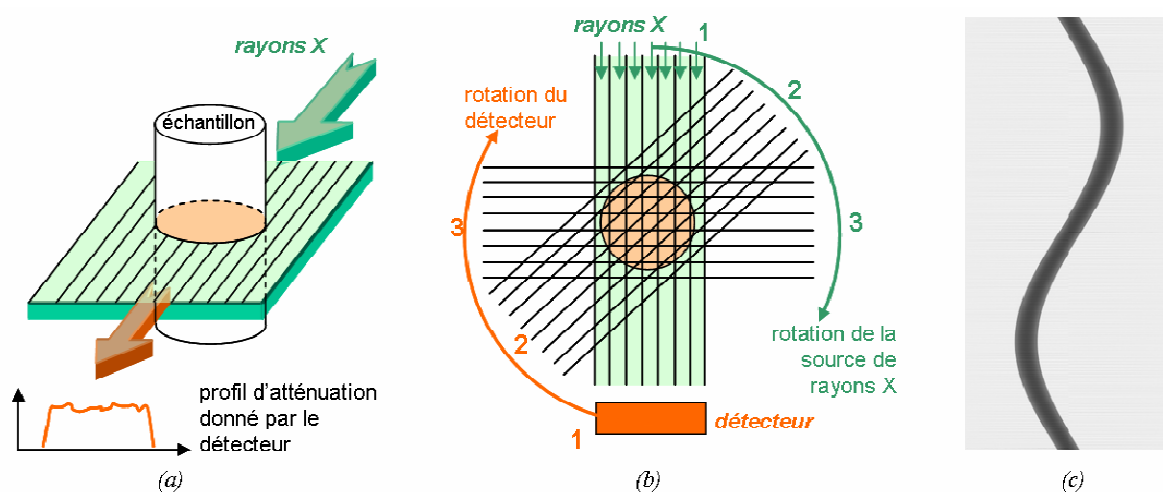


Figure III.24 Principe d'acquisition en tomodensitométrie. (a) Le flux transmis par l'échantillon est enregistré par un détecteur (linéique pixellisé). (b) En tomographie conventionnelle, le couple source-détecteur tourne autour de l'objet pour acquérir des profils sous différentes incidences. A l'ESRF, c'est l'objet qui tourne sur lui-même. (c) L'ensemble des profils d'atténuation forme le sinogramme.

L'intensité obtenue sur le détecteur correspondent à l'atténuation du faisceau primaire due à la somme (le long du faisceau) des différents coefficients d'atténuation des matériaux composant l'objet μ_{tot} : $I = I_0 \exp\left(-\int \mu_{tot}(z) dz\right)$. Le problème est d'estimer la valeur μ_{tot} en chaque point de l'objet, par connaissance des valeurs de l'intensité transmises. On utilise alors l'outil de la transformée de Fourier (et de son inverse) afin de remonter à l'image. Ces opérations

mathématiques sont réalisées sur les sinogrammes acquis à l'ESRF à travers le programme SNARK développé par l'université de Pennsylvanie [Herman 1989].

Les coefficients d'atténuation, propres à tout matériau, étant fonction de l'énergie des rayons X, les tomographies acquises avec un rayonnement monochromatique sont une mesure (absolue) des valeurs de ces coefficients. Le rayonnement synchrotron utilisé sur la ligne médicale est monochromatique : on parle alors de tomographie quantitative en rayonnement synchrotron (TQRS ou SRCT pour *synchrotron radiation computed tomography*). La TQRS présente aussi l'avantage de ne pas être soumise au problème de durcissement de faisceau, rencontré avec des spectres de rayons X polychromatiques.

Il est d'usage en tomographie conventionnelle d'attribuer un nombre aux pixels de l'image. Il s'agit des « nombres CT », notés N_{CT} et exprimés en unité de Hounsfield (H) [Trapp 2002; Hilt 2004] :

$$N_{CT} = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \quad \text{où } \mu \text{ est le coefficient d'atténuation linéique relatif au pixel considéré et}$$

μ_{eau} est une valeur de référence du coefficient d'atténuation linéique de l'eau pour l'acquisition considérée. Le changement en nombre CT ΔN_{CT} , par exemple pour un gel irradié par rapport à un gel non irradié, s'écrit :

$$\Delta N_{CT} = \frac{1000}{\mu_{eau}} (\mu_1 - \mu_0) \quad \text{où } \mu_0 \text{ et } \mu_1 \text{ représentent les coefficients d'atténuation linéique pour un gel}$$

avant et après irradiation respectivement. Lors de l'analyse des données acquises en SRCT, c'est cette dernière formule qui a été utilisée pour exprimer la variation en nombre CT (sans le facteur de $1000/\mu_{eau}$). Le changement dans la valeur du coefficient d'atténuation est vraisemblablement dû à la seule modification de la masse volumique du gel [Trapp 2001] car le coefficient linéique d'atténuation est défini par : $\mu = N_e \sigma_e \rho$ avec N_e le nombre d'électron par gramme, σ_e la section efficace par électron ($\text{cm}^2/\text{électron}$) et ρ la masse volumique du matériau considéré exprimée en g/cm^3 . Pour cette raison, la valeur des ΔN_{CT} reflète aussi le changement de densité des gels post-irradiation.

IV DEVELOPPEMENT DE SSRDOSE, VALIDATION ET EVALUATION DES GELS DOSIMETRIQUES

IV.1 SSRdose : outil de calcul de dose basé sur MCNPX

De l'anatomie du patient (ou d'un échantillon) à la valeur de dose absorbée en un point particulier, plusieurs étapes de conversion de données et de paramétrage sont nécessaires. *SSRdose* est une interface graphique reliant des géométries particulières au code de calcul lui-même (MCNPX). Ce programme a été développé avec le langage IDL[®] (*Interactive Data Language*, RSI) [IDL 2002].

Actuellement, l'écriture d'un fichier d'entrée pour MCNPX est réalisée après avoir créé la géométrie, défini la source et le choix du *tally*. Lorsque la simulation est terminée, les résultats sont écrits par le code MCNPX dans un fichier de sortie. L'interface permet d'extraire automatiquement les données utiles sous formes de cartes de dose superposable aux données géométriques d'entrée. Chaque niveau de l'outil de calcul de dose développé est décrit et commenté dans cette section.

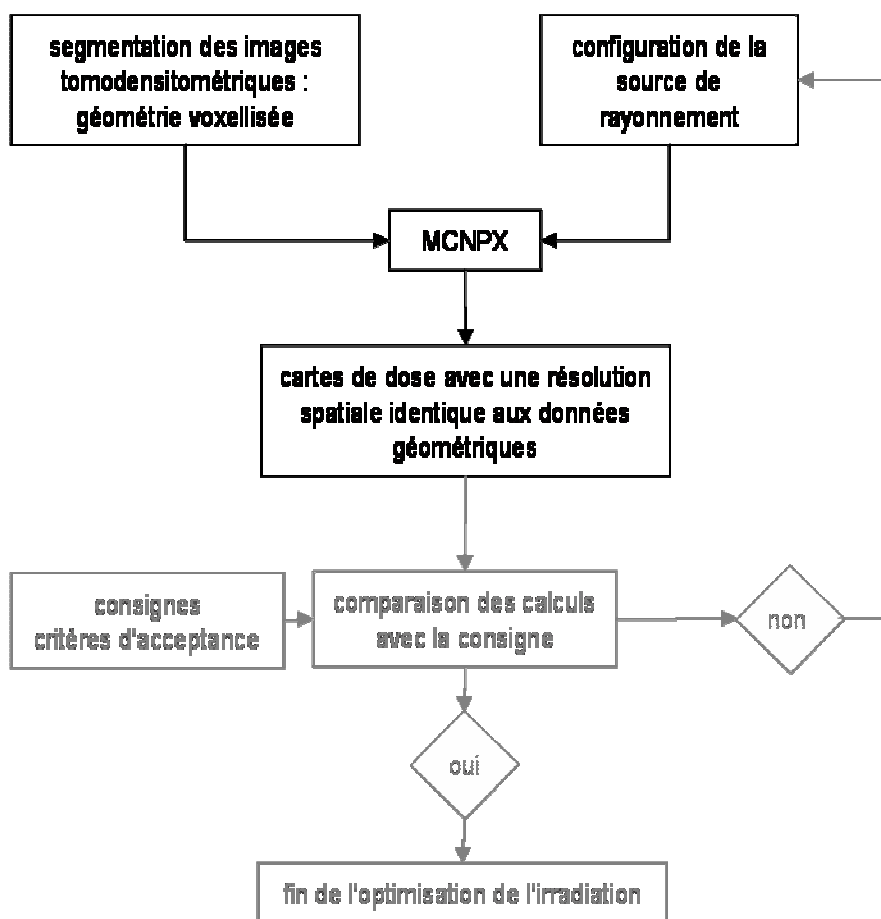


Figure IV.1 Diagramme des processus du calcul de dose. En noir, l'outil de calcul développé (*SSRdose*) avec ses données d'entrée et de sortie. En gris, un résumé des étapes supplémentaires nécessaires à un système complet de planification de traitement, non mis en œuvre dans ce travail.

IV.1.1 Segmentation des données anatomiques

Cette étape permet de transformer une image d'atténuation de l'objet (image tomodensitométrique) en une carte de matériaux prédéfinis nécessaires au calcul. Dans un article, Verhaegen *et al.* montrent les conséquences d'une attribution inadéquate des matériaux sur des cartes de dose [Verhaegen 2005]. La difficulté de la segmentation est également mise en avant dans cette publication (et ses références) suite à la calibration de l'échelle Hounsfield (voir section III.3.4 p.65 pour une définition) avec des scanners X conventionnels.

Le choix du maillage est un compromis entre la précision recherchée et le temps de calcul. Par ailleurs, il apparaît inutile de calculer la dose dans de très petits voxels dans la mesure où l'incertitude de positionnement ne peut être inférieure à 1 mm. Les images obtenues à l'ESRF avec le détecteur GeHP ont une résolution de 350 μm dans le plan image et l'épaisseur de coupe dépend de la hauteur du faisceau (typiquement 1 mm). La résolution dans le plan image des données du CHU varient en fonction des paramètres d'acquisition mais se situe autour de 400 μm . Pour le calcul de dose en géométrie « tête d'Homme », il est préférable de dégrader la résolution dans le plan image. L'utilisateur peut choisir lui-même le facteur de réduction. L'opération est effectuée par interpolation linéaire avec les pixels voisins.

IV.1.1.1 Principe

Afin de rester cohérent avec l'usage en milieu hospitalier, les images d'atténuation sont d'abord converties en unités Hounsfield. Ensuite, des valeurs faisant référence à des matériaux (et leur densité associée) sont affectées à chaque voxel en fonction de sa valeur Hounsfield. L'utilisateur peut ajuster lui-même les frontières de l'échelle de conversion et/ou ajouter des matériaux. Lorsqu'elles sont disponibles, les compositions des matériaux classiques sont issues des données du rapport ICRU n°46 [ICRU 1992].

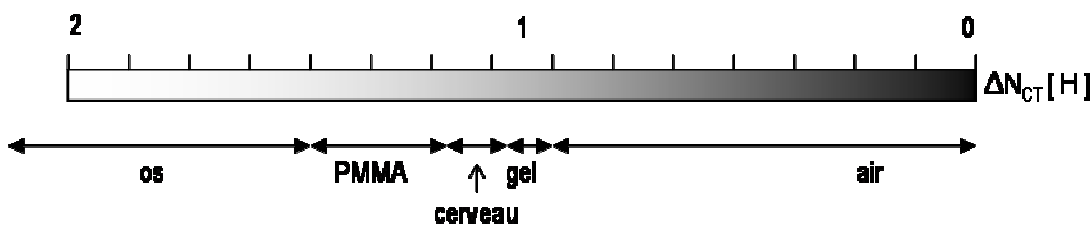


Figure IV.2 Echelle indicative de conversion des images tomodensitométriques (exprimées en unité Hounsfield) en 5 matériaux : air (ICRU), gel polymère, cerveau (ICRU), PMMA (ICRU), os crânien (ICRU).

La segmentation des images tomodensitométriques obtenues en rayonnement monochromatique est facilitée car d'une part, elle ne dépend pas de l'énergie utilisée et d'autre part, les zones denses ne sont pas affectées par l'effet de durcissement de faisceau, phénomène inévitable avec les images tomographiques obtenues avec des scanners conventionnels. De plus, notre géométrie principale d'étude, la partie supérieure de la tête, est constituée de peu de matériaux différents (air, os crânien, cerveau avec éventuellement PMMA et gel polymère) qui sont relativement faciles à séparer. Le logiciel *SSRdose* est utilisé aussi bien avec les images obtenues à l'ESRF qu'avec des images transmises par l'hôpital local. Cela implique un ajustement fréquent des limites de l'échelle de conversion.

IV.1.1.2 Segmentation des tissus iodés

La segmentation des tissus iodés a été implémentée pour les acquisitions en rayonnement monochromatique. Elle se compose de deux étapes : la segmentation anatomique et le calcul de la concentration en iode dans chaque voxel. Les données anatomiques sont d'abord segmentées comme décrit plus haut en quelques matériaux (os, tissus et air par exemple).

Ensuite, la concentration d'iode est déterminée dans chaque voxel. On dispose préalablement de deux jeux de données tomographiques : l'un correspondant à l'anatomie d'intérêt du sujet et le second correspondant au même volume mais après injection d'iode (visualisation de la lésion). Les images anatomiques sont ensuite soustraites une à une aux images acquises en présence d'iode. On obtient alors une carte d'atténuation des tissus d'iode par laquelle on calcule aisément la teneur en iode de chaque voxel de l'image, en faisant l'hypothèse que la fraction massique en iode est négligeable dans les tissus (elle correspond en général à quelques pourcents). Ainsi, pour chaque voxel, on dispose de deux informations (coefficient linéique d'atténuation) :

- image anatomique : $\mu_{tissus,E} = \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{tissus,E} \times \rho_{tissus}$
- image après injection d'iode : $\mu_{total,E} = \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{tissus,E} \times \rho_{tissus} + \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{iode,E} \times w_{iode}$

Avec $\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{matériau,E}$ les coefficients massiques d'atténuation des matériaux considérés (tissus et iode ici)

à l'énergie E , ρ_{tissus} la masse volumique des tissus exprimée en g/cm^3 et w_{iode} la concentration en iode exprimée également en g/cm^3 . Par soustraction, on obtient :

$$\mu_{total,E} - \mu_{tissus,E} = \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{iode,E} \times w_{iode}.$$

Soit finalement la concentration en iode :

$$w_{iode} = \frac{\mu_{total,E} - \mu_{tissus,E}}{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{iode,E}} \rho_{iode}$$

La carte des concentrations ainsi obtenue en iode est à son tour segmentée en un certain nombre de valeurs, selon le choix de l'utilisateur.

Enfin, l'image finale des matériaux est obtenue en remplaçant la valeur attribuée à tous les voxels eau (définis lors de la première segmentation) par une valeur de matériau correspondant à une concentration en iode.

IV.1.2 Définition de la source de rayonnement

En raison des possibilités offertes par MCNPX, c'est ici le faisceau qui va tourner autour de la cible. Afin de modéliser le rayonnement synchrotron tel qu'il se présente au niveau de l'échantillon, nous avons pris en compte ses caractéristiques principales.

- Géométrie

Le rayonnement synchrotron issu du monochromateur a un profil vertical plutôt gaussien, aplati au sommet. L'ajustement de la hauteur du faisceau par la fermeture de fentes en tungstène (Figure III.5

p.30) permet de garder le haut de la courbe. Avant chaque séance d'irradiation, la jonction des coupes est vérifiée par l'irradiation d'un film en mode statique (cf. §III.3.1.3 p. 49). Comme l'irradiation a lieu avec un faisceau étroit en largeur, il est possible d'approximer raisonnablement la section du faisceau d'irradiation à un rectangle de densité photonique homogène. La forme exacte du faisceau au moment de l'irradiation est particulière à chaque séance, de telle sorte que l'on ne peut la modéliser en avance. Ces variations sont en général minimales et un re-calcul avec la géométrie mesurée est toujours possible. La divergence du faisceau dans le plan d'irradiation a été omise dans les calculs. Sur la traversée de 20 cm de matière (tête), cela représente une différence de parcours de 1 mm (soit 0,5%). Il est toutefois envisageable de l'implémenter.

▪ Energie

Le monochromateur est constitué de deux cristaux de silicium (Si) taillé 111 utilisés en transmission (géométrie de Laue). Ainsi, le troisième harmonique de l'énergie sélectionnée peut contaminer le faisceau monochromatique. Lorsque l'énergie du troisième harmonique se trouve au-delà de 150 keV, l'intensité qui sort du *wiggler* est déjà réduite d'un facteur cent (cf. Figure III.3 p.28). Pour les énergies utilisées lors des irradiations (50 keV au minimum), la part de la composante harmonique est tout à fait négligeable (elle a été estimée à 1% à 33 keV).

▪ Flux photonique, nombre de photons

Le flux photonique au niveau de l'échantillon est estimé d'après les mesures du détecteur HPGe (cf. section III.3.1.1 p.45). Cette donnée est fondamentale car elle fait le lien entre les calculs et les expériences de mesures de dose. En effet, le flux photonique est mesuré au moment de l'irradiation. Connaissant le temps d'exposition, on remonte au nombre de photons incidents sur l'échantillon. Cette dernière valeur est utilisée pour transformer en Gray (Gy) les cartes de dose issues du calcul MCNPX exprimées en Gray par photon incident (Gy/photon).

▪ Définition

Avant juin 2005, le faisceau de rayonnement synchrotron pour l'irradiation de type SSR était défini à partir des cartes optionnelles disponibles dans MCNP ou MCNPX (cf. [Boudou 2003] pour une description plus complète). Cela présentait deux inconvénients majeurs : l'alourdissement du fichier d'entrée, la discrétisation du faisceau dans le plan de rotation. En effet, il était nécessaire de définir chaque faisceau élémentaire disposé sur 360° autour de l'axe de rotation. Par ailleurs, cette définition de la source était peu flexible et ne convenait pas à l'implémentation d'irradiations plus diversifiées (différentes largeurs de faisceau sur des portions d'arcs de cercle par exemple...)

Une sous-routine appartenant aux fichiers sources du code peut être implémentée de manière à définir une source particulière de rayonnement. Le fichier d'entrée fait automatiquement appel à cette sous-routine si la carte de définition de source y fait défaut. Un programme en Fortran a ainsi été écrit de manière à modéliser une source de rayonnement plane rectangulaire, dont les photons sont émis selon une incidence normale à la surface. La position de chaque photon source est échantillonnée à partir d'un angle lui-même tiré au sort (origine du cercle = centre de rotation), et des paramètres géométriques (largeur, hauteur, nombre de coupes) du faisceau (Figure IV.3). De cette manière, la source de rayonnement apparaît continue sur 360°. La sous-routine peut être

aisément révisée pour tenir compte par exemple, des profils expérimentaux du faisceau, des composantes harmoniques, etc.

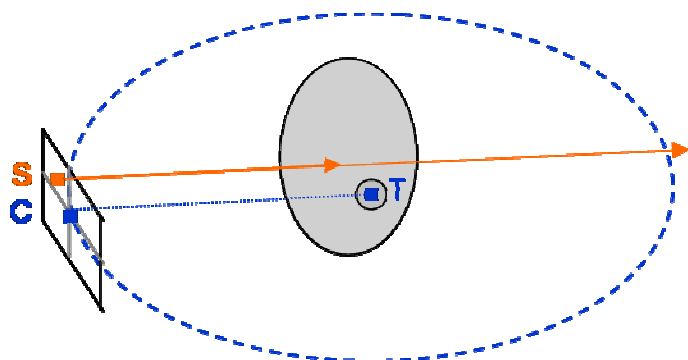


Figure IV.3 Schéma du modèle de source mis en place. Sur un cercle de centre la tumeur (point T) un point C est d'abord tiré au sort. Puis un point S est échantillonné dans le rectangle de collimation centré sur le point C, où un photon est émis parallèlement à la direction CT.

D'un point de vue dosimétrique, les deux versions de la source de rayonnement synchrotron n'influencent que très peu la dose absolue obtenue à la croisée des faisceaux. Par contre, la discrétisation des faisceaux induit des artefacts, représentés par des pics sur les isodoses (Figure IV.4) et ne représente pas correctement la répartition de dose loin du centre de rotation. La définition « continue » de la source supprime cet artefact et améliore globalement la statistique de comptage dans toutes les zones de l'image. Une partie des calculs en SSR présentés dans ce document a été réalisée avec le premier type de source (source discrète). Lorsque cela n'est pas précisé, c'est toujours le second type de source (source continue) qui a été utilisé.

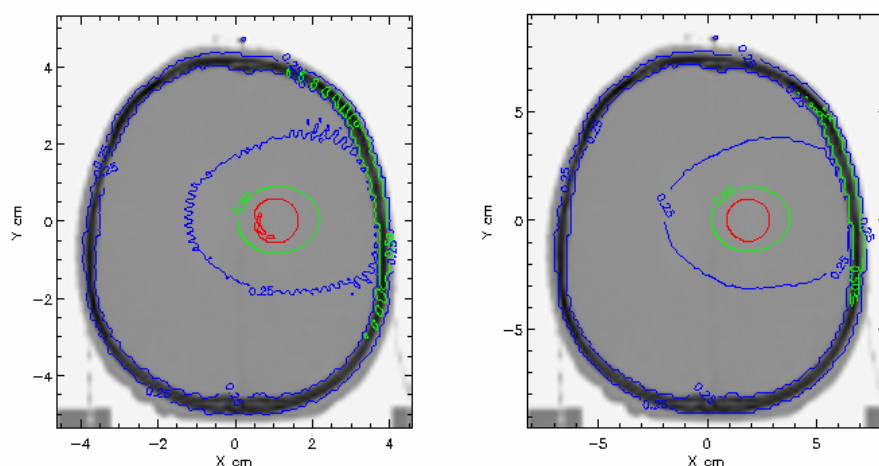


Figure IV.4 Isodoses (25%, 50% et 90%) superposées à une coupe tomographique (tête Homme) pour la même configuration d'irradiation avec la source de rayonnement définie par 66 faisceaux (à gauche) ou définie continûment (à droite).

IV.1.3 Considérations sur l'enregistrement de l'énergie déposée

Les simulations en géométrie voxélisée sont par défaut réalisées sans le transport des électrons, très coûteux en temps de calcul. Considérant la dimension des voxels (350 μm au minimum) et le parcours d'électrons de 100 keV dans l'eau (143 μm), l'approximation d'un dépôt local d'énergie est valable, sauf bien entendu aux interfaces entre les voxels.

L'utilisateur dispose du choix du *tally* entre le type F6 (énergie déposée moyenne) et le type *F8 (énergie impartie). Le *tally* *F8 converge lentement car chaque contribution enregistrée est issue d'une interaction. Le *tally* F6 par contre, voit une contribution ajoutée chaque fois qu'une particule traverse le volume d'intérêt. Mais ce *tally* est d'autant plus précis que toutes les particules secondaires sont définies dans le mode de transport. Ainsi, même si le F6 converge plus rapidement le suivi éventuel des électrons ralentit le calcul (Figure IV.5).

Les incertitudes statistiques sur le *tally* *F8 peuvent être très grandes dans les zones relativement peu traversées par les rayons et dans les régions où les probabilités d'interactions sont faibles (l'air typiquement). Les cartes de dose très bruitées ne sont pas faciles à interpréter et ne se prêtent pas bien aux tests de comparaison de distributions de dose (cf. [Low 2003] et section IV.1.6).



Figure IV.5 Classement, en terme de rapidité de convergence, des deux fonctions d'enregistrement de l'énergie (*tally* F6 et *F8) en fonction du mode de transport des particules choisi.

IV.1.4 Affichage des résultats

Lorsque le calcul de dose est terminé, l'utilisateur ouvre le fichier de sortie écrit par MCNPX à travers l'interface *SSRdose*. Les images de dose et des incertitudes statistiques associées s'affichent de la même manière que les images tomodensitométriques. Chaque pixel comporte une valeur exprimée en Gray par photon incident. En effet, MCNPX donne par défaut des résultats normalisés par le nombre de particules source générées. A ce niveau, l'utilisateur doit calculer le nombre de photons incidents vus par l'objet à partir des paramètres expérimentaux de l'irradiation s'il s'agit d'un calcul de vérification pour obtenir des valeurs en Gray. L'utilisateur peut aussi multiplier les images de dose par le débit photonique connu de sa source et obtenir ainsi des cartes de débit de dose.

SSRdose permet aussi d'afficher tout autre type d'image dans la mesure où le format est reconnu. Par exemple, ce logiciel est utilisé pour la visualisation des images RMN des gels polymères (après l'ajustement des temps de relaxation). Ainsi, la comparaison des distributions de dose, par superposition des isodoses ou tests, est facilitée.

IV.1.5 Perspectives

L'outil de calcul *SSRdose* reste un logiciel destiné à une utilisation particulière et pour cette raison, nombre des options disponibles ne sont pas accessibles par l'interface graphique. Ce développement doit être envisagé afin de rendre l'utilisation globalement plus facile. Dans son travail de thèse, S. Chiavassa a développé un outil comparable de calcul de dose, faisant l'interface entre des données anatomiques et le code MCNPX [Chiavassa 2005a; Chiavassa 2005b]. Ce logiciel, nommé CEDIPE, est bien finalisé et est désormais transcrit en langage IDL. Il pourrait être utilisé pour les calculs en SSR moyennant quelques modifications sur la définition des sources de rayonnement : travail moindre que le (re)développement d'une interface graphique complète.

IV.1.6 Comparaison des distributions de dose

Lorsque l'on compare des distributions de dose, les déviations spatiales sont aussi importantes que les déviations en valeur de dose. L'analyse des histogrammes dose volume (HDV) ou la superposition des isodoses ne fournit pas d'information quantitative sur les deux aspects à la fois. Pour cela, différents outils de comparaison existent.

Pour comparer deux distributions de dose, la méthode la plus intuitive consiste à les différencier puis à évaluer le résultat par rapport à une valeur maximale (acceptable) de différence en dose. La différence de dose est une évaluation valable dans les zones de faibles gradients. Par contre dans les zones de forts gradients, une petite erreur de positionnement va engendrer une grande erreur en dose. Dans ce cas, on préfère définir une valeur de DTA (*distance to agreement*) ou « distance à l'accord ». La DTA est la distance entre un point considéré de la carte de dose de référence et le point le plus proche dans la distribution évaluée qui contient la même valeur en dose (Figure IV.6). Cette valeur est une bonne mesure dans les régions de fort gradient de dose mais elle est trop sensible dans les régions à faible gradient où une légère différence en dose induit une grande valeur de DTA. Ainsi, ces deux évaluations sont complémentaires et sont utilisées conjointement pour le test de comparaison dit d'analyse en composantes [Harms 1998]. Le test échoue si et seulement si les deux critères fixés en différence de dose et en DTA sont dépassés.

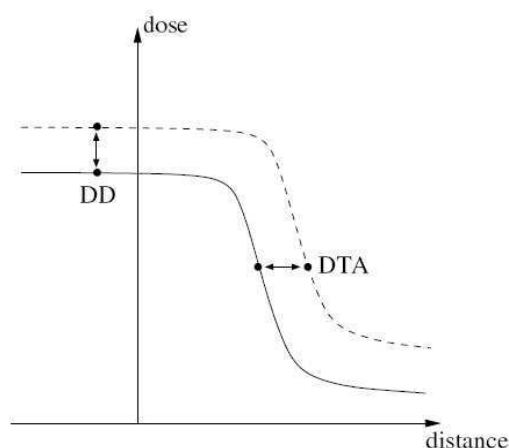


Figure IV.6 Définition des termes de différence en dose (DD) et distance à l'accord (DTA). Soit deux distributions de dose unidimensionnelles représentées par les lignes pleines et hachurées. La figure illustre l'utilisation du critère de DD dans les zones de faibles gradients et du critère de DTA dans les zones de forts gradients.

Une grandeur quantitative qui combine les deux critères d'acceptation a été proposée par Low et ses collaborateurs, sous le nom d'index γ (gamma) [Low 1998]. Cet index est calculé de telle manière qu'il est supérieur à 1 si les critères dosimétriques et spatiaux ne sont pas remplis. Dans une analyse sur le comportement de l'index γ , Low *et al.* suggèrent que pour éviter des artefacts sur la distribution du gamma, la taille de pixel devrait être au moins trois fois plus petite que le critère de distance [Low 2003]. Les auteurs avertissent aussi que le DTA et l'index γ sont sensibles au bruit sur les cartes de dose. Les calculs Monte-Carlo en particulier, sont souvent entachés de fluctuations statistiques importantes. Afin de ne pas sous estimer le calcul de l'index γ , il est préférable que le calcul Monte-Carlo (raisonnablement bruité !) soit considéré comme la distribution de référence.

Cela aura pour conséquence de produire une distribution de l'index γ également bruitée [Low 2003; Vergote 2005, annexe A]. Pour comparer les distributions de doses lues par RMN à celles calculées par MCNPX, un test de comparaison basé sur le calcul de l'index γ a été utilisé à travers l'algorithme¹³ développé récemment par Jiang *et al.* [Jiang 2006].

IV.2 Validation de l'approche de calcul par une mesure de rendement en profondeur

Bien que les codes MCNP et MCNPX soient confrontés régulièrement à des mesures expérimentales et/ou à d'autres codes [DeMarco 1995; DeMarco 2002; Reynaert 2002; Schaart 2002; Joneja 2003; Ye 2004], il reste préférable de tester le code dans une configuration propre à l'utilisation que l'on souhaite en faire. Dans un premier temps, une expérience simple a été réalisée pour vérifier nos premiers calculs avec MCNP4C [Boudou 2004] puis avec le code MCNPX.

Pour mettre en évidence l'importance du rayonnement diffusé et donc sa contribution à la dose déposée, S. Corde a reporté une expérience mesurant la pénétration du rayonnement synchrotron dans l'eau pour trois énergies: 33, 50 et 80 keV [Corde 2002a p. 150]. Les résultats qui suivent ont été obtenus avec la dernière version installée en février 2006 : MCNPX2.6a. La version MCNP4C avait fait l'objet de réserves concernant son utilisation avec des rayons X de basses énergies (10-100 keV) pour lesquelles des tables anciennes étaient utilisées [DeMarco 2002]. Les auteurs de cet article ont souligné que les valeurs de dose dans l'eau peuvent différer de 9% dans certains cas, selon le *tally* et les références utilisées. Depuis la version MCNPX2.5d, les tables utilisées pour les sections efficaces sont les plus récentes disponibles et sont celles utilisées par la plupart des autres codes de transport des particules [Cullen 1997].

Les mesures ont été menées dans une cuve d'eau de 25 cm de profondeur et 20 cm de largeur par pas de 1 cm en profondeur (direction du faisceau) et 1,5 cm latéralement, avec la chambre d'ionisation PTW 31002 (Figure IV.7). Le faisceau avait 60 mm de large et 0,5 mm de haut. Deux des trois énergies de faisceau utilisées sont reprises ici : 33 et 80 keV. Les simulations MCNPX ont été réalisées en considérant un rayonnement purement monochromatique pour le faisceau de 80 keV et contaminé à hauteur de 1% par le troisième harmonique (99 keV) pour le faisceau de 33 keV. Le *tally* *F8 de dépôt de dose a été utilisé dans des volumes équivalents au volume scanné par la chambre pour chaque position. Les profils d'atténuation sont accompagnés de l'incertitude statistique pour les valeurs calculées et une erreur maximale estimée à 3% pour les mesures (Figure IV.8). Sur la Figure IV.9 des profils transverses à la direction du faisceau sont représentés pour les deux énergies à deux profondeurs : 0,5 et 8,5 cm après la face d'entrée. La confrontation de ces données expérimentales avec les calculs obtenus par MCNPX nous a permis de valider notre approche du calcul Monte-Carlo.

¹³ Avec l'aide de M. Jiang, qui nous a fourni son code.

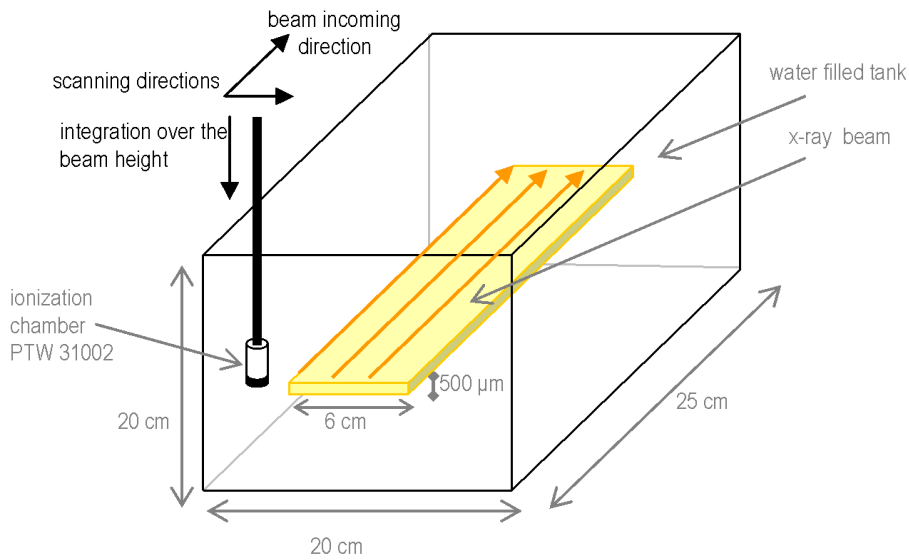


Figure IV.7 Dispositif de mesure du rendement de dose en profondeur dans une cuve remplie d'eau. Le faisceau de rayonnement synchrotron est indiqué par la zone colorée. Dispositif de [Corde 2002a p. 148].

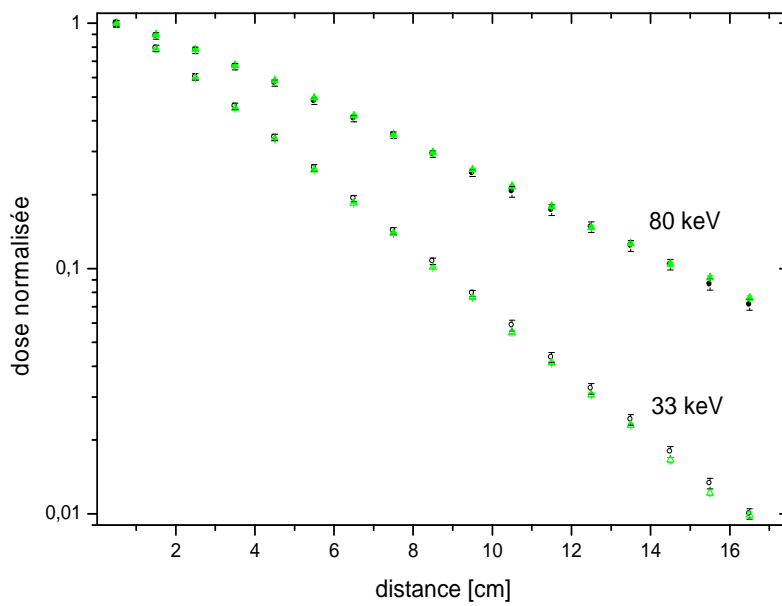


Figure IV.8 Rendements en profondeur du rayonnement synchrotron dans l'eau pour deux énergies. Les ronds représentent le calcul MCNPX et les triangles représentent les points expérimentaux.

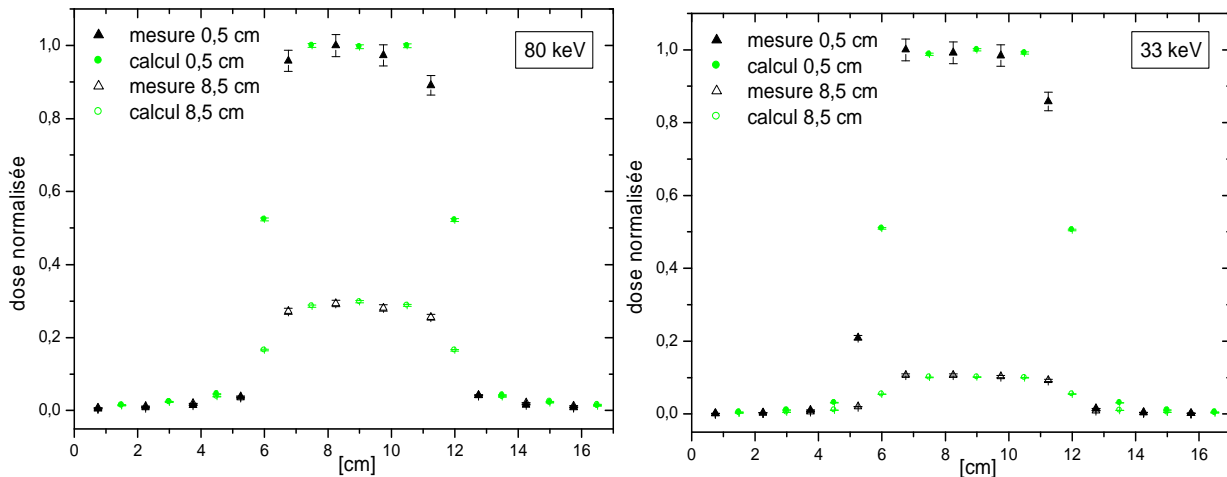


Figure IV.9 Profils transverses obtenus dans la cuve à deux profondeurs : en entrée (symboles pleins) et à 8,5 cm de la face d'entrée (symboles vides), pour les faisceaux de 80 keV (à gauche) et 33 keV (à droite). Les ronds représentent le calcul MCNPX et les triangles représentent les points expérimentaux.

IV.3 Évaluation du gel de Fricke

La dosimétrie par gel de Fricke a été mise en place sur la ligne médicale par Marie-Claude Biston au cours d'un stage [Biston 1999] et reprise par Stéphanie Corde lors de sa thèse. Certains des résultats acquis pendant cette période font l'objet de la section IV.4.6 de son document de thèse [Corde 2002a] ainsi que d'un article [Corde 2005]. Des données expérimentales datant de 2002 ont été analysées en détail afin de caractériser l'utilisation du gel de Fricke sur la ligne médicale. Ces données seront par la suite référencées comme (data 2002). Une partie des mesures utilisant le dosimètre de Fricke ont fait l'objet d'un rapport de stage de DEA [Boudou 2003] et d'un article [Boudou 2004].

IV.3.1 Utilisation du gel de Fricke pour la dosimétrie en SSR

Après avoir validé le code MCNP4C avec des mesures de rendement en profondeur (cf. §IV.2 p.74), le dosimètre de Fricke a été utilisé dans la configuration de SSR [Boudou 2004] et confronté aux calculs.

Le gel de Fricke a été fabriqué selon la procédure décrite p.52 et a été conservé au froid trois jours avant irradiation (contretemps expérimental). Un récipient cylindrique de 12 cm de diamètre interne et 2 mm d'épaisseur et cinq tubes de polyéthylène (1,5 cm de diamètre interne, 2 mm d'épaisseur) ont été remplis. Le fantôme a été irradié sur une hauteur de 11,7 mm soit 13 coupes de 0,9 mm avec un faisceau de 10 mm de large. L'irradiation était centrée sur un point décalé de 4 cm par rapport au centre du récipient cylindrique (Figure IV.10). Parallèlement, quatre tubes ont été irradiés à des doses connues pour calibrer le gel.

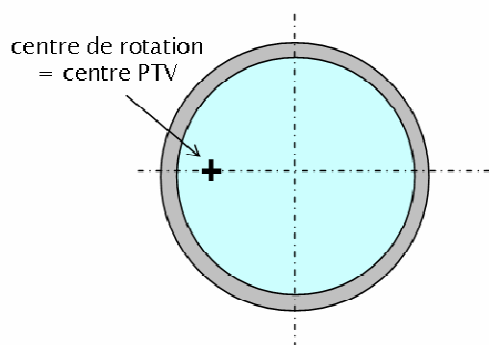


Figure IV.10 Visualisation, dans le plan d'irradiation, de la position du centre de rotation dans le fantôme cylindrique de 12 cm de diamètre interne.

La modélisation de cette expérience a été réalisée avec MCNP4C. Les résultats sont à considérer avec prudence car, hormis la région du centre de rotation, l'incertitude statistique attribuée à chaque voxel dépasse 10%.

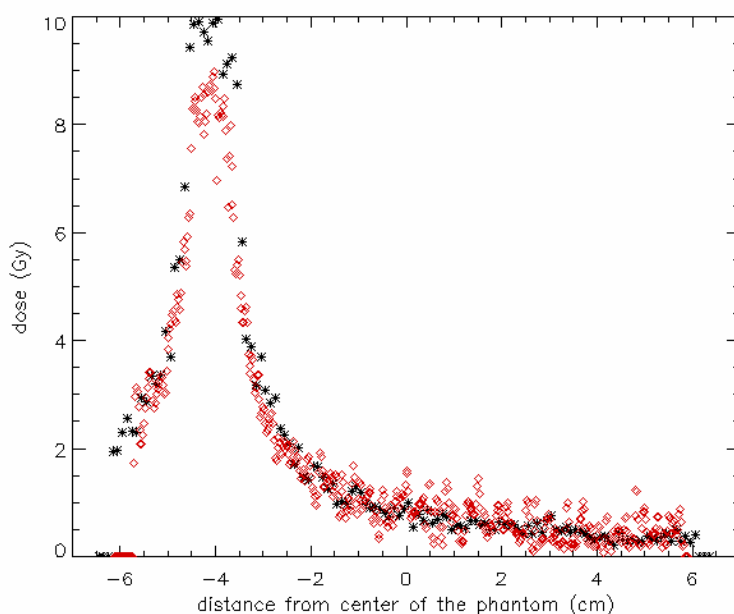


Figure IV.11 Profil de dose passant par le centre de rotation du récipient cylindrique. Les losanges représentent les données IRM (résolution 0,469 mm) et les étoiles sont issues du calcul avec MCNP4C (résolution 1 mm).

Les résultats obtenus laissent penser que la diffusion des ions fer III, fortement visible dans la direction transverse à l'irradiation, est responsable de la perte de signal au niveau du centre de rotation. En effet, l'analyse de profils transverses à l'irradiation dans des tubes contenant un gel de Fricke de même composition (data 2002) révèle un net élargissement de la zone irradiée. Par exemple, pour une zone irradiée en mode tomographie sur 7 mm de haut, un ajustement gaussien donne une largeur à mi-hauteur de 15,9 mm pour le tube 20 Gy et 14,8 mm pour le tube 10 Gy (Figure IV.12).

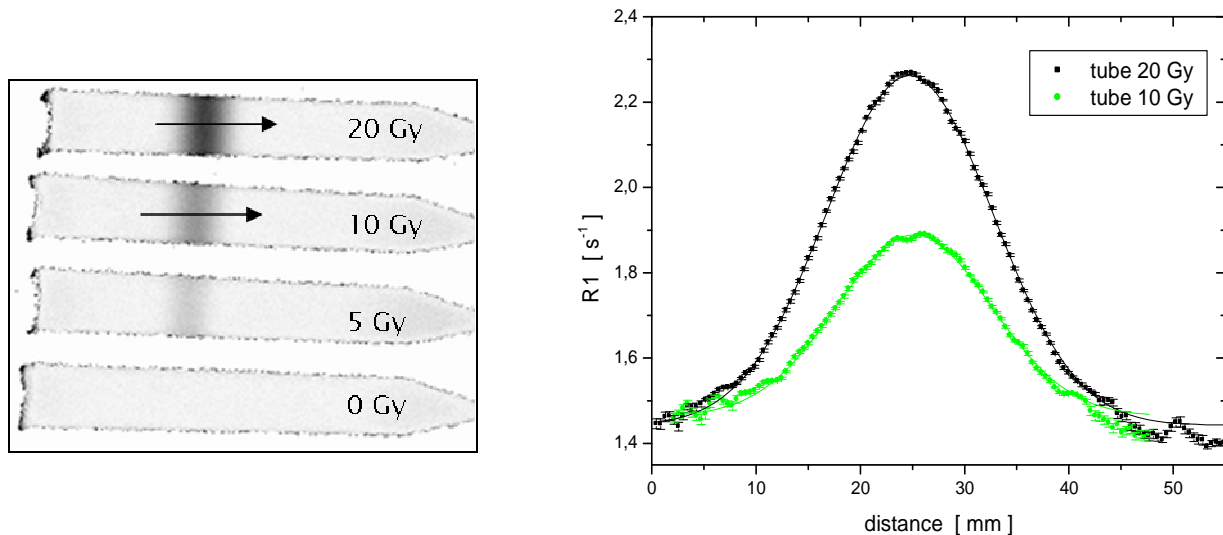


Figure IV.12 Profils transverses à la zone irradiée dans des tubes de gel de Fricke : image RMN des taux de relaxation spin-réseau $R1$ (à gauche) et tracé de deux profils moyennés (et leur variation standard) sur 21 lignes (à droite). Les lignes sur le graphe sont le résultat d'un ajustement gaussien.

IV.3.2 Tentative d'amélioration du gel : remplacement de l'agarose par la gélatine

Il est possible de limiter la diffusion des ions fer III par ajout de chélateur ou autres additifs (cf. Tableau III.4 p.51), ou par modification de la matrice gélatineuse. La gélatine animale (300 bloom) a été choisie afin d'améliorer la résolution spatiale, bien que le gel de Fricke ainsi préparé soit moins sensible. Le tableau ci-dessous présente différentes compositions de gels de Fricke comparables à ceux utilisés dans cette étude ainsi que les sensibilités mesurées par les différents auteurs.

Tableau IV.1 Tableau résumant les sensibilités observées (par mesures de $R1$) pour des gels de Fricke de compositions semblables à celles utilisées dans cette étude.

référence	Fe^{2+} [10^{-3} mol.l $^{-1}$]	NaCl [10^{-3} mol.l $^{-1}$]	H_2SO_4 [10^{-3} mol.l $^{-1}$]	gélatine 300 bloom % masse	agarose % masse	résonance proton [MHz]	sensibilité [s $^{-1}$.Gy $^{-1}$]	commentaire
[Gore 1984]	1,0	-	pH=1	-	-	20,0	0,0113	solution
[Olsson 1989]	1,0	1	50	4 (a)	1 (b)	15,8	0,041 (a) 0,074 (b)	-
[Hazle 1991]	1,0	1	50	5	-	63,8	0,042	-
[Audet 1997]	1,0	1	50	5 (a) 10 (b)	-	25,0	0,039 (a) 0,031 (b)	-
[Olberg 2000]	1,5	-	50	5	-	63,8	0,03	-
[Gum 2002]	1,0	1	50	5	-	63,8	0,0105	gel de basse densité
[Saur 2005]	1,0	-	pH=1,5	10	-	127,8	0,0604	mesure R2

IV.3.2.1 Préparation des gels

Les gels produits pour deux séries de mesures (expériences numéro 1 et 2) ont été préparés selon le protocole décrit p.52 et suivant les quantités reportées dans le Tableau IV.2,

Tableau IV.2 Produits entrant dans la composition des gels de Fricke pour les différentes expériences réalisées. Les pourcentages indiqués dans le tableau correspondent à une fraction massique.

n° expérience a : agarose et g : gélatine	1a	1g	2a	2g
agarose C ₁₂ H ₁₄ O ₅ (OH) ₄	1 %	-	1 %	-
gélatine (300 bloom)	-	~4 % ¹⁴	-	5 %
acide sulfurique H ₂ SO ₄ (C ₀ =2 mol.l ⁻¹)	50.10 ⁻³ mol.l ⁻¹	50.10 ⁻³ mol.l ⁻¹	50.10 ⁻³ mol.l ⁻¹	50.10 ⁻³ mol.l ⁻¹
chlorure de sodium NaCl	1.10 ⁻³ mol.l ⁻¹	1.10 ⁻³ mol.l ⁻¹	1.10 ⁻³ mol.l ⁻¹	1.10 ⁻³ mol.l ⁻¹
[Fe ²⁺] à partir de sulfate de fer (NH ₄) ₂ Fe(SO ₄) ₂	1.10 ⁻³ mol.l ⁻¹	1.10 ⁻³ mol.l ⁻¹	1.10 ⁻³ mol.l ⁻¹	1.10 ⁻³ mol.l ⁻¹
eau purifiée	99 %	~96 %	99 %	95 %
quantité totale	1 l	1 l	1,5 l	1,5 l
matériau contenant	PMMA polyéthylène	PMMA polyéthylène	PMMA polyéthylène	PMMA polyéthylène

IV.3.2.2 Paramètres d'irradiation et d'imagerie par RMN

Irradiation

Des récipients de plastique de 8 cm de diamètre interne (2 mm d'épaisseur) et 2 cm de haut ont été irradiés en mode tomographique par un faisceau de 80 keV ayant une section de 7,5 mm de large et 1 mm de haut, sur 10 et 15 coupes adjacentes pour les expériences 1 et 2 respectivement. Une dose de 11 Gy a été délivrée sur la zone centrale. Par ailleurs, 4 tubes de plastique ont aussi été irradiés avec un faisceau large (35 mm) à des doses connues (2, 5, 10 et 15 Gy) pour calibrer chaque gel. La technique de calibration est décrite section III.3.2.3 p. 57.

Imagerie

Pour chaque expérience, les lots de gel à base de gélatine et à base d'agar ont été imagés séparément dans un scanner 1,5 T. Une antenne tête standard a été utilisée en réception et émission seulement. Une séquence standard de séries d'inversion-récupération a été utilisée pour la mesure des taux de relaxation R1 (R1=1/T1).

IV.3.2.3 Résultats

Les sensibilités relevées pour les gels au cours des différentes expériences sont reportées dans le Tableau IV.3. Il est notable que les sensibilités relevées sont dispersées malgré une composition identique des deux lots de gels, à base d'agarose notamment. Les gels à base de gélatine ont une sensibilité proche de 0,04 s⁻¹.Gy⁻¹ comme trouvé dans la littérature pour des mesures comparables. Par contre, la sensibilité des gels d'agarose n'est pas significativement plus élevée que celles des gels de gélatine, contrairement à ce que l'on pouvait attendre (Figure III.13 p.52). Cela pourrait s'expliquer par le fait que nous ne diffusons pas d'oxygène dans le gel d'agarose à la fin de la préparation (ce qui a pour effet d'améliorer la réponse du gel), contrairement à la plupart des procédures recensées dans la littérature. De même, la dispersion des valeurs du taux de relaxation à 0 Gy révèle vraisemblablement une inconsistance durant la procédure de fabrication, ainsi que la variabilité des délais entre la préparation, l'irradiation et l'imagerie.

¹⁴ Incertitude élevée sur la pesée de la gélatine et donc sur les proportions des autres constituants.

Tableau IV.3 Paramètres de l'ajustement linéaire des taux de relaxations R1 en fonction de la dose.

n° expérience a : agarose et g : gélatine	1a	1g	2a	2g
sensibilité (std. dev.) [s·Gy ⁻¹]	0,0459 (0,0020)	0,0413 (0,0016)	0,0570 (0,0034)	0,0480 (0,0014)
origine (std. dev.) [s ⁻¹]	0,9243 (0,0165)	1,1455 (0,0131)	1,1195 (0,0273)	0,8328 (0,0089)
Valeur du coefficient de corrélation R ² , et de la probabilité que R ² =0 (5 points)	0,9971 1,8572E-4	0,99773 1,2970E-4	0,9946 4,7249E-4	0,9983 <0,0001

Pour la comparaison des profils de dose dans les récipients cylindriques, les images IRM utilisées sont celles obtenues respectivement 43 minutes et 1h05 après irradiation pour le gel de gélatine et le gel d'agarose. Quant aux calculs, il ont été reproduits avec MCNPX version 2.6a pour le *tally* *F8 de manière à avoir une incertitude statistique inférieure à 5% dans la zone ciblée. Sur les profils de dose présentés (Figure IV.13), le gel de Fricke à base de gélatine indique une dose au centre proche de celle calculée et préserve relativement bien la distribution de dose. Ce gel semble par contre légèrement sous estimer la dose en bordure de la boîte. Par ailleurs, le profil de dose relevé dans le gel de Fricke à base d'agarose apparaît plus perturbé que le profil calculé. Enfin, bien que les différences ne soient pas significatives avec 95% de confiance, la dose au centre est sous-estimée par rapport au calcul.

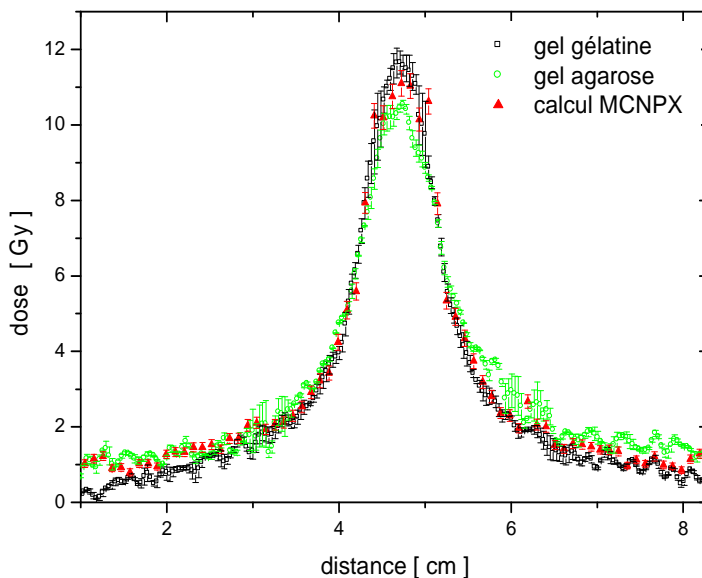


Figure IV.13 Profils longitudinaux passant par le centre de rotation, relevés dans les boîtes pour les gels de gélatine (carrés) et d'agarose (cercles), superposés au calcul Monte-Carlo (triangles) accompagné de son incertitude statistique. Les barres d'erreur pour les mesures représentent la déviation standard entre les valeurs de 2 pixels adjacents de 0,371 mm de côté.

L'analyse des profils longitudinaux dans le temps (Figure IV.14) révèle que la perte de signal est plus prononcée dans la zone de fort gradient de dose. Si l'élargissement du pic est négligeable, l'effet de la diffusion des ions fer dans le sens transverse au plan d'irradiation est le plus perceptible. Une fois de plus, le signal issu du gel de gélatine est moins bruité que celui du gel d'agarose. Lors d'une seconde expérience, d'autres relevés temporels réalisés plus rapidement après irradiation (43 min et 1 h) donnent les mêmes tendances pour un signal (valeurs de R1) globalement moins bruité. Dans

cette configuration, la diffusion des ions n'est pas vraiment ralentie par la matrice gélatineuse relativement au gel d'agarose. Par ailleurs, la sensibilité des deux gels n'est pas modifiée pendant la durée de l'imagerie (Figure IV.15).

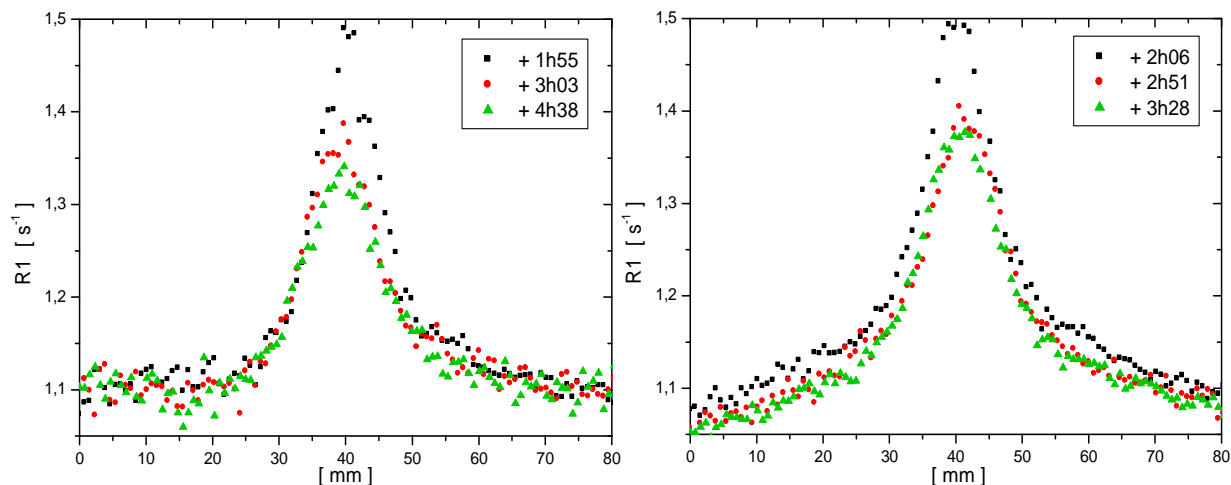


Figure IV.14 Profils longitudinaux passant par le centre de rotation, relevés dans les boîtes de gel à base d'agarose (à gauche) et de gel à base de gélatine (à droite) pour différents temps post-irradiation. Deux lignes et deux pixels adjacents ont été moyennés pour le tracé de ces graphes.

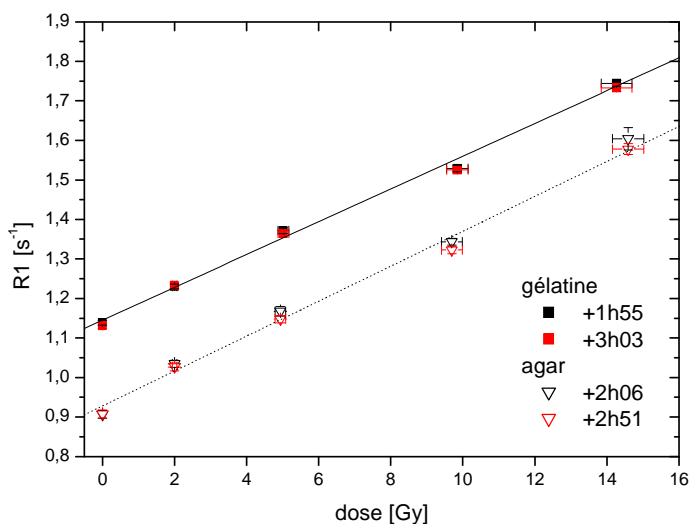


Figure IV.15 Réponse des taux de relaxation spin réseau en fonction de la dose pour les gels à base de gélatine (carrés) et d'agar (triangles) au cours du temps post-irradiation. Les lignes représentent un ajustement linéaire des points pour les plus petits temps post-irradiation.

IV.3.3 Discussion

La principale limitation dans l'utilisation du gel de Fricke pour la dosimétrie de la SSR que nous avons rencontrée (comme beaucoup d'utilisateurs) est la diffusion des ions fer III, dont les effets dans les zones de fort gradient de dose sont très visibles. Le remplacement de l'agarose par la gélatine, dans le but de ralentir la diffusion des ions fer, s'est avéré inefficace dans notre configuration. Le délai minimum entre la fin de l'irradiation et le lieu d'imagerie par RMN est de trente minutes et il faut envisager des temps d'imagerie longs pour couvrir un volume entier. Ce

délat étant incompressible, nous avons renoncé à utiliser le gel de Fricke malgré ses avantages : facilité de préparation (non toxique) et possibilité de dosimétrie absolue.

IV.4 Evaluation du gel nPAG

Ce sous-chapitre présente les résultats obtenus pour une évaluation tridimensionnelle de la dose en utilisant un gel de polyacrylamide normoxique (nPAG). Ces mesures ont été conduites afin d'évaluer l'utilisation de gel nPAG pour la vérification de la dose délivrée SSR en comparaison avec les prédictions du code Monte-Carlo (cf. section IV.4.2).

Les séquences multi-échos de spin utilisées en RMN pour l'imagerie des gels ont été testées afin d'obtenir un rapport signal sur bruit et une qualité d'image (pas de distorsion) convenables. Cependant les divers artefacts mis en évidence pour ce genre de séquences [De Deene 2000a, b; De Deene 2001a] n'ont pas été étudiés ici et les séquences n'ont pas été optimisées comme proposé par différents auteurs [Baldock 2001; De Deene 2002a]. Par ailleurs, les problèmes d'échauffement du gel liés à la dissipation de puissance RF sont évoqués dans la discussion.

La mise en place de la technique (irradiation et lecture par IRM) est d'abord reportée puis deux expériences de mesure réalisées dans un fantôme irradié en condition de SSR sont analysées. Par ailleurs, une des spécificités de la SSR appliquée à l'Homme, à savoir l'injection nécessaire d'iode dans la tumeur pose un problème en dosimétrie expérimentale. Ainsi, un gel nPAG standard a été dopé avec un agent de contraste iodé afin de tenter une mesure *in situ* de l'augmentation de dose due à l'iode. Finalement, les premiers essais d'imagerie tomodensitométrique en rayonnement synchrotron sont présentés pour des échantillons de type tube.

IV.4.1 Mise en place du gel nPAG

Lors de la première expérience d'irradiation avec le rayonnement synchrotron et de lecture des gels, nous avons voulu tester deux compositions du gel nPAG (Tableau IV.4) :

- un mélange standard, très documenté (gel A);
- une recette plus riche en réactifs, qui permettrait d'obtenir une plus grande sensibilité (gel B).

Un gel nPAG standard est composé de polymères selon les fractions de 6%T et 50%C, et contient entre 5 et 6% en masse de gélatine (300 bloom). Enfin, une quantité équivalente à environ 5 mmol/l de THPC (anti-oxydant) dans le gel final est suffisante pour assurer le processus de polymérisation. Les travaux de Trapp *et al.* sur la lecture par CT de gels PAG hypoxiques nous ont amené à choisir un gel dont la teneur en monomère est deux fois celle du gel standard [Trapp 2001]. En effet, d'après les mesures de ces auteurs, la sensibilité de ce gel est deux fois plus grande que celle du gel standard, sans que la dose minimale détectable soit affectée. Par ailleurs, une étude de Hilts *et al.* [Hilts 2004] a établi une relation linéaire entre la teneur en monomères (%T) et la densité mesurée par tomodensitométrie (pour une teneur en co-monomère %C donnée). Ainsi, les deux gels préparés ici font aussi l'objet de mesures en TQRS (cf. paragraphe IV.4.4 p. 105).

Tableau IV.4 Composition (pourcentage massique) des gels de type polyacrylamide normoxique (nPAG).

date	gel A (6%T, 50%C) standard	gel B (12%T, 50%C)
acrylamide	3 %	6 %
N-N'-méthylène-bis-acrylamide	3 %	6 %
gélatine type A (300 bloom)	5 %	5 %
THPC	6,7 mmol/l	6,7 mmol/l
eau purifiée	89 %	89 %
quantité	3,5 l	3 l

La fabrication s'est déroulée suivant le protocole décrit en p.56. La préparation du gel B s'est avérée particulièrement difficile à cause de la non dissolution totale du bis-acrylamide, et ce malgré une attente d'environ six heures, la solution étant maintenue sous agitation magnétique et à une température située autour de 41°C. La totalité du bis-acrylamide n'était pas dissoute au moment de la mise en tube : la concentration du co-monomère dans le gel reste donc inconnue. Pour cette raison, la recette du gel B n'a plus été utilisée par la suite.

Les gels ont été placés dans des tubes en verre de 10 mm de diamètre interne, 1 mm d'épaisseur et 70 mm de long, refermés immédiatement avec un bouchon de polyéthylène haute densité à ailettes et placés au froid pour une douzaine d'heure. Une polymérisation du gel de type B a été observée dans les tubes quelques heures après fabrication, loin de la zone de contact avec l'oxygène. Il est possible qu'elle soit due à une simple exposition à la lumière des néons. Les différents tubes ont ensuite été irradiés en mode tomographie à 80 keV pour différentes doses allant de 1 Gy à 50 Gy.

Une partie des gels a été imagée par IRM environ 16 heures après irradiation et une autre partie a été imagée par SRCT 6 jours après irradiation. Ces derniers résultats seront présentés dans la sous-section IV.4.4 située en page 105. Les paramètres de la séquence à multiples échos de spin sont : espace inter écho TE et temps du premier écho = 32 ms, nombre d'écho NE = 48, temps de répétition TR = 4500 ms, l'épaisseur de coupe vaut 3 mm et le champ de vue FOV = 256×300 mm soit une résolution dans le plan de 1×1,172 mm. Cette séquence, qui dure 21 min, a été répétée toutes les 30 min (35 fois, soit 17 heures et trente minutes en tout) afin d'évaluer l'influence de l'échauffement dû aux impulsions RF sur une telle géométrie d'échantillon.

Lors de cette expérience, seuls les tubes irradiés entre 1 à 10 Gy ont été imagés par RMN¹⁵. Les réponses en dose des deux gels sont représentées sur la Figure IV.16. La réponse du gel B est près de deux fois plus grande que celle du gel A (Tableau IV.5). En effet, même si la dissolution du bis-acrylamide était incomplète, le gel B contient près de deux fois plus de réactif que le gel A.

¹⁵ Les autres tubes ont fait l'objet d'une lecture par tomодensitométrie (cf. p.105)

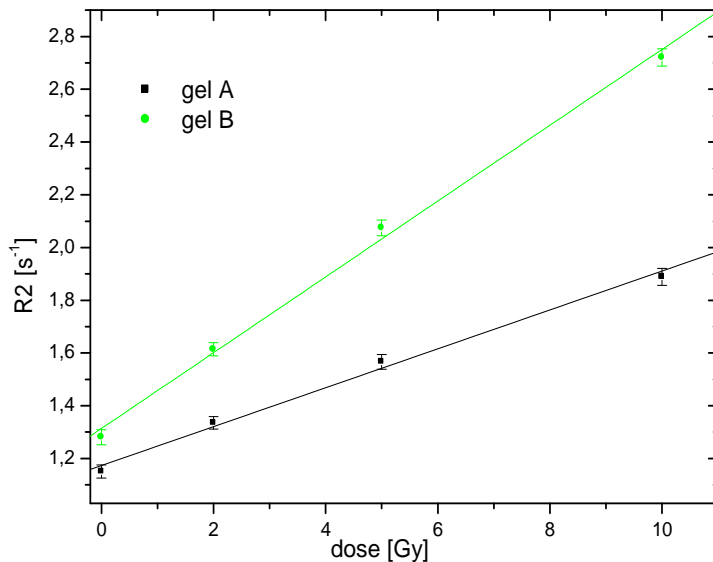


Figure IV.16 Courbes de réponse du gel standard (gel A) et du gel enrichi (gel B). Les barres d'erreur représentent une fois la déviation standard sur une zone de 84 pixels relevée au centre des tubes.

Tableau IV.5 Paramètres des ajustements linéaires réalisés pour les gels A et B en RMN. R^2 représente le coefficient de corrélation et P la probabilité que $R^2=0$.

	R2 origine [s ⁻¹]	sensibilité [s ⁻¹ .Gy ⁻¹]	R^2 (valeur P)	incertitude relative sur la sensibilité
gel A (première image)	1,173 (0,021)	0,07378 (0,00422)	0,9968 (0,0033)	5,7%
gel B (première image)	1,314 (0,031)	0,14376 (0,00610)	0,9982 (0,0018)	4,2%
gel A (dernière image)	1,145 (0,031)	0,06987 (0,00564)	0,9936 (0,0065)	8,1%

La sensibilité du gel A a été relevée sur la première et la dernière image obtenue après plus de 17 heures d'imagerie (Figure IV.17). Comme le gel a été imagé environ 16 heures après irradiation, sa sensibilité est supposée être quasiment stable [De Deene 2006]. Or, la différence entre les deux valeurs de sensibilité est notable bien qu'elle reste comprise dans la marge d'incertitude sur la valeur de la pente. Les valeurs R^2 ont ici tendance à diminuer avec le temps. Cette variation est certainement attribuable à une élévation de la température du gel suite à l'énergie déposée par les champs radiofréquences. De plus, l'erreur relative sur la sensibilité calculée est plus élevée pour la dernière image car la dispersion des points est plus grande. Cela peut être dû à différentes températures dans les tubes ou encore à des instabilités du système d'imagerie.

Les tubes sont de petit diamètre et on peut penser que la température s'y homogénéise assez rapidement, ce qui expliquerait que les droites restent presque parallèles. Ici, il n'y a donc pas d'erreur induite sur la mesure de dose par de très longues séances d'imagerie. La mesure est simplement plus bruitée. Néanmoins, dans le cas de plus gros récipients, les dérives en température sont réparties de manière hétérogène et peuvent être une source importante d'erreur. D'après des études antérieures, De Deene *et al.* estiment qu'elles peuvent atteindre 5 à 7% par degré, relativement à la dose maximale [De Deene 2006].

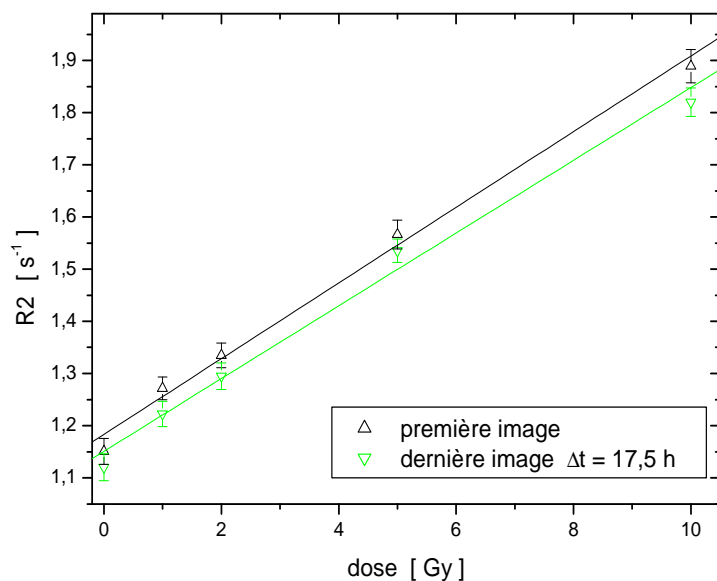


Figure IV.17 Réponse en dose du gel A au début de la séquence d'imagerie et à la fin d'une série de 35 séquences (multi-échocs de spin). Le délai entre la première et la dernière image est de 17 h 30 min.

IV.4.2 Etudes dans un fantôme anthropomorphique

Les études de distributions de dose dans un fantôme anthropomorphique sont le résultat de mesures par résonance magnétique. Deux expériences indépendantes sont reportées ici. Elles ont été menées afin d'estimer si la procédure de dosimétrie volumique est reproductible (fiable) dans nos conditions expérimentales. Les deux méthodes de calibration (tubes et rendement en profondeur) ont aussi été évaluées lors de la première expérience.

IV.4.2.1 Fantôme anthropomorphique

Un fantôme anthropomorphique de tête d'homme a été acheté à la compagnie *Computerized Imaging Reference Systems* (Norfolk, Virginia, Etats-Unis). Ce fantôme imite la densité électronique des tissus pour des rayons X allant de 50 keV à 25 MeV avec une précision de 1%. Une cavité à l'intérieur du cerveau permet l'insertion d'éléments, comme par exemple des boîtes remplies de gels radiosensibles (Figure IV.18). Nous avons fait fabriquer quatre boîtes en PMMA (UsiPlast, Gières, France). Une des boîtes a la dimension de la cavité ($63,68 \times 63,68 \times 103,68 \text{ mm}^3$) et les trois autres sont cubiques ($63,68^3 \text{ mm}^3$). La paroi où l'ouverture pour le bouchon a été percée, fait 10 mm d'épaisseur. Les autres parois ont une épaisseur de 4 mm.

Ce fantôme a été imagé en rayonnement monochromatique afin de vérifier la densité des tissus. Pour la peau et le cerveau, les valeurs sont proches de celles définies par le rapport ICRU n°46 [ICRU 1992]. En ce qui concerne l'équivalent « os crânien » du fantôme, la densité mesurée est inférieure à celle publiée. Ainsi, nous avons défini la composition élémentaire de l'os selon les valeurs publiées pour l'os crânien adulte avec une densité de 1,5 au lieu de la valeur de 1,61 (ICRU n°46).



Figure IV.18 Fantôme tête anthropomorphe. A gauche, vue du fantôme fermé. A droite, vue ouverte où la cavité est comblée par une boîte cubique de PMMA qui peut être remplie de gel radiosensible et de cales.

IV.4.2.2 Paramètres de fabrication, irradiation et imagerie

IV.4.2.2.1 Fabrication

Les gels ont été fabriqués selon la recette décrite p.56 avec (en pourcentage massique) : 3% d'acrylamide, 3% de bis-acrylamide, 5% de gélatine et 5 mmol/l de THPC. Dans l'expérience numéro 1, les récipients de PMMA ont été remplis à l'aide d'une pipette (25 mL), ce qui rend la procédure assez longue. Lors de la seconde expérience, le gel a directement été versé du béccher dans les récipients : le remplissage a donc été plus rapide.

IV.4.2.2.2 Irradiations

Dans les deux cas, les irradiations ont eu lieu à température ambiante respectivement entre 11 et 15 heures, et 7 et 10 heures après la fabrication pour les expériences numéro 1 et 2. La boîte longue pour la calibration a été irradiée perpendiculairement à sa largeur (Figure IV.19a) et selon les paramètres reportés dans le Tableau IV.6.

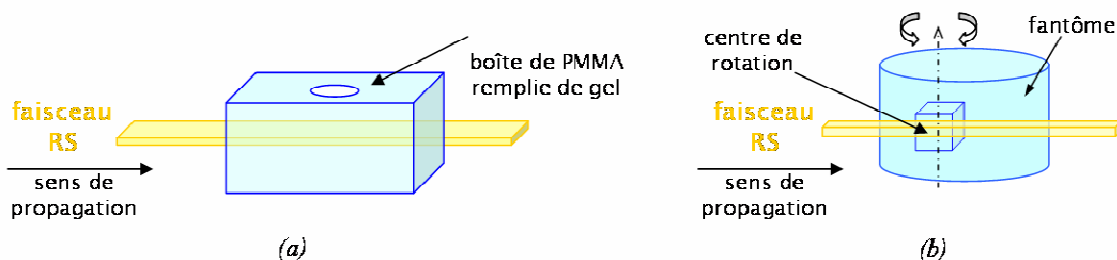


Figure IV.19 Configurations d'irradiation (a) de la boîte de calibration pour le rendement de dose en profondeur et (b) du fantôme en mode tomographie.

La région cible dans le fantôme a été positionnée sur l'axe de rotation du système, et l'irradiation a été effectuée en mode tomographie avec un faisceau de 80 keV (Figure IV.19b et Tableau IV.6). Dans les cas examinés ici, le centre de rotation était positionné au centre de la boîte cubique, celle-ci étant placée au centre du fantôme. Une acquisition en tomographie volumique nous permet de

localiser le fond de la boîte cubique ainsi que d'en déterminer son centre. Toutes les irradiations dans les boîtes ont été effectuées au minimum 8 mm au dessus de la paroi intérieure du fond de la boîte afin d'éviter une zone dans laquelle l'oxygène pourrait diffuser. La prescription de dose s'effectue au niveau du centre de rotation. Avant chaque expérience, la dose maximale (100%) est donc calculée au niveau du centre de rotation, c'est-à-dire dans les cas considérés, au centre de la boîte cubique. Pour ce genre d'irradiation simple, le PTV est défini comme une zone circulaire au centre du volume. Le choix de la largeur du faisceau est effectué selon le diamètre du PTV à couvrir par l'isodose 90%.

Lors de la première expérience, douze tubes en PMMA (20 mm de diamètre interne, 30 mm de haut et 2,5 mm d'épaisseur,) ont également été irradiés en mode tomographie à des doses connues entre 0,6 et 26,6 Gy sur 1 cm de haut afin de comparer les deux méthodes de calibration.

Tableau IV.6 Paramètres d'irradiation des boîtes insérées dans le fantôme et de la boîte de calibration.

	dose maximale @ centre [Gy]	largeur du faisceau [cm]	hauteur du faisceau [cm]	hauteur couverte [cm]
exp. #1 boîte 1	10	1,5	0,125	1,5
exp. #1 boîte 2	15	1,5	0,125	1,5
exp. #1 calibration	15 (en entrée)	1	0,125	2*0,75
exp. #2 boîte 1	11	1,5	0,1	1,5
exp. #2 boîte 2	11	1,5 puis 2	0,1	1,5
exp. #2 calibration	15 (en entrée)	2	0,1	2*0,8

IV.4.2.2.3 Imagerie RMN

Les récipients ont été imagés respectivement le lendemain et trois jours après irradiation pour les expériences numéro 1 et 2. Dans les deux cas, les boîtes ont été imagées ensemble dans le scanner 3 T (Tableau IV.7). Lors de la première expérience, les tubes ont été imagés séparément des boîtes, le même jour.

Tableau IV.7 Paramètres des séquences multi échos de spin utilisées.

	FOV (résolution) [mm]	épaisseur de coupe [mm]	sens de lecture	temps du 1 ^{er} et temps inter-écho TE [ms]	nombre d'échos NE	temps de répétition TR [ms]	nombre d'acquisitions NA et de répétitions NR
exp. #1	192×128×48 (1×1×2)	2	tête pied (H-F)	28	56	4500	NA=1 ; NR=1
exp. #1 tubes	192×128×4 (1×1×4)	4	tête pied (H-F)	28	56	4500	NA=1 ; NR=1
exp. #2	160×140×48 (1×1×2)	2	tête pied (H-F)	28	50	5000	NA=1 ; NR=1

IV.4.2.3 Résultats

La zone de sensibilité des gels dans la boîte de calibration est d'abord discutée. Ensuite, la sensibilité de chaque gel est calculée. Les deux méthodes de calibration (tube et rendement en profondeur) sont aussi comparées. Finalement, les résultats obtenus pour la dosimétrie de la SSR sont présentés. Pour les calibrations, les paramètres d'analyses des volumes de mesure (ou volumes d'intérêt VOI) sont reportés dans le Tableau IV.8.

Tableau IV.8 Dimensions des volumes d'intérêt (VOI) dont la valeur moyenne est prise comme point de mesure pour les analyses des volumes de calibration.

	voxel calcul [mm]	VOI calculs	voxels IRM [mm]	VOI IRM
exp. #1	1,05 ² × 5	8 voxels = 44,1 mm ³	1 ² ×2	24 voxels = 48 mm ³
exp. #1 tubes	-	-	1 ² ×4	16 voxels = 64 mm ³
exp. #2	1,05 ² × 5	13 voxels = 71,7 mm ³	1 ² ×2	13 voxels = 26 mm ³

IV.4.2.3.1 Zone de sensibilité

Le tracé des courbes de rendement en profondeur mesurées et calculées avec MCNPX (Figure IV.20) révèle que, dans les deux cas, les régions à proximité des bords sont moins sensibles que le reste du volume. Cette baisse de sensibilité peut vraisemblablement être attribuée à une teneur plus grande en oxygène près des bords de la boîte : oxygène contenu dans le plastique (PMMA) ou ayant diffusé à travers. Une inspection visuelle des boîtes (longue et cubiques) confirme qu'une zone de plusieurs millimètres au-delà du bord semble inhibée. La Figure IV.20 (courbe de l'expérience n°2) permet de conclure qu'il faut exclure une région de 6 mm par rapport aux bords de la boîte. La hauteur des barres d'erreur sur la courbe du rendement de dose lu par RMN lors de l'expérience n°1, est essentiellement due aux artefacts mentionnés plus haut.

Lors de la première expérience, de forts artefacts étaient visibles dans le sens du rendement en profondeur de l'échantillon imagé pour les petits T2 (et donc les R2 élevés). Cela a induit de grandes incertitudes sur les ROIs.

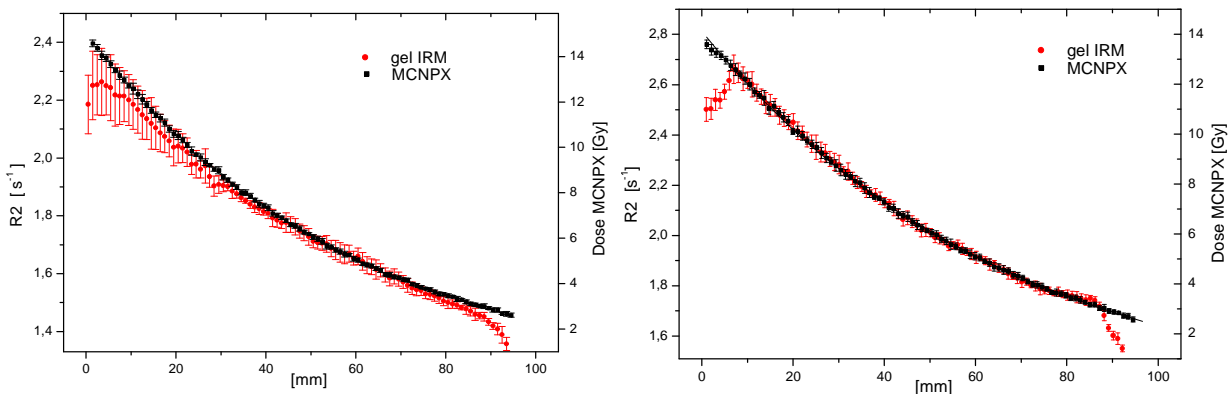


Figure IV.20 Courbes de rendement en profondeur mesurées (ronds) et calculées avec MCNPX (carrés) pour l'expérience 1 (à gauche) et 2 (à droite). Les barres d'erreurs sont la variation standard (un sigma) de la moyenne d'un volume de mesure (cf. Tableau IV.8 pour les dimensions des VOIs).

IV.4.2.3.2 Sensibilité

Les valeurs des taux de relaxation ont été reliées aux valeurs de doses calculées afin d'obtenir les courbes et les équations de réponse des gels (Figure IV.21 et Tableau IV.9). Le domaine en dose couvert, soit de 3 à 13,5 Gy environ, fait partie de la zone de linéarité observée pour ce type de gels (cf. Figure IV.22 p.90). On trouve dans la littérature une zone de linéarité de 0 à 10 Gy pour un gel semblable¹⁶, imagé avec un scanner opérant à 1,5 T [De Deene 2006].

¹⁶ Gel nPAG de composition identique sauf gélatine, 6% en masse dans l'étude de De Deene *et al.* et gel placé dans des tubes de verre imagés à 1,5 T.

Les taux de relaxation ont été ajustés avec les valeurs de doses par une fonction affine (en excluant les points des premiers et derniers 6 mm). La sensibilité de chaque gel est du même ordre que celle publiée par De Deene *et al.* [2006] pour un gel semblable (Tableau IV.9), dans le domaine de linéarité considéré, à savoir l'intervalle [0-10 Gy].

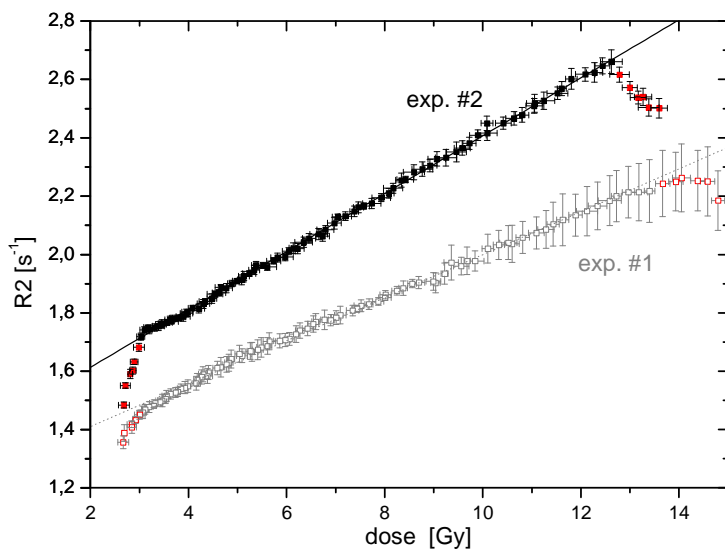


Figure IV.21 Courbes de réponse des gels pour l'expérience n°1 (carrés noirs pleins) et l'expérience n°2 (carrés gris vides). Les symboles en rouge représentent les points non considérés dans les ajustements (soit 6 pour 6 mm).

Deux observations émanent des courbes de réponses de la Figure IV.21. D'une part, la sensibilité du gel obtenue pendant la seconde expérience est nettement plus élevée que celle de la première. Cela pourrait s'expliquer par un taux d'oxygène plus faible dans le gel de l'expérience 2. En effet, comme indiqué dans le paragraphe IV.4.2.2.1, le remplissage a été plus rapide lors de la seconde expérience, pouvant expliquer une contamination moindre par l'oxygène. La qualité de l'eau peut aussi être un facteur à prendre en considération car Jirasek *et al.* montrent que le THPC agit moins vite dans une eau conventionnelle [Jirasek 2006]. Or, il a été identifié *a posteriori* que l'eau déionisée utilisée lors de l'expérience n°1 n'était sans doute pas de bonne qualité. Lors de l'expérience 2, un nouveau déionisateur était en place dans le laboratoire assurant une résistivité de l'eau proche de 18 MΩ·cm. L'impact de ce paramètre reste cependant difficile à évaluer. Il est cependant notable qu'une étude de De Deene *et al.* portant sur des gel PAG hypoxiques contaminé par de l'oxygène a montré que la sensibilité n'était pas véritablement affectée par la teneur en oxygène [De Deene 2001b]. Seul un seuil en dose, fonction linéaire de la teneur en oxygène, affecte la réponse de ce type de gel.

Tableau IV.9 Paramètres des ajustements réalisés sur les courbes de calibration. R^2 représente le coefficient de corrélation et P la probabilité que $R^2=0$.

exp. #1	origine (sigma)	sensibilité (sigma)	R^2	P
$R2=f(D)$	1,264 (0,004) s^{-1}	0,0733 (4,9e -4) $s^{-1}\cdot Gy^{-1}$	0,9981	<0,0001
$D=f(R2)$	-17,234 (0,166) Gy	13,638 (0,092) Gy·s	0,9981	<0,0001
exp. #2				
$R2=f(D)$	1,4149 (0,0027) s^{-1}	0,0992 (4,6e-4) $s^{-1}\cdot Gy^{-1}$	0,9991	<0,0001
$D=f(R2)$	-14,2348 (0,0801) Gy	10,0588 (0,0398) Gy·s	0,9994	<0,0001
[De Deene 2006]				
$R2=f(D)$ sur [0-10 Gy]	1 s^{-1} (à 24h post irradiation) 1,1 s^{-1} (à 72h post irradiation)	0,082 $s^{-1}\cdot Gy^{-1}$	-	-

D'autre part, une augmentation de $R2_{0Gy}$ est attendue avec le temps post-irradiation pour les gels de type nPAG, [De Deene 2002c; De Deene 2006]. Ici, les délais irradiation-imagerie étaient de 1 et 3 jours respectivement. Cependant, la différence entre les $R2_{0Gy}$ relevés pour chaque échantillon ($1,196\pm 0,027$) s^{-1} et ($1,252\pm 0,011$) s^{-1} respectivement, est assez significative pour représenter une teneur en oxygène plus forte dans le gel de l'expérience n°1. En effet, le taux de relaxation R2 diminue pour une teneur en oxygène croissante avant d'atteindre un palier [Hepworth 1999]. Cette hypothèse rejoint celle du paragraphe précédent au sujet de la sensibilité. Ainsi, si la teneur en oxygène est globalement plus élevée dans le gel de l'expérience n°1, sa sensibilité est évidemment amoindrie. Cela expliquerait aussi pourquoi la perte de sensibilité est plus marquée au niveau des parois pour le gel de l'expérience n°2. Cette forte réduction de polymérisation pourrait aussi être en partie due à la présence d'impuretés (capteurs de radicaux) sur les parois.

IV.4.2.3.3 Evaluation des deux méthodes de calibration

La réponse en dose des taux de relaxation R2 pour les gels nPAG est en général décrite par une fonction exponentielle-saturation qui peut être approximée par une droite affine sur un domaine en dose restreint. La courbe d'étalonnage (Figure IV.22) réalisée avec les tubes indique que la sensibilité du gel débute autour de 1 Gy et que le domaine non couvert par le rendement de dose est lui aussi linéaire (zone 1 à 4 Gy et 13 à 20 Gy environ).

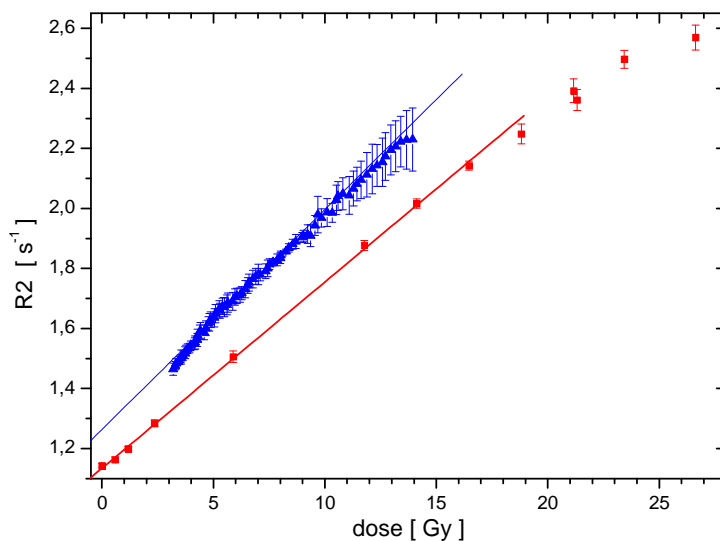


Figure IV.22 Réponse du gel de l'expérience 1 pour la calibration réalisée dans la boîte (triangles) et pour les tubes (carrés).

Les deux méthodes de calibration (tubes irradiés à différentes doses ou rendement en profondeur) produisent cependant des réponses en dose différentes. Les R2 lus sur les tubes sont plus petits que ceux de la boîte. Cela laisse penser que le taux d'oxygène y est plus élevé [Hepworth 1999]. La sensibilité du gel contenu dans la boîte est plus grande : $(0,07328 \pm 4,9 \cdot 10^{-4}) \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$ contre $(0,06208 \pm 6,9 \cdot 10^{-4}) \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$. De sorte que si les tubes sont considérés comme une calibration de référence, on pourrait être amené à surestimer la dose dans des récipients plus grands. Des remarques analogues se retrouvent dans la littérature [De Deene 1998a; McJury 1999; Cosgrove 2000]. Dans notre cas, les boîtes placées dans le fantôme sont fabriquées de la même manière que la boîte de calibration. Ainsi on peut s'attendre à ce que le comportement du gel vis-à-vis de l'oxygène mais aussi des processus thermiques (refroidissement puis reprise de la température ambiante) soit assez semblable, contrairement aux tubes dont le volume est plus petit et qui ont des parois moins épaisses que les boîtes (2 mm au lieu de 4 mm). Nous avons par conséquent choisi la courbe de rendement en profondeur comme méthode de calibration pour le gel nPAG utilisé en dosimétrie volumique.

IV.4.2.3.4 Mesures 3D et comparaisons des distributions de dose

Suite à la remarque du paragraphe précédent sur la zone d'inhibition, le véritable volume de mesure est donc considéré comme étant le volume du gel contenu dans la boîte cubique diminué d'une zone de 6 mm près des parois et de 10 mm sous la face contenant le bouchon. Pour des raisons pratiques de manipulation des données, les cartes de doses calculées seront superposées aux images complètes des boîtes de gel. Les images en R2 ont été converties en dose à l'aide des ajustements réalisés sur la boîte de calibration.

Pour une coupe du volume irradié (2 mm d'épaisseur), les isodoses calculées avec MCNPX (*tally* F6, mode photon pour et électron, incertitude inférieure à 5% dans le PTV) sont superposées aux isocontours tracés à partir des images RMN des gels pour les deux expériences (Figure IV.23 et Figure IV.24 respectivement, cf. Tableau IV.6 pour les paramètres d'irradiation).

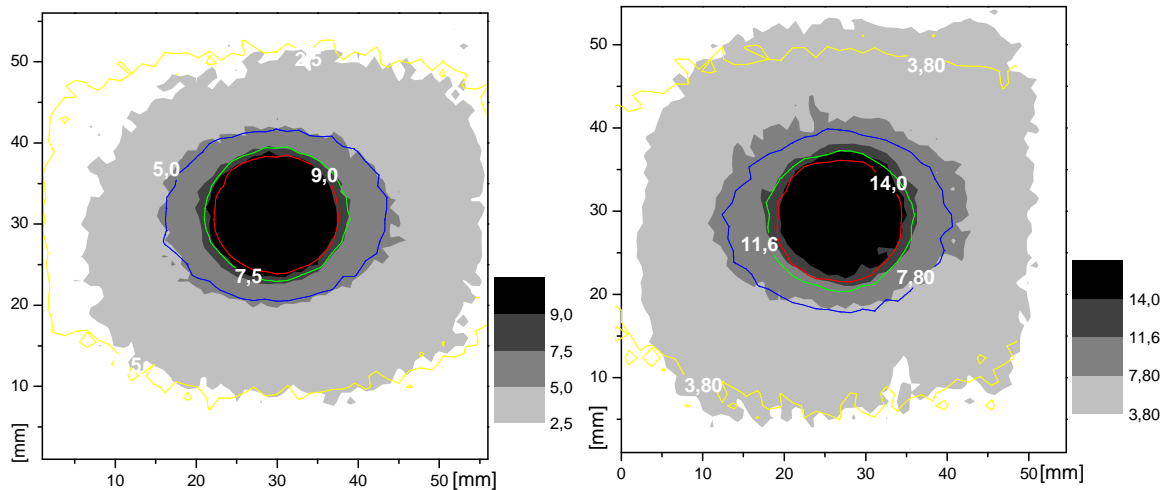


Figure IV.23 Superposition des isodoses calculées (lignes) et mesurées par RMN (aires grises) lors de l'expérience n°1. Les valeurs indiquées sur les isolignes sont exprimées en Gray et sont aussi les limites des isocontours. La figure de gauche représente une coupe de la géométrie d'irradiation avec un faisceau de 15 mm de large pour 10 Gy au centre (boîte 1) et celle de droite pour 15 Gy au centre (boîte 2). Les isodoses correspondent à environ 90%, 75%, 50% et 25% respectivement de la dose maximale.

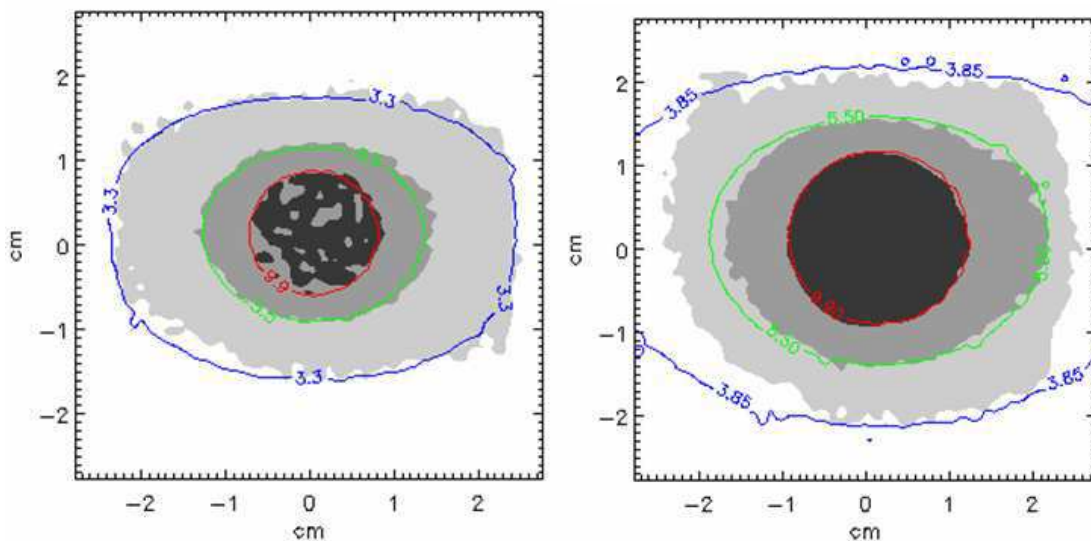


Figure IV.24 Superposition des isodoses calculées (lignes) et mesurées par RMN (aires grises) lors de l'expérience n°2. Les valeurs indiquées sur les isolignes sont exprimées en Gray et sont aussi les limites des isocontours. La figure de gauche représente une coupe de la géométrie d'irradiation avec un faisceau de 15 mm de large (boîte 1). La figure de droite représente une coupe de la géométrie d'irradiation avec un faisceau de 20 mm de large (boîte 2).

Si les gradients de dose semblent relativement bien conservés au niveau de la zone cible, il est évident que le gel ne permet pas d'identifier correctement les zones de petites doses en périphérie. La représentation des histogrammes dose volume (HDV) pour l'expérience n°1 donne une idée globale de la proportion des voxels recevant une dose donnée (Figure IV.25). Lorsque le volume total est étudié, la divergence des deux méthodes de mesure, en terme de dose, apparaît particulièrement importante, dans le domaine des petites doses. Ce désaccord correspond en grande partie à la zone peu sensible de 6 mm déjà mentionnée. L'histogramme de la zone cible uniquement

(cylindre de 15 mm de diamètre sur 14 mm de haut, centré dans la boîte) a une allure semblable pour les distributions calculées ou mesurées. Quelques fractions de volume restent cependant sous-évaluées par le gel.

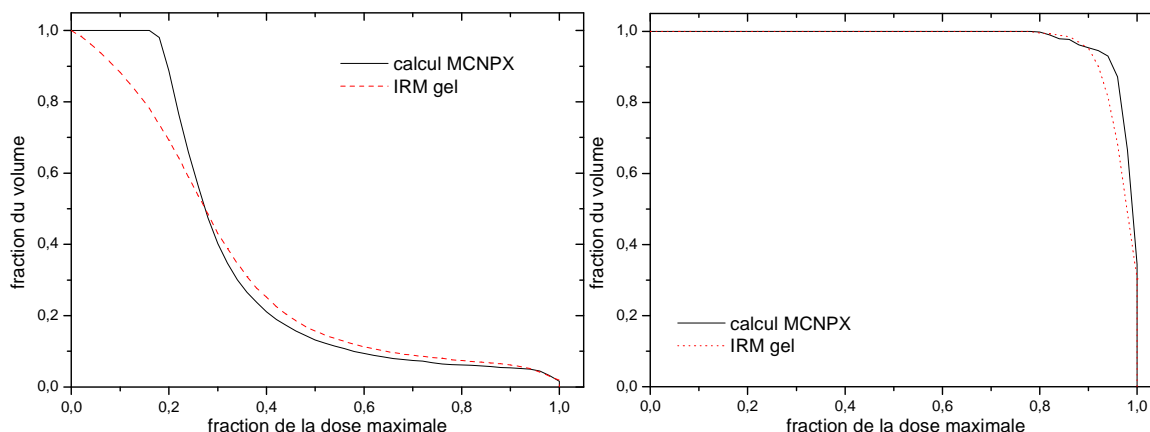


Figure IV.25 Histogrammes dose volume sur les coupes comprenant le volume cible pour la boîte 1 de l'expérience n°1. A gauche pour le volume total du gel (non diminué de la zone de 6 mm autour des parois). A droite pour un PTV circulaire de 15 mm de diamètre. HDV obtenus par calcul (ligne pleine) et mesure du nPAG par IRM (ligne hachurée).

Les analyses précédentes ne tiennent pas compte de la localisation des voxels étudiés (HDV) ou ne permettent pas d'en quantifier la divergence (isodoses). C'est pourquoi une analyse¹⁷ intégrant les deux critères a été menée avec l'aide des algorithmes transmis par M. Jiang [Jiang 2006], en considérant une région d'acceptance définie par le calcul de l'index γ . On obtient une carte binaire (Figure IV.26) où les voxels passant l'un des deux critères se voient attribuer la valeur 1 et ceux échouant aux deux critères, ont pour valeur 0. Pour l'expérience n°2, nous avons utilisé une tolérance en dose de 4% et une tolérance spatiale (DTA) de 2,1 mm (soit 2 pixels de la grille utilisée pour les calculs). Les critères habituellement utilisés pour ce genre de comparaison en radiothérapie vont de 3 à 5 % en dose et 3 à 5 mm en terme de distance. Ici, environ 80% des voxels du volume d'intérêt (boîte diminuée du volume insensible) passent le test. Si certains voxels manquent le test au centre du volume pour la boîte 1, c'est certainement à cause d'un défaut de dose comme le laissent entrevoir les isodoses de la Figure IV.24a. D'autres études dosimétriques 3D reportent des pourcentages plus faibles d'échec au test gamma (c'est-à-dire le pourcentage de voxels où l'index γ dépasse la valeur de 1) en comparant des distributions mesurées avec des gels à des calculs issus de TPS. Par exemple, pour des critères 4% et 5 mm, Vergote *et al.* reportent seulement 0,5% d'échec pour une irradiation simple mesurée par gel PAG par rapport à une distribution calculée [Vergote 2004a].

¹⁷ Lorsque c'était nécessaire pour les tests de comparaisons de dose, les données ont été rééchantillonnées toujours par interpolation (i.e. seuls les voxels de plus grande dimension ont été conservés).

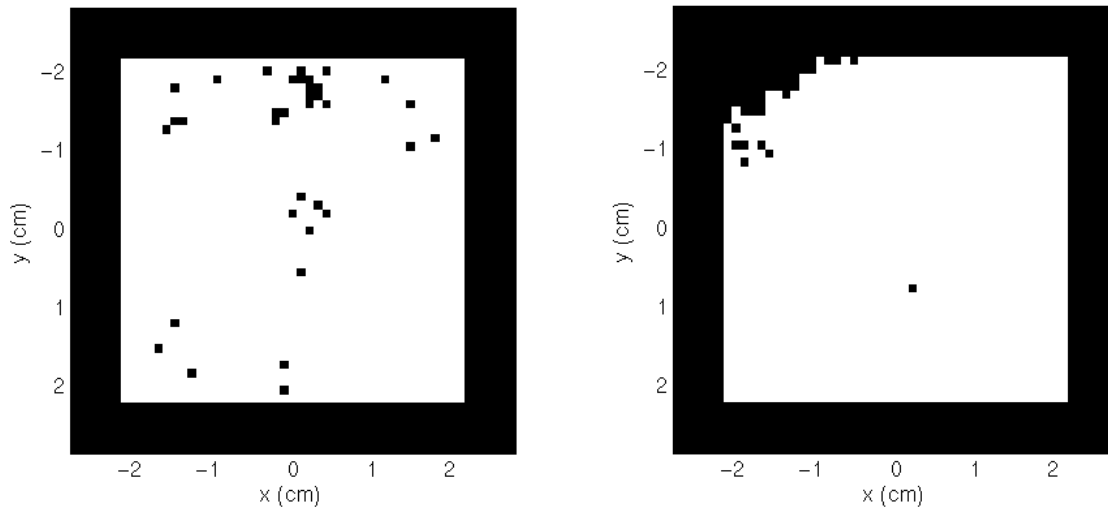


Figure IV.26 Test sur l'index gamma pour une coupe de la boîte 1 et une coupe de la boîte 2 (expérience 2) en excluant une zone de 6 mm autour des parois. Le critère en dose est 4% et la DTA vaut 2,1 mm.

Des effets de bord ont également été reportés dans la littérature, pour des analyses tridimensionnelles menées par différentes équipes [Low 1999; Cosgrove 2000]. Cosgrove *et al.* ont observé que la plupart des désaccords entre le gel PAG (hypoxique) et leur référence se trouvaient dans les zones où les isodoses sont de faible valeur. Pour expliquer les divergences à proximité des surfaces du récipient utilisé, Low *et al.* ont invoqué des perturbations du gel dues au contact avec le verre. Par ailleurs, d'autres utilisateurs de gels PAG n'ont pas relevé d'irrégularités à proximité des parois [Vergote 2004a].

IV.4.2.4 Discussion et conclusion

L'utilisation du gel nPAG comme dosimètre s'avère convenir pour la vérification des calculs en SSR. Il s'agit non seulement de la seule véritable méthode expérimentale de mesure de dose 3D mais aussi d'une technique qui s'adapte à nos conditions particulières d'irradiation (rayons X monochromatiques de basse énergie, objet tournant dans le faisceau). Cependant, afin de rendre cette technique plus fiable et surtout plus précise, de nombreuses améliorations doivent être apportées.

Il semble tout d'abord indispensable qu'un matériau non perméable à l'oxygène soit utilisé pour la confection des boîtes échantillons. Un gain de volume sensible est évidemment attendu mais c'est surtout une plus grande fiabilité dans les valeurs mesurées qui pourraient ainsi être obtenue. En effet, en utilisant du verre, tout gradient de concentration en oxygène au niveau des parois est évité. Ceci permet d'atteindre une plus grande homogénéité dans la composition du gel, et donc aussi au niveau de sa réponse. Le verre peut être pris en compte par le code Monte-Carlo, mais il a pour inconvénient d'être un matériau peu facile à usiner et il ne convient pas non plus pour la lecture du gel en tomodensitométrie car il induit des artefacts dans les images [Hilts 2005]. Le matériau de choix pourrait être le Barex[®], dont la densité est convenable pour notre application (soit 1,15) et dont la perméabilité à l'oxygène est environ 25 fois plus faible que celle du PMMA. Ce matériau a déjà été utilisé avec succès pour la dosimétrie avec du gel PAG [Haraldsson 2000; Duthoy 2003; Duthoy 2004; Vergote 2004a]. Néanmoins une sensibilité à la chaleur (plastique thermoformé) rend

L'opération de nettoyage difficile, dans la mesure où les récipients sont habituellement plongés dans un bain d'eau chaude (environ 60-70°C) pour liquéfier le gel qu'ils contiennent.

Un autre axe de travail important pour l'amélioration de la précision est la recherche de séquences IRM multi-échocs de spin optimisées pour notre configuration (plusieurs boîtes rectangulaires, scanner 3 T). De nombreuses publications concernent l'étude et le paramétrage de séquences multi-échocs de spin afin d'améliorer la résolution en dose et/ou de réduire la puissance dissipée dans les échantillons [De Deene 1998b; De Deene 2000a, b; Baldock 2001; De Deene 2001a; Lepage 2001a; De Deene 2002a; Hurley 2003; Vergote 2004a]. L'échauffement dû à la puissance RF absorbée est en effet une source importante d'incertitude dans l'évaluation de la dose. Ce problème est abordé dans le paragraphe IV.4.2.4.2 ci-après.

IV.4.2.4.1 Résolution en dose et résolution spatiale

Baldock *et al.* [Baldock 2001] ont introduit la notion de résolution en dose qui est essentiellement utile pour l'optimisation des paramètres d'acquisition en imagerie, quelque que soit la modalité. La résolution en dose D_{Δ}^p est définie comme étant la séparation minimale entre deux mesures de dose de telle sorte qu'elles puissent être distinguées avec un certain niveau de confiance p . La résolution en dose D_{Δ}^p pour le niveau de confiance p se calcule selon : $D_{\Delta}^p = k_p \sqrt{2} \sigma_D$, où k_p est le facteur d'élargissement au niveau de confiance considéré et σ_D est l'incertitude sur la dose. Pour un niveau à 95% de confiance, k_p vaut 1,96 alors $D_{\Delta}^p = 2,77 \cdot \sigma_D$. L'incertitude sur la dose, due à l'incertitude sur la mesure de $R2$, (seules les incertitudes de type A sont prises en compte ici) se calcule selon :

$$\sigma^2(D) = \left[\frac{\partial D}{\partial R_2} \right]^2 \sigma^2(R2).$$

Dans le cas où un ajustement linéaire du type $D = a R2 + b$ est réalisé : $\sigma(D) = \sqrt{a^2 \times \sigma^2(R2)}$. L'incertitude élargie s'obtient par multiplication avec le facteur d'élargissement k_p : $\sigma_p(D) = k_p \cdot \sigma(D)$. La dose minimale détectable (MDD *minimal detectable dose*) est D_{Δ}^p lorsque la dose tend vers zéro.

Les résolutions en dose obtenues pour quelques valeurs des courbes de calibration des expériences n°1 et n°2 sont représentées sur la Figure IV.27. La résolution en dose obtenue pour l'expérience n°1 est particulièrement mauvaise aux fortes doses. Ceci s'explique en partie par les artefacts évoqués précédemment lors de l'imagerie qui induisent une grande incertitude sur la valeur de $R2$. Alors que la résolution en dose relative au point de mesure atteint 16% autour de 3 Gy, au-delà de 4 Gy, elle vaut en moyenne 9,5% de la valeur de dose mesurée pour les points de l'expérience n°2. Bien qu'elle ait été améliorée d'une expérience sur l'autre, la résolution en dose avec un tel niveau de confiance est insuffisante au regard des recommandations en radiothérapie

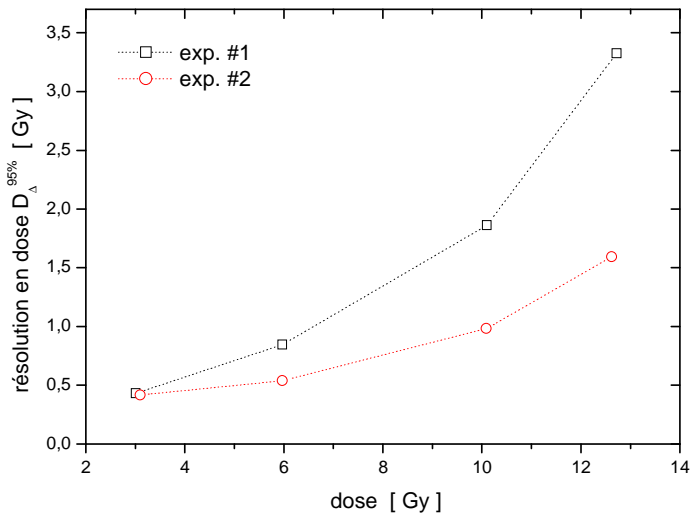


Figure IV.27 Résolution en dose pour quelques points lors des expériences 1 et 2. Les traits liant les points servent à guider le regard. L'incertitude sur R2 est égale à une fois la déviation standard de la moyenne relevée sur un volume de 48 mm^3 pour l'expérience n°1 et 26 mm^3 pour l'expérience n°2.

Sans chercher à les comparer directement, les niveaux de résolution en dose atteints pour l'expérience n°2 restent bien supérieurs à ceux mentionnés dans la littérature récente pour d'autres gels nPAG (Figure IV.28). La Figure IV.28 représente les résolutions en dose obtenues par Vergote [Vergote 2005] et Venning *et al.* [Venning 2005a]. Dans les deux exemples, les points sont obtenus pour des gels placés dans des tubes de verre, imagés à 1,5 T par des séquences adaptées.

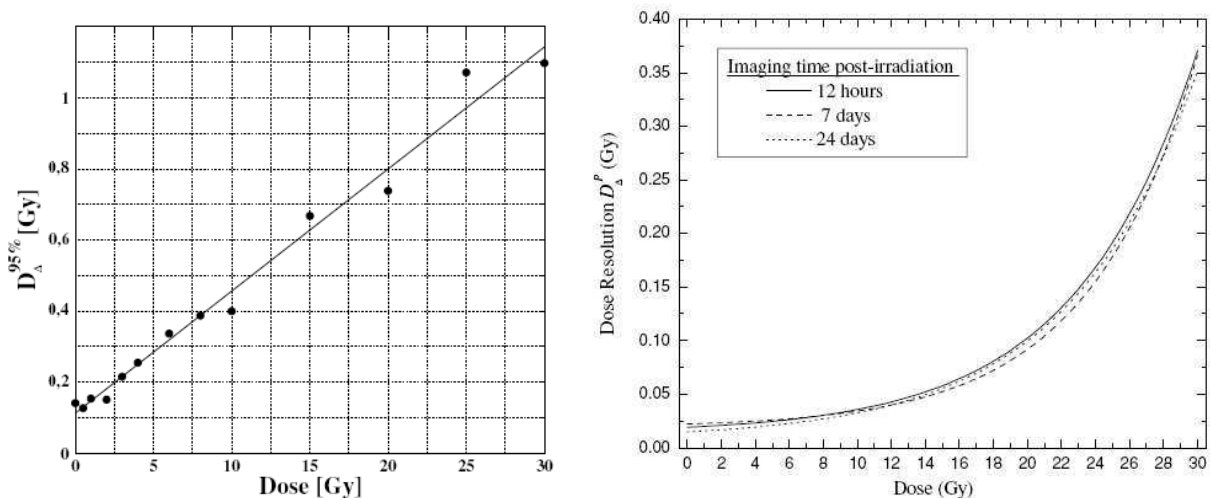


Figure IV.28 Résolution en dose avec $p=95\%$ obtenue pour (a) un gel nPAG semblable (6%T, 50%C, 6% de gélatine, 2 mmol/l de THPC et voxels imagerie = $1,5 \times 1,5 \times 3 = 6,75 \text{ mm}^3$) [Vergote 2005 p.50] et (b) pour un gel nPAG à différents temps post-irradiation (9%T, 50%C, 5% de gélatine, 5 mmol/l de THPC, 10^2 mmol/l hydroquinone et volume de mesure = $1630,38 \text{ mm}^3$) [Venning 2005a]).

La résolution spatiale intrinsèque du gel nPAG type (5% gélatine, 6%T, 50%C) est de l'ordre de la grosseur des agrégats de polymère formés soit typiquement inférieure à 800 nm [référence de Vergote 2005 p. 34]. La résolution spatiale obtenue par imagerie RMN ne peut être réduite sans perte de signal. Plus la résolution spatiale est réduite plus le temps d'acquisition augmente et plus l'échauffement de l'échantillon est conséquent. Il semble raisonnable que la résolution de l'imagerie corresponde à la résolution de la géométrie de calcul. L'épaisseur de coupe de 2 mm utilisée dans les

études présentées ici pourrait être revue à la hausse s'il est envisagé d'irradier un patient de manière homogène sur plus de 2 mm. Dans ce cas, la résolution en dose serait meilleure. Dans le cadre des essais cliniques, selon la valeur de la dose délivrée au PTV, le critère d'acceptance en terme de position (DTA) pourrait être réduit, en fonction de l'incertitude de positionnement. Ou bien, le PTV devrait être défini avec des marges de sécurité plus grandes de manière à accepter une DTA de l'ordre de 2 mm.

IV.4.2.4.2 Echauffement pendant l'imagerie par RMN

La dépendance en température des gels dosimétriques est connue depuis longtemps [Maryanski 1993]. D'après [De Deene 2001a], la puissance absorbée (en W/kg) dans un fantôme cylindrique est :

$$P = \frac{\pi^2 \nu^2 B_1^2 R^2}{2 \rho d} \text{ avec } \nu \text{ la fréquence RF (Hz) et } B_1 \text{ l'intensité du champ magnétique exciteur}$$

(T), R le rayon du fantôme (m), ρ sa résistivité ($\Omega \cdot m$) et d sa densité. La puissance varie avec le carré de la fréquence RF et comme nous utilisons un imageur 3 T, il est raisonnable d'attendre un dépôt de puissance élevé. Par contre, nos échantillons sont moins volumineux que celui utilisé dans la publication de [De Deene 2001a] où l'échauffement des volumes de gel pendant des séquences multi-échos de spin est démontré et mesuré. L'échauffement dans un tel fantôme produit une augmentation de température localisée s'élevant à $+1,2^\circ C$ après quatre heures d'imagerie multi-échos. Rappelons que l'erreur sur la mesure de dose peut atteindre 5 à 7% par degré relativement à la dose maximale [De Deene 2006].

Afin d'observer les perturbations dues à la température au cours de longues acquisitions, De Deene *et al.* proposent des séquences intermédiaires d'imagerie rapide [De Deene 2001a]. De manière alternative, on peut enregistrer deux images de référence avant et après la série d'imagerie et attribuer toute différence observée à une variation de température. Pendant l'acquisition RMN, le réarrangement du parcours de l'espace des k de manière centrée permet également de réduire les erreurs d'estimation de doses dues à la température [De Deene 2001a]. Cette dernière option serait relativement facile à implémenter sur l'imageur 3 T utilisé.

IV.4.3 Dopage du gel nPAG

La présence d'agent de contraste iodé (ACI) dans les tissus est à la base de la méthode de radiothérapie proposée en 1983 par Santos Mello *et al.* [Santos Mello 1983]. Divers calculs confirment que la présence d'agent de contraste iodé est nécessaire afin d'obtenir une répartition de dose acceptable dans le cerveau [Solberg 1992a; Mesa 1999; Boudou 2005] (cf. §V.2.5 p.128). Une injection intraveineuse de solution iodée permet d'augmenter la section efficace de la zone tumorale. Les premiers essais de thérapie des tumeurs cérébrales humaines en mode tomographique avec un rayonnement X de basse énergie [Rose 1999] ont été réalisés de cette façon.

Le dopage du gel nPAG a été testé dans l'optique de mesurer le facteur d'augmentation de dose (FAD) due à la présence d'agent de contraste, et de confronter cette mesure aux prévisions. En effet, les seules techniques actuelles qui nous permettent d'évaluer la dose dans un tissu (ou échantillon) iodé restent le calcul et la survie cellulaire dans une certaine mesure. Nous avons utilisé

une formulation standard de nPAG (6%T, 50%C) à laquelle une quantité appropriée d'agent de contraste iodé commercial a été ajoutée, après l'anti-oxydant. Le nouveau gel dosimétrique ainsi obtenu sera dénommé par la suite nPAGI.

La variation de dose due à l'agent dopant est estimée par un rapport d'augmentation de sensibilité nommé SER pour *sensitivity enhancement ratio* [Corde 2005]. Ce facteur, calculé à partir de courbes expérimentales de calibration, est défini comme le rapport de la sensibilité obtenue pour le gel dopé sur la pente du gel standard : $SER = sens_{nPAGI} / sens_{nPAG}$. L'augmentation de dose (FAD) attendue dans les tubes a par ailleurs été déterminée par calculs Monte-Carlo. Une étude de faisabilité puis une tentative d'évaluation du FAD à travers la mesure du SER sont présentées. Les phénomènes chimiques pouvant intervenir n'ont pas été étudiés.

IV.4.3.1 Etude de faisabilité

Après avoir vérifié que l'addition de 10 mg/ml d'ACI n'inhibe pas la polymérisation du nPAG, deux agents de contraste ont été testés pour une première étude de faisabilité. Il s'agit de l'Ioméron[®] et de l'Iopamiron[®], dont les molécules respectives, l'ioméprol et l'iopamidol, ont la même formule chimique ($C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$) mais une conformation différente (Figure IV.29). Chacun des ACI a été introduit dans un volume de gel prélevé, en quantité suffisante pour obtenir 10 mg/ml d'iode dans la solution finale (Tableau IV.10).

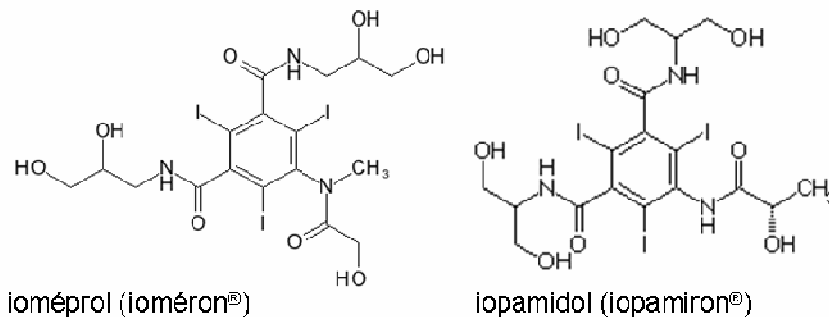


Figure IV.29 Molécules de ioméprol et iopamidol (et leur nom commercial) utilisées comme agent de contraste en radiodiagnostic.

Tableau IV.10 Quantité d'iode dans les gels nPAGI.

agent de contraste (dénomination du gel)	concentration d'iode dans le produit initial	volume d'agent de contraste ajouté à 8 ml de nPAG
ioméprol (nPAGI1)	350 mg/ml	0,229 ml
iopamidol (nPAGI2)	200 mg/ml	0,400 ml

Les tubes de verre ont été irradiés en mode tomographie, un jour après fabrication, à différentes valeurs de doses par un faisceau monochromatique de 50 keV. A cette énergie, le rapport des coefficients d'absorption en énergie du gel par rapport au gel dopé en iode (FAD) vaut 2,6 (cf. Figure IV.30). On peut s'attendre à voir le maximum de différence en réponse, si celle-ci est mesurable.

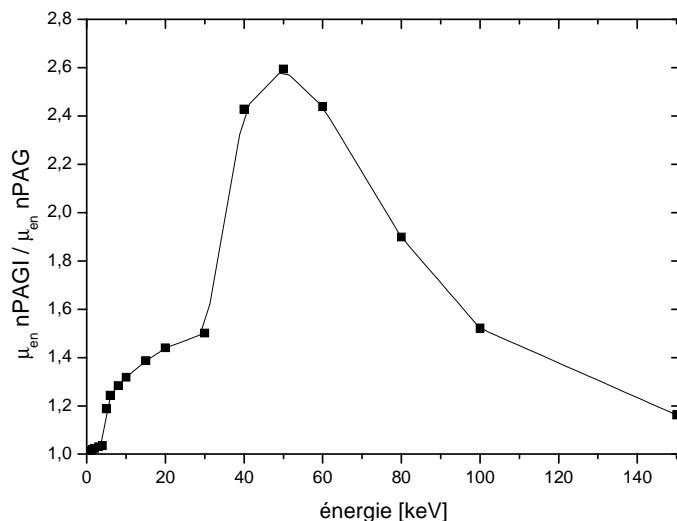


Figure IV.30 Rapports des coefficients d'absorption en énergie du gel par rapport au gel dopé en iode à hauteur de 10 mg/ml en fonction de l'énergie des photons incidents, calculés d'après la composition élémentaire des gels. Les points sont liés pour guider l'œil.

Les tubes ont ensuite été imagés, huit jours après irradiation, par le scanner RMN médical opérant à 1,5 T. Une séquence standard (non optimisée) de multiples échos de spin a été utilisée pour mesurer la relaxation spin-spin des protons. Les paramètres sont les suivants : antenne genou, FOV=140×140 mm² (1,094 mm résolution), épaisseur de coupe = 3 mm, 8 échos, temps inter écho TE = 50 ms, temps du premier écho = 50 ms et 3 acquisitions ont été accumulées.

Le résultat des ajustements de la Figure IV.31 est reporté dans le Tableau IV.11. Comme le nombre de points est très petit (3 à 4), les résultats sont accompagnés de données statiques relatives à chaque ajustement. L'augmentation de sensibilité trouvée pour le nPAGI1 est proche de la valeur calculée, à savoir 2,6. Le SER du nPAGI2 est plus faible, mais considérant la pauvre statistique des mesures il est difficile d'en tirer une conclusion (les deux valeurs ne sont pas significativement différentes avec 95% de confiance).

Cette étude a montré que la présence d'agent de contraste iodé (deux formulations différentes) n'inhibe pas la polymérisation dans le nPAG et que la sensibilité du gel dopé est potentiellement proche de la valeur du facteur d'augmentation de dose calculée. La concentration initiale en iode de la solution d'Ioméron[®] étant plus élevée que celle de l'Iopamidol[®], nous avons choisi d'utiliser le premier produit par la suite.

Tableau IV.11 Résultat des ajustements pour des gels nPAGI et calcul du SER. La valeur R^2 représente le coefficient de corrélation et P est la probabilité que $R^2=0$.

	sensibilité (dév. std.) [s ⁻¹ .Gy ⁻¹]	origine (dév. std.) [s ⁻¹]	R^2	déviatoin standard de l'ajustement	P	SER (dév. std.)
nPAG	0,0565 (0,0034)	1,2556 (0,0405)	0,9964	0,5344	0,0036	-
nPAGI1 (ioméprol)	0,1520 (0,0185)	1,4338 (0,1001)	0,9855	1,3823	0,0145	2,69 (0,37)
nPAGI2 (iopamidol)	0,1147 (0,0105)	1,5131 (0,0496)	0,9918	0,7607	0,0082	2,03 (0,22)

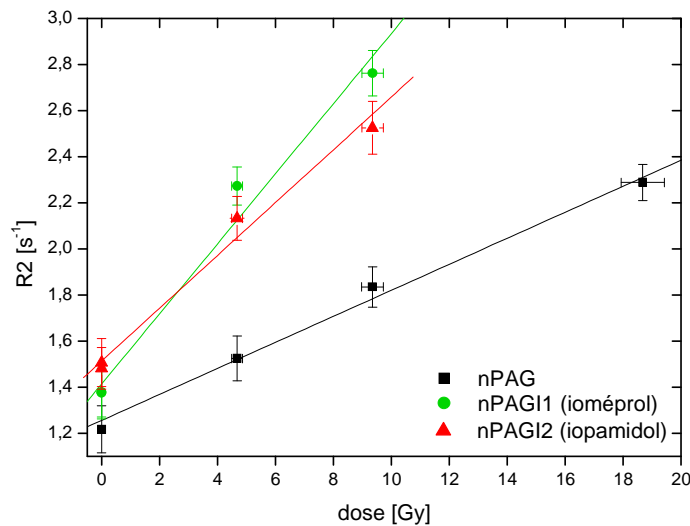


Figure IV.31 Courbes de réponse des taux de relaxation $R2$ en fonction de la dose. Les barres d'erreurs sont la déviation standard d'un volume de mesure de $0,3 \text{ cm}^3$ sauf points à 0 Gy (volume de $0,15 \text{ cm}^3$).

IV.4.3.2 Etude de la sensibilité en fonction de la concentration en iode

A partir de la recette standard du nPAG, trois gels dopés et un gel normal (lot #1) ont été obtenus. La quantité appropriée d'iode (Ioméron[®]) a été placée dans un bécher pour chaque type de gel. Puis, le complément de volume de gel a été ajouté dans chaque bécher. Le gel dopé a été posé moins d'une minute sur la plaque chauffante (à peine chaude) et sous agitation magnétique. Les tubes ont ensuite été remplis selon la méthode habituelle (pipette) et immédiatement rebouchés. L'ordre de fabrication à partir de la solution mère était : lot #4, #3, #2 et #1. A partir du premier prélèvement de gel, l'opération a duré moins de 10 minutes.

Tableau IV.12 Volumes et teneurs en iode dans les différents lots de gels préparés.

	volume de gel nPAG prélevé [ml]	volume de Ioméron [®] [ml]	volume final du gel [ml]	teneur en iode dans le gel [mg/ml]	fraction massique de nPAG dans le gel dopé ¹⁸
lot #1	35	0	35	0	1
lot #2	34,5	0,5	35	5	0,986
lot #3	34	1	35	10	0,971
lot #4	33	2	35	20	0,943

Les tubes ont été placés au froid pendant moins d'une demi-heure et irradiés entre deux et quatre heures après fabrication. L'augmentation de dose attendue pour chaque concentration d'iode dans

¹⁸ En posant l'hypothèse que la densité du gel dopé est la même que la densité du gel standard.

la géométrie des tubes a été déterminée par calcul Monte-Carlo pour une énergie de 80 keV. Ainsi, pour chaque lot, 4 tubes ont reçu 4 doses à peu près équivalentes et donc des doses d'entrée (déterminée à l'eau) différentes. Les tubes ont été irradiés par un faisceau de 80 keV, en mode tomographie sur une hauteur de 8 mm.

Les tubes ont été imagés 3 jours post irradiation dans le scanner 3 T avec les paramètres suivants : antenne tête, FOV=192×160 mm² (1 mm de résolution), épaisseur de coupe = 3 mm, 56 échos, temps inter écho TE = 28 ms, temps du premier écho = 28 ms, temps de répétition TR= 5000 ms. La valeur des R2 mesurés est la moyenne de 5×5 pixels d'une ROI centrée sur la zone irradiée. Les taux de relaxation ainsi relevés sont tracés en fonction de la dose à l'eau sur la Figure IV.32. Les taux de relaxation mesurés sur les gels dopés sont en moyenne plus bruités que ceux du gel standard. Cela peut être dû à une polymérisation hétérogène et/ou à une homogénéisation incomplète du gel et de la solution iodée.

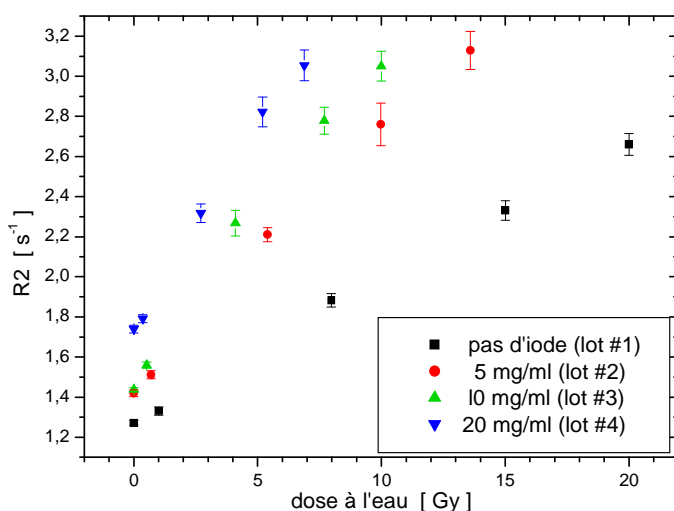


Figure IV.32 Taux de relaxation en fonction de la dose délivrée dans l'eau pour les différents lots de nPAG dopés ou non avec de l'iode. Les barres d'erreurs représentent la déviation standard de la moyenne mesurée sur une ROI de 5×5 pixels.

Au moment de l'irradiation, une inspection visuelle a révélé que certains gels avaient commencé à polymériser sur une longueur située en dehors de la zone d'inhibition en contact avec l'oxygène. Ce phénomène était même plus fortement visible le jour de l'imagerie (soit 3 jours après irradiation). La polymérisation semblait inhomogène et visiblement plus forte pour le lot #4 qui contenait 20 mg/ml d'iode. La polymérisation initiée avant irradiation peut être le résultat d'une hypersensibilité à la lumière (néons). Une telle observation avait été faite pour un gel nPAG très sensible car riche en monomères (cf. §IV.4.1 p.82). Cependant, il n'est pas exclu que des réactions chimiques avec les composés contenus dans la solution iodée soient aussi à l'origine de la polymérisation. Quant à l'inhomogénéité de la polymérisation ainsi observée, elle est sans doute due à une mauvaise dissolution dans le gel, de l'agent de contraste iodé qui est un produit relativement visqueux.

L'influence de l'ajout d'agent de contraste au nPAG peut être évaluée par la mesure du taux de relaxation R_2 sur la zone oxygénée $R_{2_{O_2}}$ où aucune polymérisation n'est visible (à hauteur de ce qu'une inspection visuelle peut révéler). Un ajustement linéaire est possible entre la valeur de R_2 en présence d'oxygène $R_{2_{O_2}}$ et la concentration en iode exprimée en mg/ml ($R^2= 0,9948$ et $p=0,0052$): $R_{2_{O_2}} = (0,015 \pm 0,001) \text{ s}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{ml} \times [\text{I}] + (1,254 \pm 0,013) \text{ s}^{-1}$. L'iode n'ayant pas de propriété magnétique, l'augmentation de $R_{2_{O_2}}$ avec la concentration peut être due à une modification de la structure du gel soit par polymérisation (initiée dès le mélange) soit par un autre processus chimique entre les différents composés (transfert de magnétisation).

Afin d'avoir une représentation visuelle de la sensibilité des quatre lots, la valeur mesurée pour le tube non irradié (0 Gy, $R_{2_{0\text{Gy}}}$) de chaque lot a été soustraite aux autres valeurs. Cette démarche suppose que l'hétérogénéité de la polymérisation avant irradiation dans chacun des tubes (pour un même lot) a un effet négligeable sur la valeur des R_2 relativement à l'effet de la polymérisation elle-même. Les points ainsi obtenus sont représentés sur la Figure IV.33 avec un ajustement exponentiel-saturation pour chacun des lots selon l'équation : $R_2 = a(1 - e^{-bD})$ avec D la dose et a et b les paramètres d'ajustements (Figure IV.33 et Tableau IV.13). L'ajustement linéaire est également acceptable ($R^2 > 0,99$) mais les points sont mieux représentés par un ajustement exponentiel-saturation sauf pour le lot n°1 qui possède une très bonne linéarité. En effet, une linéarité de 1 à 20 Gy avait déjà été relevée pour ce type de gel standard (cf. §IV.4.2.3.3 p.90).

Tableau IV.13 Paramètres des ajustements des taux de relaxation (5 points) avec la dose par une fonction du type : $R_2 = a(1 - e^{-bD})$. La valeur R^2 est le coefficient de corrélation.

	a (dév. std.) [s^{-1}]	b (dév. std.) [Gy^{-1}]	R^2
lot #1	5,8276 (1,8276)	0,0135 (0,0048)	0,9995
lot #2	4,2056 (0,3532)	0,0384 (0,0040)	0,9998
lot #3	2,8380 (0,0658)	0,0836 (0,0028)	0,9999
lot #4	3,8868 (1,3291)	0,0608 (0,0249)	0,9984

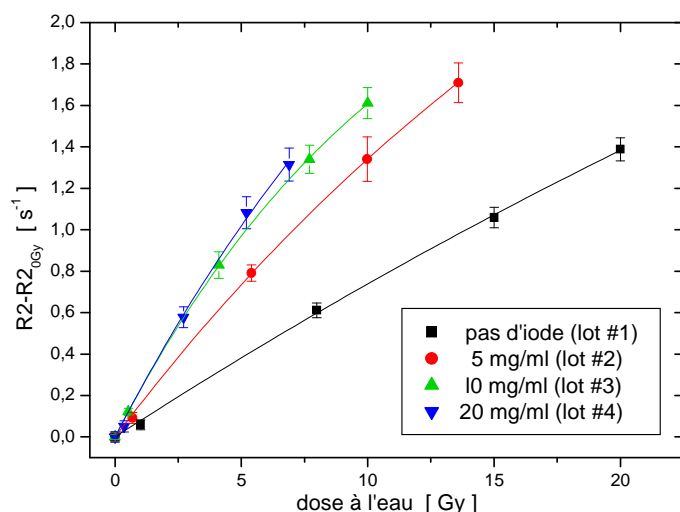


Figure IV.33 Taux de relaxation diminués de la valeur à 0 Gy relevée pour chaque lot, en fonction de la dose délivrée dans l'eau pour les différents lots de nPAG. Les barres d'erreurs représentent l'incertitude combinée du point de mesure et de la valeur soustraite.

Pour la mesure du SER, qui implique le calcul des sensibilités des gels dopés, la fraction massique nPAG standard effectivement présente dans le gel nPAGI considéré a été prise en compte (cf. Tableau IV.12 p.100). En effet, avec une teneur globale moindre en monomère, la sensibilité des gels dopés est intrinsèquement réduite par rapport au gel standard. Le calcul du SER a été réalisé en rapportant la pente calculée sur les quatre premiers points (domaine supposé non saturé) corrigée de la fraction massique en monomères pour les gels dopés, à la sensibilité déterminée pour le lot n°1 (Tableau IV.14).

Les valeurs du SER surestiment, parfois jusqu'à 40% la valeur du FAD. De plus, l'ajustement linéaire du SER avec la concentration est difficile ($R^2=0,936$ et $P=0,063$). Or, pour de telles concentrations d'iode et dans une petite géométrie (ici les tubes en verre), le FAD à 80 keV croît linéairement avec la concentration : $FAD = (0,08857 \pm 2,55 \cdot 10^{-4})[I] + (1 \pm 0,00293)$, avec [I] exprimée en mg/ml.

Tableau IV.14 Sensibilités et SER calculés sur quatre points.

	sensibilité (dév. std.) [s ⁻¹ ·Gy ⁻¹]	fraction massique de nPAG dans le gel	sensibilité corrigée sens _{PAGI} [s ⁻¹ ·Gy ⁻¹]	SER	FAD calculé	(SER-FAD)/FAD
lot #1	0,0728 (0,0026)	1,000	-	-	-	-
lot #2	0,1427 (0,0047)	0,986	0,1448	1,99	1,44	0,38
lot #3	0,1809 (0,0108)	0,971	0,1863	2,56	1,89	0,35
lot #4	0,2120 (0,0067))	0,943	0,2248	3,09	2,77	0,11

Les résultats de cette expérience ne permettent pas de confirmer la mesure du FAD attendu par la mesure du SER. Cependant, l'analyse des données indique que la méthode est potentiellement intéressante. Il est évident que certains paramètres du processus de fabrication doivent être maîtrisés : homogénéisation de l'agent de contraste dans le gel et sensibilité à la lumière entre autres. En effet, la polymérisation hétérogène, en l'absence de rayonnement gêne vraisemblablement nos interprétations.

Il a par ailleurs été établi que l'Ioméron[®] n'est pas une solution homogène, et que la molécule d'ioméprol se dissocie sous l'action des rayons X [Joubert 2005]. Ainsi, l'étude des processus chimiques entre l'agent de contraste et le gel permettrait certainement de poser des hypothèses plus fines que la notre au sujet de la linéarité. Des réactions chimiques peuvent potentiellement catalyser ou ralentir la polymérisation selon la teneur en iode, le pH, voire aussi la teneur en oxygène.

IV.4.3.3 Résolution spatiale

Déjà relevé par Maryanski *et al.* [Maryanski 1994], l'hypersensibilité des gels polymères hypoxiques au niveau des zones de très forts gradients de dose (*overshoot*) est un problème bien connu et modélisé [Vergote 2004b; Fuxman 2005]. Cela se traduit par un surplus local de polymère formé. Les gels normoxiques de polyacrylamide standards ont l'avantage de ne pas présenter ce phénomène [De Deene 2006]. Le tracé d'un profil à travers la zone irradiée à 20 Gy effectif (Figure IV.34) ne nous permet pas de conclure définitivement sur l'absence d'effet de bord, compte tenu de l'incertitude sur chaque point. Cependant, si l'effet existe, on peut dire qu'il est très faible (au maximum de l'ordre de la hauteur des barres d'erreur, à savoir $\pm 1\%$).

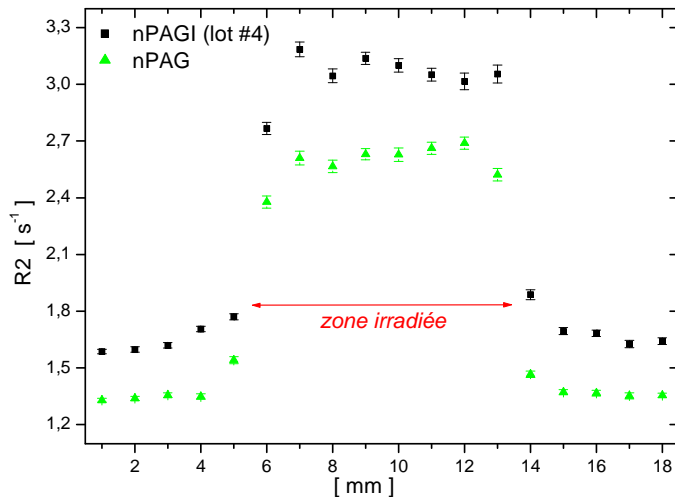


Figure IV.34 Profils tracés à travers la zone irradiée à 20 Gy équivalents pour le gel nPAG normal (lot #1) et le gel dopé à 20 mg/ml (lot #4).

IV.4.3.4 Conclusion

Les expériences réalisées sur le dopage du gel nPAG par un agent de contraste iodé ont permis d'identifier certaines propriétés du nPAGI :

- conservation d'une linéarité de réponse au moins jusqu'à 10 Gy ;
- sensibilité accrue en fonction de la teneur en iode (faisceaux de 50 et 80 keV) ;
- pas de « sur-polymérisation » (*overshoot*) aux interfaces zone irradiée/non irradiée (dans la limite de détection des séquences d'imagerie utilisées ici) ;
- polymérisation hétérogène en l'absence de rayonnement ionisant ;
- signal R2 plus bruité que pour le gel standard.

La lumière joue probablement un rôle dans la polymérisation initiale des gels les plus sensibles, ceux dont la concentration en iode est élevée. Nous avons en effet observé un phénomène semblable pour un gel nPAG riche en monomères et donc très sensible. On peut aussi penser que des réactions chimiques entre la molécule iodée et/ou les excipients du produit influencent les taux de relaxation observés en l'absence d'irradiation. Les phénomènes chimiques n'ont pas été examinés dans ce travail mais ils méritent d'être étudiés si une utilisation routinière des nPAGI est envisagée. De même une étude de caractérisation complète de ce type de gel (procédés de fabrication, gélotion en présence d'agent de contraste, stabilité post irradiation, imagerie, etc.) devrait être menée.

Dans la littérature, on trouve plusieurs exemples d'essais de dopage des gels radiosensibles en vue de mesurer une augmentation de dose due à la présence d'un atome particulier. La solution de Fricke, s'est avérée efficace pour évaluer l'augmentation de dose due à la présence de particules d'or [Herold 2000]. Cependant, il a été montré par Corde *et al.* [Corde 2005] que ce dosimètre ne convenait pas pour mettre en évidence une augmentation de dose due à l'iode. Un gel de polyacrylamide hypoxique a également été testé dans le cadre de la mesure d'augmentation de dose due au bore sous irradiation de neutrons [Farajollahi 2000]. Leur étude préliminaire, de manière analogue à la notre, montre que le dopage du gel peut rendre possible cette mesure.

IV.4.4 Perspective : lecture par TQRS

La lecture des gels de polyacrylamide peut s'effectuer par tomодensitométrie aux rayons X comme proposé en 2000 par Hiltz *et al.* [Hiltz 2000], puisque la polymérisation s'accompagne d'un changement de densité. Cette technique est particulièrement séduisante dans notre configuration puisque le système d'irradiation est le même que le système d'imagerie. Nous avons voulu évaluer cette méthode et la réponse de nos gels avec le système particulier d'imagerie tomographique de la ligne médicale. Dans un premier temps, les mesures ont été réalisées sur de grosses ROI afin d'évaluer la linéarité des gels en s'affranchissant du bruit dans l'image. Dans un second temps, la résolution en dose a été estimée en se contraignant à une résolution spatiale de l'ordre du millimètre.

IV.4.4.1 Méthodes et résultats

Deux études de faisabilité concernant la lecture des gels nPAG par tomодensitométrie ont été réalisées. Lors de l'expérience n°1 deux gels de compositions différentes (cf. Tableau IV.4 p.83) ont été irradiés dans des tubes en verre selon les paramètres indiqués p.82. Le gel de l'expérience n°2 était le gel nPAG standard (6%T, 50%C, 5% gélatine, 5 mmol THPC) irradié dans des tubes de PMMA comme décrit p.86.

Les tubes ont été ouverts le lendemain de l'irradiation pour favoriser la diffusion de l'oxygène et empêcher ainsi toute polymérisation ultérieure lors de l'imagerie. Les gels des expériences 1 et 2 ont été imagés 7 et 23 jours post irradiation respectivement. Les paramètres d'imagerie sont reportés dans le Tableau IV.15.

Tableau IV.15 Paramètres d'analyse des images acquises en TQRS pour deux expériences.

	épaisseur de coupe [mm]	taille du pixel [mm]	nombre d'accumulations	énergie [keV]	mesure
exp 1.	1,0	0,35×0,35	38	80 keV	valeur moyenne de 9 ROIs composées de 15×15 pixels
exp. 2	0,5	0,35×0,35	99	49 keV	valeur moyenne d'une ROI de 15×15 pixels

Les paramètres des ajustements pour les deux expériences sont reportés dans le Tableau IV.16. Le changement en nombre CT, ΔN_{CT} (défini p.65), est représenté sur la Figure IV.35 pour les deux gels de l'expérience n°1.

Sur le domaine de dose étudié, la réponse des deux gels est bien ajustée par une fonction exponentielle saturation qui a été proposée par Trapp *et al.* [Trapp 2001] et que l'on retrouve dans les publications relatives à l'imagerie CT des gels de polyacrylamide. La fonction d'ajustement est du type : $\Delta N_{CT} = a(1 - e^{-bD})$ avec D la dose et a et b les paramètres d'ajustements. Les points de mesure pour le gel enrichi (gel A) sont plus dispersés. Cela peut indiquer que la composition n'est pas tout à fait homogène suite aux difficultés de préparation (cf. p.82). Les domaines de linéarité s'étendent raisonnablement à 20 et 22 Gy pour les gels de type B et A respectivement. Pour un gel de nPAG (6%T, 50%C), le domaine de linéarité est particulièrement grand par rapport à ceux référencés dans la littérature (Tableau IV.17). Une étude reporte un domaine de linéarité de 0 à 60 Gy pour un autre type de gel normoxique lu par tomодensitométrie [Hill 2005].

Tableau IV.16 Paramètres des ajustements linéaires réalisés pour les gels lus par TQRS. Dans les trois cas le coefficient de corrélation est supérieur à 0,99 avec une valeur p inférieure à 10^{-4} .

	domaine de linéarité (dév. std.) [Gy]	ΔN_{CT} origine (dév. std.) [H]	sensibilité (dév. std.) [H.Gy ⁻¹]	incertitude relative sur la sensibilité
exp. 1 gel A	0 - 22,0	0,456 (0,106)	0,372 (0,008)	2,1%
exp. 1 gel B	0 - 20,0	0,543 (0,224)	0,809 (0,020)	2,5%
exp. 2	0 - 26,6	-0,026 (0,108)	0,310 (0,007)	2,3%

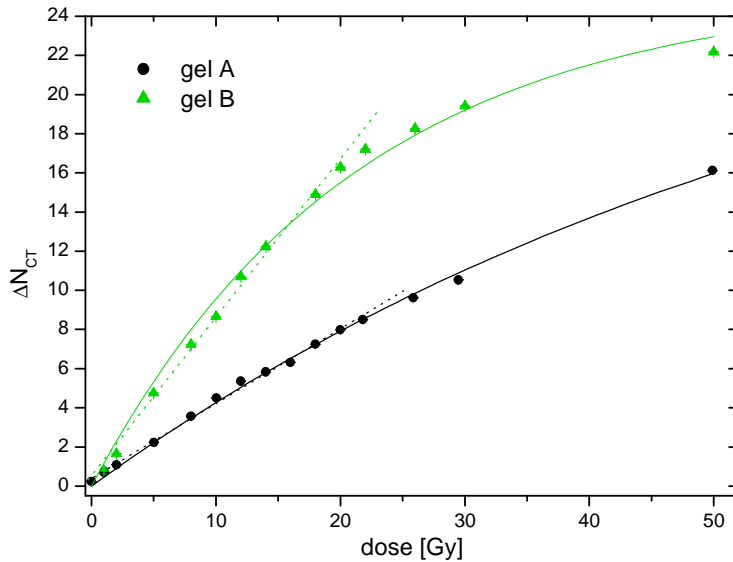


Figure IV.35 Courbes de réponse du gel standard (gel A) et du gel enrichi (gel B) pour l'expérience n°1. Les lignes sont le résultat d'un ajustement exponentiel-saturation. Les lignes en pointillés sont le résultat d'ajustements linéaires sur 0-22 Gy pour le gel A et sur 0-20 Gy pour le gel B. Les barres d'erreur (petites) représentent une fois la déviation standard.

Dans un second temps, nous avons cherché à évaluer la résolution en dose accessible par notre système d'imagerie. Les mesures ont été effectuées sur des régions d'intérêt de dimensions comparables à la résolution spatiale des distributions de dose calculées (soit environ 1 mm). La dose minimale ainsi détectable pour la seconde expérience est de 5,7 Gy (Figure IV.36). La lecture de ces gels par TQRS ne permet pour l'instant pas d'atteindre une résolution en dose suffisante. Des efforts doivent être entrepris pour améliorer la résolution en dose tout en gardant une résolution spatiale de l'ordre du millimètre.

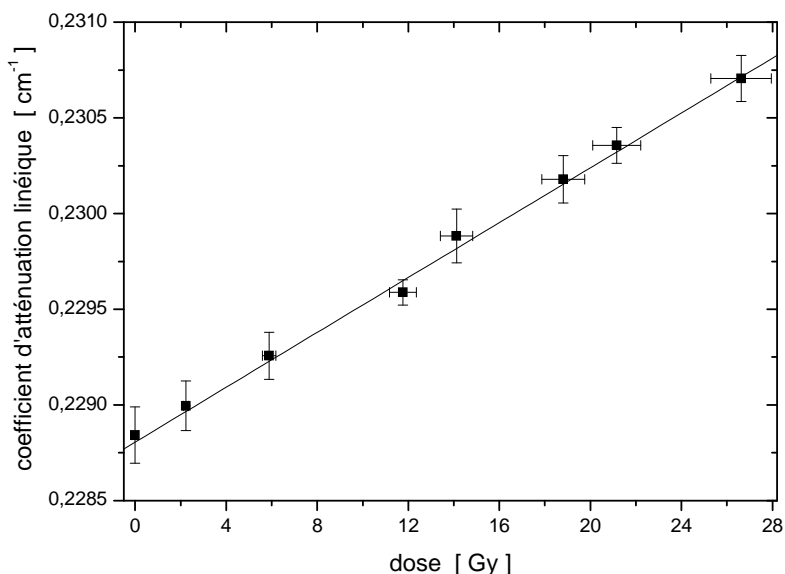


Figure IV.36 Courbe de réponse du coefficient d'atténuation linéique (à 49 keV) en fonction de la dose délivrée. Mesures réalisées sur l'image somme de 99 acquisitions, valeurs moyennes sur une ROI placée au centre de chaque tube, de 5×5 pixels (pixels de 1,05 mm de côté) et leurs déviations standard.

Ces premiers résultats peuvent être mis en perspective de ceux trouvés dans la littérature. Une étude de Jirasek *et al.* [Jirasek 2006] a établi récemment qu'au-delà d'une concentration optimale en THPC (celle qui assure le processus de polymérisation), la sensibilité du gel nPAG imagé en CT varie très peu (Figure IV.37). Compte tenu de ce résultat, les sensibilités mesurées ici en SRCT sont comparables à celles trouvées dans la littérature pour le même type de gel avec des concentrations en THPC différentes (Tableau IV.17). Les mesures de l'expérience n°2 présentent une sensibilité plus faible que celles de l'expérience n°1, certainement parce que les récipients en PMMA ont laissé diffuser de l'oxygène dans le gel. De même, Brindha *et al.* ont semble-t-il utilisé des récipients sans porter une attention particulière à leur perméabilité à l'oxygène [Brindha 2004]. Par contre les mesures reportées par Jirasek *et al.* ont été menées avec précaution quant aux récipients en plastique utilisés [Jirasek 2006]. Ceci pourrait expliquer pourquoi la sensibilité de leur gel s'approche de celle mesurée lors de l'expérience n°1 dans les tubes en verre.

Tableau IV.17 Différentes mesures par CT de la sensibilité du gel nPAG (6%T, 50%C). Comparaison avec des valeurs publiées.

	[Brindha 2004]	[Jirasek 2006]	exp. 1	exp. 2
THPC [mmol/l]	8 (d'après calculs)	4,625	6,7	5
sensibilité±dév. std. [H.Gy ⁻¹]	0,31 ± 0,03	0,36 ± 0,04	0,372 ± 0,008	0,310 ± 0,007
domaine de réponse linéaire [Gy]	0 - 15	0 - 10	0-21,7	0 - 26,6
nature des récipients	perspex®=PMMA	polyéthylène haute densité+ PMMA	verre	PMMA

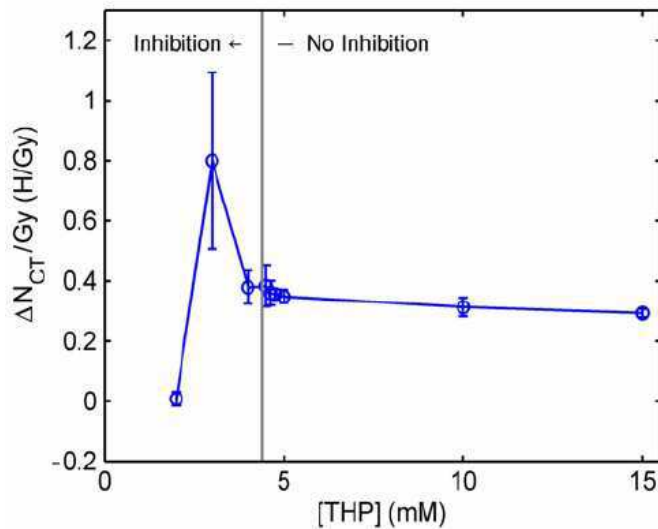


Figure IV.37 Sensibilités mesurées sur les régions quasi linéaires pour des gels nPAG (6%T, 50%C) dont la teneur en antioxydant THPC est variable. Pour les gels présentant des zones non polymérisées (i.e. inhibées) les pentes ont été relevées dans les régions non inhibées. Figure de [Jirasek 2006].

IV.4.4.2 Vers la TQRS pour la lecture des gels nPAG

La lecture des gels nPAG en TQRS est pratique d'un point de vue expérimental car nous pouvons lire le dosimètre sur le lieu même d'irradiation (ESRF). Par ailleurs, le domaine de linéarité établi lors des deux expériences est particulièrement large. Cette méthode de lecture reste intéressante et tout doit être mis en œuvre pour réduire le bruit sur les images afin d'améliorer la résolution en dose. Une étude de Hilts *et al.* sur l'implémentation de la tomographie aux rayons X pour les gels polymères recense les différents paramètres qui affectent une image CT et quantifie leur influence sur le bruit dans les images [Hilts 2005]. Le Tableau IV.18 est la traduction d'un tableau récapitulatif de ces effets et qui figure dans l'article précité.

Tableau IV.18 Résumé des paramètres affectant le bruit des images tomодensitométriques mesurés par Hilts *et al.* D'après [Hilts 2005, Table 2].

Facteur affectant le bruit dans l'image (symbole)	Relation au bruit dans l'image ($\sigma_{N_{CT}}$)
diamètre du fantôme (d)	$\sigma_{N_{CT}} \propto e^d$
tension du tube (kV)	$\sigma_{N_{CT}} \propto (kV)^{-1,4}$
courant du tube (mA)	$\sigma_{N_{CT}} \propto (mA)^{-0,5}$
durée d'imagerie par coupe (s)	$\sigma_{N_{CT}} \propto s^{-0,5}$
nombre d'accumulations (NAX)	$\sigma_{N_{CT}} \propto (NAX)^{-0,5}$
dimension du pixel (w)	$\sigma_{N_{CT}} \propto e^w (w^{-0,65})$
épaisseur de coupe	$\sigma_{N_{CT}} \propto h^{-0,5}$

Un parallèle peut être établi entre les paramètres énoncés dans l'article ainsi que dans le Tableau IV.18 pour les scanners conventionnels et le système d'acquisition tomographique à l'ESRF.

- Le courant (auquel le flux photonique est proportionnel) est le courant électronique dans l'anneau de stockage à notre disposition au moment de l'imagerie. Ce paramètre imposé peut varier de 50 à 200 mA selon les modes de remplissage de l'anneau.
- La durée d'imagerie par coupe (i.e. temps d'intégration par projection) doit être ajustée pour correspondre à la dynamique du détecteur.
- En pratique, le nombre d'accumulations n'est limité que par le temps disponible pour l'imagerie (temps de faisceau attribué par l'ESRF). Il serait raisonnable de ne pas dépasser 3 heures pour l'imagerie d'un volume entier comme ceux utilisés dans le fantôme anthropomorphe.
- L'épaisseur de coupe, qui est déterminée par la hauteur du faisceau en TQRS va aussi jouer un rôle sur le temps d'acquisition (la hauteur typique du faisceau est de 1 mm, au maximum 1,5 mm).
- Enfin, l'énergie utilisée sera de préférence élevée, soit 80 keV pour correspondre aussi au critère de hauteur de faisceau et indirectement à celui du temps d'imagerie.
- Du point de vue de la reconstruction, Hitls *et al.* [Hitls 2005] suggèrent qu'un algorithme standard est préférable (léger filtre moyen).
- La présence de bords droits génère des artefacts situés dans le prolongement de ces bords. Ce phénomène augmente le niveau de bruit dans l'image CT. Il conviendrait d'insérer les cassettes dans un support cylindrique constitué d'un matériau de densité proche de celle du gel pour limiter ces artefacts.

En analysant les mesures et en les comparant à des simulations d'images tomographiques [Herman 1989], il est apparu que la calibration imparfaite des réponses des pixels du détecteur HPGe disponible sur la ligne médicale de l'ESRF induisait un bruit conséquent lors de la reconstruction. Ainsi, un travail a été entrepris afin de réduire cette source importante de bruit dans l'image. Une fois tous les paramètres affectant la valeur du bruit dans l'image optimisés pour la configuration utilisée en TQRS, la limite de résolution en dose pourra être déterminée.

IV.4.5 Conclusion

Lors des différentes études, le gel nPAG s'est avéré fiable et montre une excellente conservation de l'information spatiale comparativement au gel de Fricke précédemment utilisé. L'organisation des expériences est aussi facilitée par la stabilité du gel qui doit attendre entre au minimum 10 heures et jusqu'à plusieurs jours sans perdre en sensibilité ou résolution spatiale.

Comme discuté plus haut, notre technique standard de lecture (RMN) doit être améliorée afin d'abaisser la résolution en dose. Quant à la technique alternative que nous souhaitons mettre en place pour des raisons pratiques, un travail conséquent reste à réaliser pour atteindre des résolutions en dose acceptables. Cette technique d'imagerie aux rayons X exige aussi un délai d'attente post-irradiation pour exposer les gels à l'oxygène afin d'inhiber toute polymérisation ultérieure. Ce délai dépend de la taille de l'objet et peut varier d'une quinzaine d'heures pour des tubes à plusieurs jours pour de gros volumes.

D'autre part, il faut souligner que la variation de densité s'accompagne d'un changement de volume qui dépend de la dose délivrée et de la géométrie d'irradiation. Dans leur étude sur les gels nPAG

lus par tomodensitométrie, Trapp *et al.* évaluent le changement de volume qui accompagne la polymérisation à environ 1,5% [Trapp 2001]. Selon la résolution spatiale accessible à la méthode d'imagerie, il peut exister des situations où ce phénomène serait à considérer. Des études pourraient être conduites dans ce sens afin d'évaluer l'impact sur la mesure de dose. Les mêmes auteurs évoquent aussi les modifications possibles des propriétés d'absorption du gel pendant l'irradiation, alors que la polymérisation commence. Cela pourrait surtout concerner des techniques d'irradiation à faible débit de dose où les techniques pour lesquelles la délivrance de la dose est très longue (géométries complexes), ce qui n'est pour l'instant pas le cas de la technique de SSR.

V UTILISATION DE SSRDOSE POUR DIFFERENTS CAS D'ETUDE

Le code Monte Carlo MCNPX est le noyau du dispositif de calcul de dose mis en place. L'interface graphique entre les données d'entrée (images tomодensitométriques), le code MCNPX et l'affichage des résultats (carte de dose) a été implémentée avec IDL [IDL 2002] sous le nom de *SSRdose*. Plusieurs études réalisées à l'aide de cet outil sont décrites dans cette section.

V.1 Etude chez le rat traité par radiothérapie synchrotron

Les différents essais précliniques en SSR sont conduits depuis six ans sur des rats porteurs de gliomes. Pour les protocoles de radiothérapie impliquant une injection d'iode, diverses modalités d'injection d'iode ont été étudiées. Il a été montré que l'iode reste suffisamment longtemps au niveau de la zone tumorale pour procéder à une irradiation d'une durée de 10 à 20 minutes [Adam 2005a; Rousseau 2006]. Deux études dosimétriques sont présentées ici pour évaluer le gain en dose obtenu pour les deux modes d'injection les plus performants en terme de teneur finale en iode. L'un des rats étudié a subi une injection intra-carotidienne d'agent de contraste iodé avec mannitol. L'autre, une injection de produit iodé directement dans la tumeur par CED (*convection enhanced delivery*). Les données anatomiques des têtes de rats porteurs de tumeur (géométrie d'entrée pour le calcul) ont été acquises en tomographie synchrotron.

V.1.1 Injection intra-carotidienne d'iode avec mannitol

La Figure V.1 présente une coupe du rat imagé avant et après l'injection d'iode par voie carotidienne (IC) en RS [Adam 2005b]. La carte quantitative de concentration d'iode dans le cerveau, au moment de la thérapie, a été calculée par soustraction de ces deux images. La teneur en iode maximale mesurée était de 40 mg/ml (un voxel). Les concentrations ont été ensuite échantillonnées sur 35 points pour couvrir un domaine de concentration en iode de 0 à 40 mg/ml.

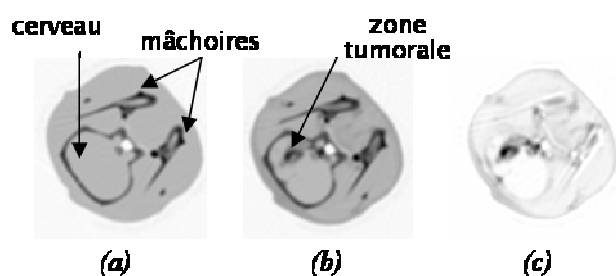


Figure V.1 Images tomодensitométriques de la tête de rat ayant servi pour les calculs Monte-Carlo. Image anatomique (a), image obtenue après injection d'iode par voie carotidienne (b). La soustraction de l'image en présence d'iode (b) par l'image des tissus (a) donne une carte de répartition de l'iode (c). Images de 89×94 pixels de $350 \mu\text{m}$ de côté.

La simulation du traitement stéréotaxique à 50 keV est analogue à celle pratiquée sur la tête d'homme avec une source continue de section rectangulaire mesurant 8 mm de large pour 6 mm de haut. Deux cas ont été simulés : une irradiation en présence d'iode (conditions expérimentales) et une irradiation sans iode, pour comparaison. Avec l'utilisation de *tally* F6 (en mode photon

électron), sur une grille de calcul de 350 μm de résolution, l'incertitude statistique est inférieure à 3% dans tous les voxels qui ne représentent pas le matériau « air ».

L'hétérogénéité de la distribution en iode, visible sur la Figure V.1c, entraîne inévitablement une hétérogénéité dans la distribution de dose (Figure V.2). Les distributions de doses obtenues par MCNPX ont été multipliées par un nombre de photons correspondant à un dépôt de dose d'environ 15 Gy à la tumeur (dose délivrée en SSR dans [Biston 2004b; Adam 2006]) lorsque celle-ci ne contient pas d'iode. Le tracé d'un profil traversant le milieu de la zone cible met en évidence l'augmentation de dose due à la présence d'iode pour une même dose en entrée (Figure V.3). Dans la zone cible, le rapport de dose avoisine 6,5 pour des concentrations en iode avoisinant 40 mg/ml. Par contre, la prise de contraste par les tissus (muscles, peau) ainsi que la forte teneur relevée dans l'artère d'entrée induisent localement de fortes augmentations de dose indésirables.

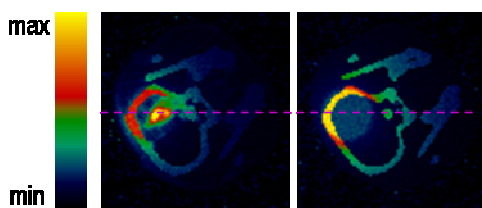


Figure V.2 Distributions de dose calculées pour une irradiation SSR lorsque la tumeur est (à gauche) perfusée en iode (cf. Figure V.1) ou pas (à droite). L'échelle des couleurs est étendue pour chacune des deux images. La ligne hachurée désigne le tracé des profils de dose ci-dessous.

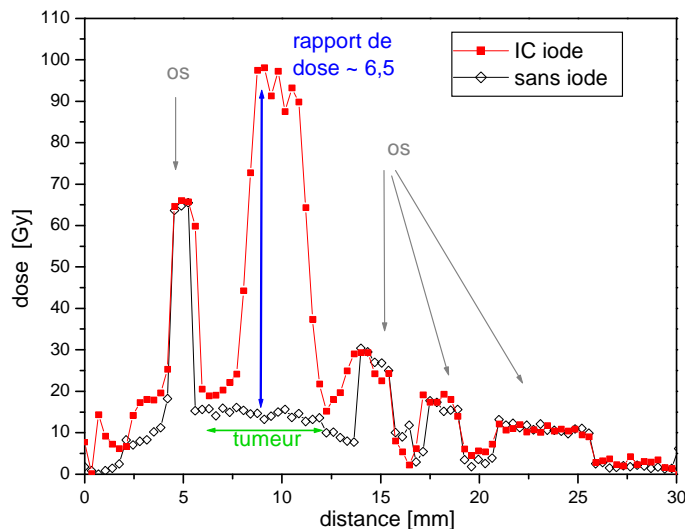


Figure V.3 Profil de dose passant au centre de la zone cible, là où se trouvent les concentrations maximales en iode (carrés) et profil sur la même ligne en l'absence d'iode (losanges). L'augmentation de dose due à l'iode vaut en moyenne 6,5. Les lignes servent à guider le regard.

Cette simulation de dose a été réalisée sur un rat pour lequel l'injection d'iode avait été optimisée afin de maximiser la teneur au niveau de la tumeur. Dans le cadre des traitements en SSR reportés par Adam *et al.* [Adam 2006], la concentration moyenne d'iode (Ioméron®) dans une ROI comprenant la zone tumorale (de type gliome F98) était de $10,13 \pm 7,79$ mg/ml pour une injection par voie carotidienne. Une imagerie volumique permet de localiser la zone tumorale et de la viser. Le traitement dure une dizaine de minutes et commence immédiatement après le début de

l'injection. Les rats (au nombre de neuf) ayant reçu une dose de 15 Gy à la tumeur (calculée dans l'eau) ont vu leur survie augmenter de 169% (soit une médiane de survie de 71 jours au lieu de 25,6 jours pour les rats témoins porteurs de tumeurs non traitées).

V.1.2 Injection par CED d'iode sans mannitol

Il est possible d'atteindre des concentrations élevées et plus homogènes en administrant le produit directement et en utilisant le phénomène de convection de manière optimale. Une étude de la répartition d'un produit iodé (molécule d'ioméprol) en CED a été conduite à l'ESRF sur un modèle de rat porteur ou non de gliome [Rousseau 2006].

Une étude dosimétrique a été menée sur les images tomographiques d'un rat pour lequel la concentration en iode maximale mesurée est de 32 mg/ml. Le volume de répartition de l'iode a une forme plutôt sphérique avec des gradients de concentration assez réguliers. Bien que ce volume ne représente pas la tumeur, on peut choisir son étendue en contrôlant le volume injecté.

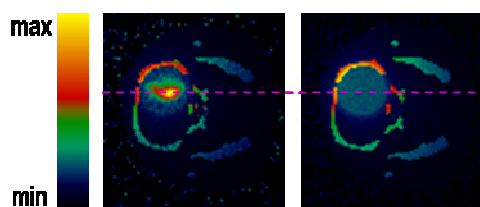


Figure V.4 Distributions de dose calculées pour une irradiation SSR lorsque la tumeur est perfusée en iode (à gauche) ou pas (à droite). L'échelle des couleurs est étendue pour chacune des deux images. La ligne hachurée désigne le tracé des profils de dose ci-dessous.

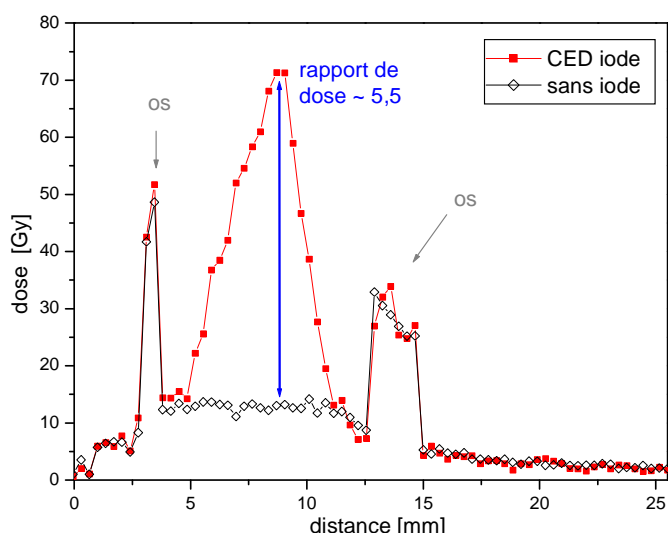


Figure V.5 Profil de dose passant au centre de la zone cible, en présence d'iode (carrés) et en l'absence d'iode (losanges). L'augmentation de dose due à l'iode atteint localement un facteur 5,5. Les lignes servent à guider le regard.

Une irradiation en SSR à 50 keV a été modélisée en utilisant comme précédemment un faisceau continu de 8 mm de large, couvrant les 11 coupes de 1 mm de l'acquisition tomographique (résolution de 350 μm dans le plan image). Les calculs ont été réalisés de manière à obtenir une incertitude statistique inférieure à 5% dans la zone cible. La distribution de dose pour une coupe

centrale est représentée sur la Figure V.4. De la même manière que pour le mode d'injection précédent, une simulation de traitement en l'absence d'iode a été réalisée afin d'évaluer l'augmentation de dose au niveau de la cible. Les profils de la Figure V.5, tracés pour la même dose en entrée, indiquent un rapport de dose maximal de 5,5. Contrairement au cas précédent (Figure V.3), l'iode est localisé exclusivement au niveau de l'injection ainsi, il n'y a pas d'augmentation de dose indésirable.

Une expérience de thérapie utilisant la méthode d'injection directe d'un agent de contraste iodé (Iopamiron[®]) par CED a été réalisée sur neuf rats porteurs de gliomes F98. La teneur en iode maximale pendant l'irradiation a été estimée à $20,32 \pm 3,87$ mg/ml pour l'ensemble des rats. L'irradiation était réalisée environ 10 min après la fin de l'injection (temps de positionnement et localisation de la zone tumorale). Une dose de 25 Gy avait été prescrite au niveau de la tumeur (calculée dans l'eau). La survie médiane des rats traités était de 52 jours alors que celle des témoins non traités était de 26 jours. A titre d'information complémentaire, les rats (au nombre de onze) traités en SSR avec une dose de 25 Gy à la tumeur après injection par voie carotidienne ont présenté une médiane de survie de 45 jours [Adam 2006].

V.1.3 Discussion

L'injection intra-carotidienne d'agent de contraste avec mannitol permet d'obtenir des concentrations locales en iode élevées dans la zone tumorale mais surtout dans les vaisseaux (artère d'entrée entre autres). Il faut également noter que l'iode ainsi injecté est dilué dans le réseau sanguin général et se retrouve, même en faible quantité, dans les tissus mous, comme ceux visibles sur la carte de distribution en iode de la Figure V.1c (muscle, peau). Cela peut induire des augmentations de dose locales indésirables. Le PTV devrait être établi en fonction de l'imagerie ainsi réalisée. La tumeur est un tissu hétérogène dans lequel la répartition de l'iode est elle-même hétérogène. Il en résulte inévitablement une distribution de dose irrégulière dans le PTV. Mais compte tenu qu'une forte dose minimale est assurée dans le PTV par la présence d'iode, il serait du ressort des médecins d'estimer si une telle répartition de la dose est acceptable.

L'administration de produits de contraste ou éléments lourds par convection (CED) requiert un geste chirurgical peu commun et pas toujours envisageable selon la position de la tumeur dans le cerveau. Cette méthode d'injection permet de prédire (dans un milieu homogène) le volume couvert par l'agent de contraste ainsi que sa teneur selon les volumes et concentrations injectées. Cependant, la répartition évaluée peut varier grandement selon la constitution de la tumeur, qui a généralement une composition tissulaire inhomogène.

Alors que l'injection intra-carotidienne donne une image du volume tumoral, l'injection directe n'induit pas de surdose indésirable au niveau des vaisseaux et dans les tissus voisins car l'iode n'y diffuse pas. D'un point de vue général, l'une et l'autre méthode d'injection permettent d'atteindre des facteurs d'augmentation de dose comparables.

V.2 Etude chez l'Homme : recherche de configuration favorable en terme d'énergie du faisceau et de teneur en agent de contraste iodé

Les calculs présentés ici montrent comment le rayonnement synchrotron peut être exploité pour l'irradiation d'une zone tumorale dans un cerveau humain. En 1999, Mesa et ses collaborateurs ont prouvé par des calculs Monte Carlo qu'un rayonnement issu d'un scanner à RX conventionnel pouvait être utilisé pour traiter une tumeur cérébrale chargée en iode [Mesa 1999]. Leur technique a été mise en œuvre pour le traitement de huit patients [Rose 1999]. Le rayonnement X produit par le scanner qu'ils ont utilisé s'étendait sur une large bande spectrale d'énergie moyenne 64 keV. En conséquence, Mesa *et al* déplorent une forte dose absorbée dans l'os crânien ainsi qu'un manque d'homogénéité de la dose déposée dans la tumeur, surtout lorsque celle-ci est chargée en iode. Ils suggèrent que l'utilisation d'un rayonnement monochromatique pourrait réduire ce problème de « durcissement du faisceau » [Solberg 1992b].

Les calculs de dose présentés dans cette section permettent de définir un domaine d'énergie optimal approprié à l'irradiation d'une zone de 2 cm de diamètre située approximativement au centre d'un cerveau humain. Il s'agit de trouver un compromis entre l'atténuation des tissus, qui pousse à l'utilisation d'un rayonnement vers des énergies élevées et l'absorption de ce rayonnement par l'iode, qui est plus forte aux basses énergies (Figure V.6). Nous proposons ici d'évaluer comment l'iode présent dans une zone tumorale modifie la distribution globale de dose.

Nous souhaitons trouver une énergie adaptée à l'irradiation d'une zone située en profondeur dans la tête, qu'elle soit a priori chargée ou non en iode. Quatre domaines en énergie sont potentiellement intéressants:

- L'énergie de 34 keV, c'est-à-dire juste au dessus du seuil d'absorption K de l'iode, qui assure une très forte atténuation du rayonnement par effet photoélectrique sur l'iode (Figure V.6).
- L'énergie de 50 keV qui permet d'obtenir le rapport optimal entre la dose déposée dans une solution d'eau iodée et celle déposée dans l'eau (rapport maximum des coefficients massiques d'absorption en énergie Figure V.8). Les rats traités par radiothérapie en rayonnement synchrotron après injection d'iode ont été irradiés à cette énergie.
- Des énergies plus élevées pour le traitement de patients. Ces énergies sont intéressantes dans la mesure où le rayonnement doit traverser une épaisseur de matière bien plus grande dans le cas d'une tête d'homme par rapport à une tête de rat. Deux irradiations à 85 et 120 keV seront examinées.
- Afin d'établir l'avantage qu'apporte un rayonnement monochromatique, les distributions de dose obtenues par irradiation avec le spectre du scanner utilisé par Mesa *et al*. (type GE9800, énergie moyenne de 64 keV [Mesa 1999]) d'une part, et le rayonnement synchrotron monochromatique (64 keV) d'autre part, seront également comparées.

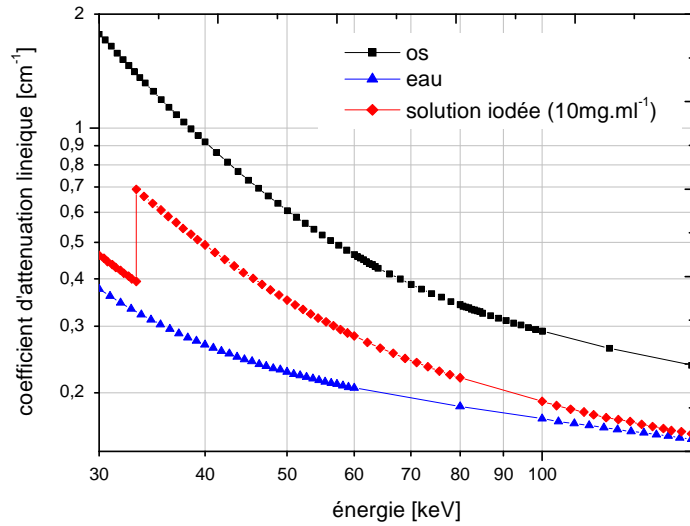


Figure V.6 Coefficients linéiques d'atténuation de l'os, de l'eau et d'une solution d'eau iodée à 10 mg/ml dans le domaine 30-150 keV.

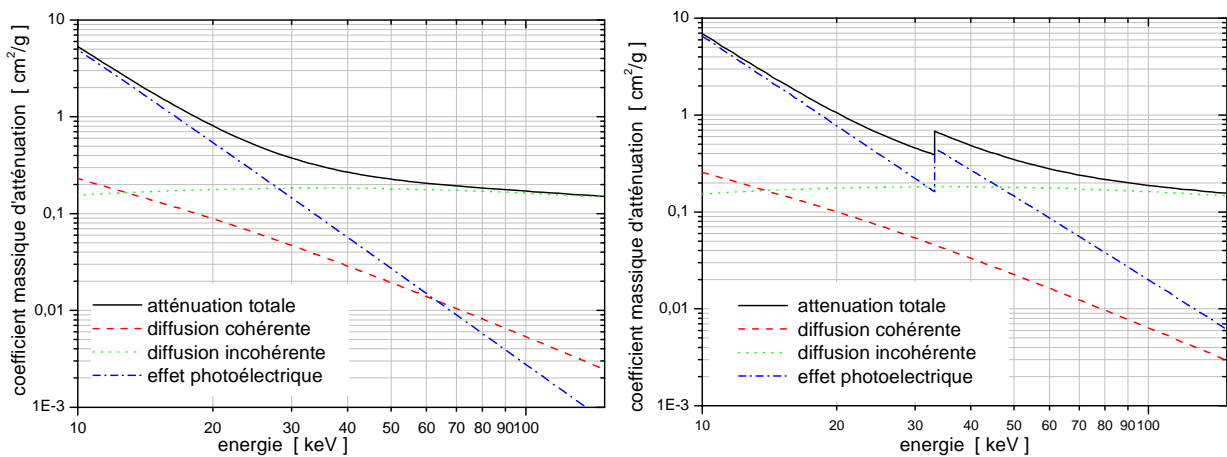


Figure V.7 Coefficients massiques d'atténuation des photons entre 10 et 100 keV pour l'eau (à gauche) et une solution contenant 10 mg/ml d'iode (à droite). L'atténuation due à chaque type d'interaction ainsi que l'atténuation totale sont représentées.

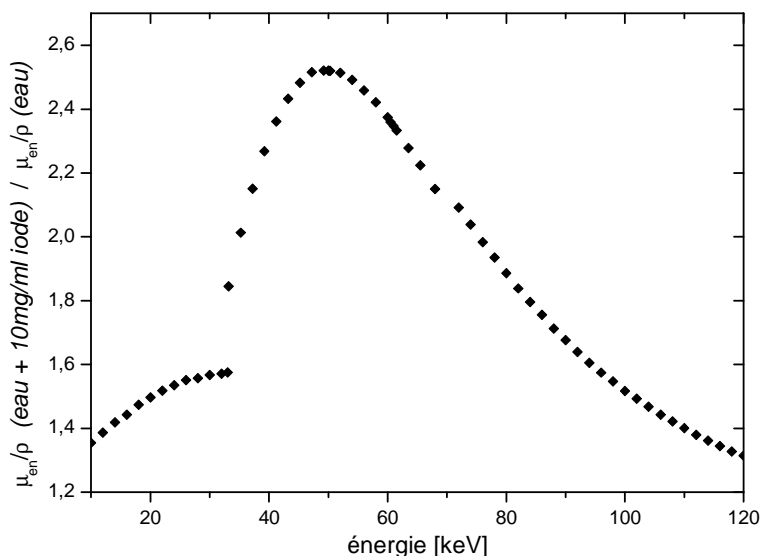


Figure V.8 Rapport des coefficients massiques d'absorption en énergie pour une solution d'iode à 10 mg/ml par rapport à de l'eau pour différentes énergies de 10 à 120 keV.

V.2.1 Géométrie et définition du faisceau

Une série de 46 images tomodensitométriques provenant d'un patient nous a été fournie par le CHU de Grenoble (format DICOM). Ces images ont été converties puis segmentées en trois matériaux (air, eau, os crânien), définis à partir d'une base de données [ICRU 1992]. Cela constitue un volume de $88 \times 102 \times 46 = 412\,896$ éléments (voxels) ayant chacun pour dimension $1,86 \times 1,86$ mm² dans le plan de coupe et 5 mm d'épaisseur. Une zone tumorale a été modélisée (cylindre de 2 cm de haut et 2 cm de diamètre) et placée au centre du cerveau dans la direction antéro-postérieur et décalée de 15 mm vers la droite (Figure V.9 analogue à la géométrie utilisée dans [Mesa 1999]). Cette zone sera considérée comme le volume cible (PTV).

L'irradiation de type tomographique en rayonnement synchrotron monochromatique est modélisée par une série de faisceaux concentriques espacés de $10,9^\circ$ et de section carrée (2×2 cm²), distants de 10,5 cm du centre de rotation. La géométrie d'irradiation est la même avec le scanner modifié, seule l'énergie du faisceau est échantillonnée de manière à reproduire le spectre du scanner GE 9800 (logiciel XOP [Sánchez del Río 1997]). Pour les cas présentés dans ce sous-chapitre, le *tally* F6 a été utilisé et l'incertitude statistique ne dépasse jamais 5% dans les voxels d'intérêt. Des incertitudes plus élevées peuvent se trouver dans des voxels « air ».

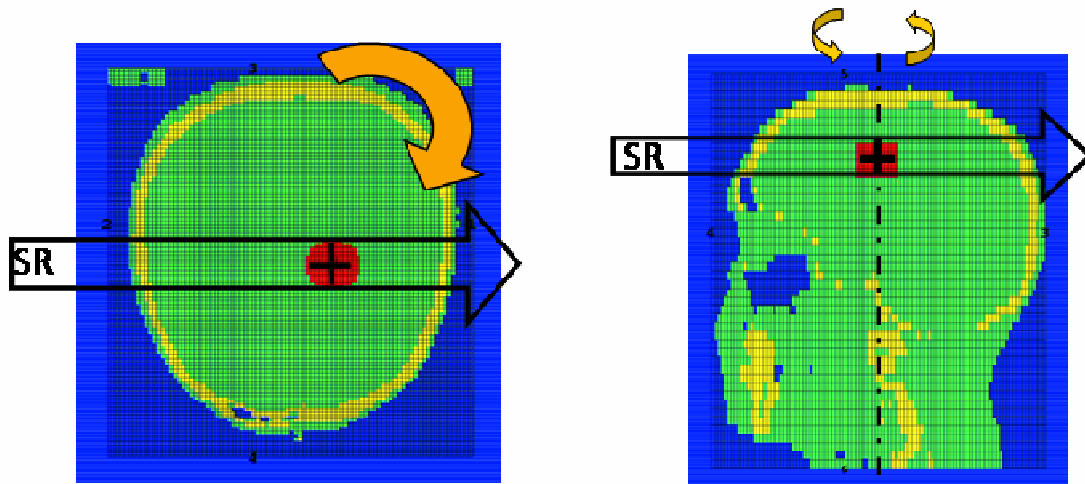


Figure V.9 Géométrie voxelisée visualisée sous MCNPX avec illustration de l'irradiation en SSR. Le faisceau de rayonnement synchrotron est représenté par la flèche droite.

V.2.2 Analyse en énergie

Une irradiation en mode tomographie centrée sur la zone tumorale a été simulée dans les quatre domaines d'intérêt en énergie précédemment définis, avec ou sans iode dans le PTV. Sans iode incorporé dans la cible, seules les irradiations réalisées à 85 et 120 keV permettent d'atteindre un maximum de dose dans la tumeur (Figure V.10). Notons également que le faisceau monochromatique de 64 keV (indiqué par « 64 keV spec » sur la Figure V.10) pénètre significativement mieux que le spectre du scanner GE 8900. Avec 10 mg/ml d'iode dans la zone cible, toute énergie supérieure à 50 keV permet d'atteindre efficacement une tumeur profonde dans une tête d'homme (Figure V.11).

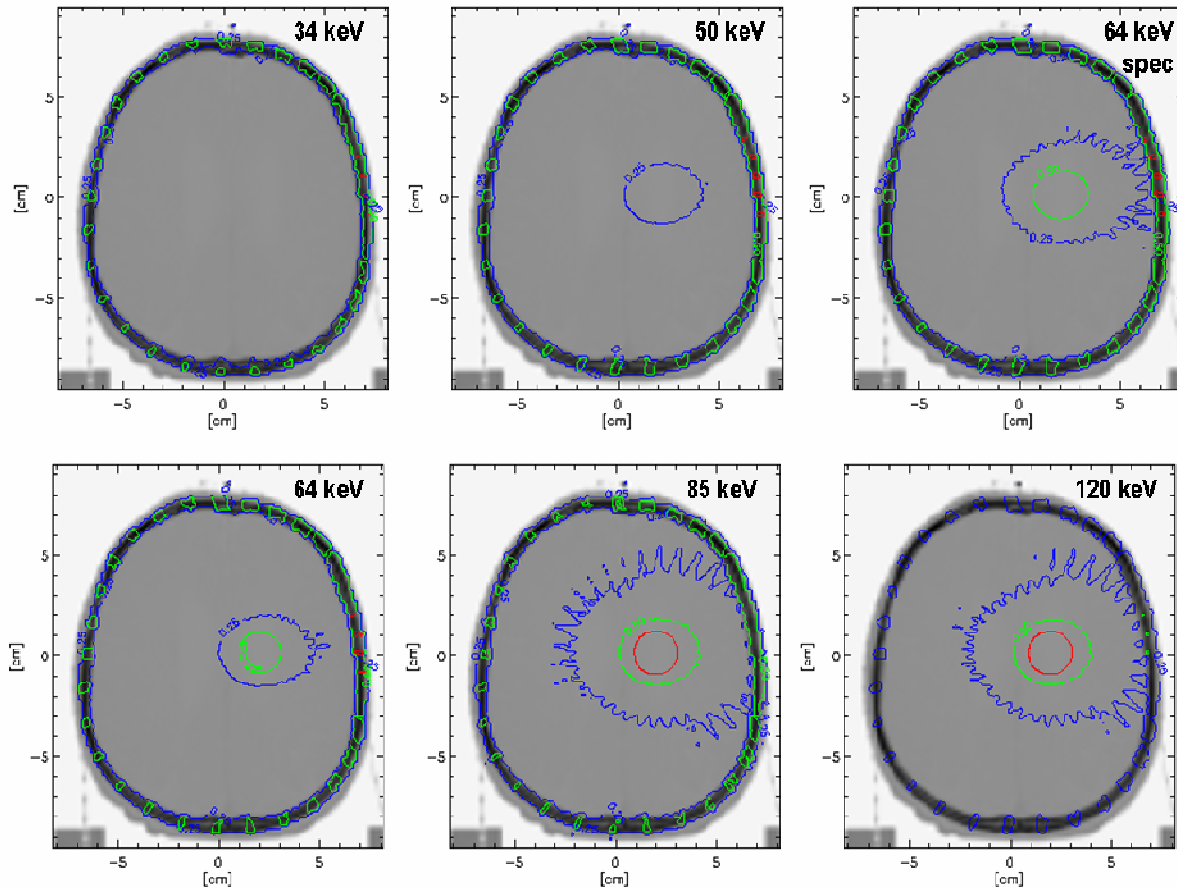


Figure V.10 Isodoses pour une irradiation du volume cible (sans iode) pour différentes énergies. Les isodoses représentées sont respectivement les fractions de la dose maximale pour chaque carte de dose : 25% (bleu), 50% (vert) et 90% (rouge).

Comme le laisse deviner la Figure V.10, le tracé de profils de dose passant par le centre de la tumeur indique que les tissus environnant reçoivent relativement plus de dose lorsque l'énergie du faisceau augmente (Figure V.12). Cela correspond essentiellement à une augmentation de la part du rayonnement diffusé dans le dépôt de dose total. Lorsque la cible est chargée en iode, le pic de dose (Figure V.12b) est plus prononcé aux énergies les plus basses (50 et 64 keV), là où l'effet photoélectrique est encore un processus d'interaction relativement important (cf. Figure V.7). Au-delà, le rayonnement pénètre mieux mais il est aussi responsable d'un dépôt de dose accru dans le cerveau sain. La distribution de dose aura d'autant plus tendance à s'élargir au niveau de la croisée des faisceaux que le nombre d'interactions Compton augmente avec l'énergie des photons.

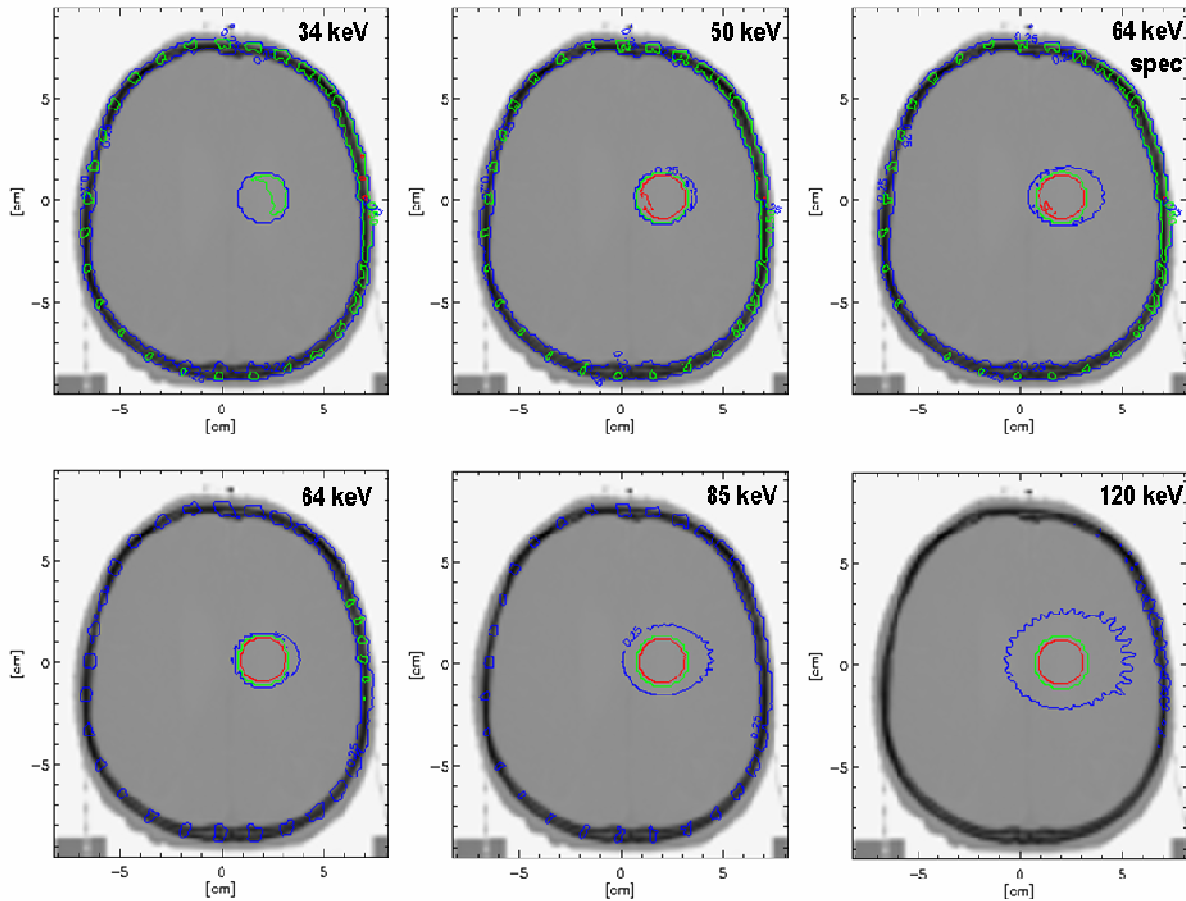


Figure V.11 Isodoses pour une irradiation du volume cible contenant une solution à 10g/ml d'iode pour différentes énergies. Les isodoses représentées sont respectivement les fractions de la dose maximale pour chaque carte de dose : 25% (bleu), 50% (vert) et 90% (rouge).

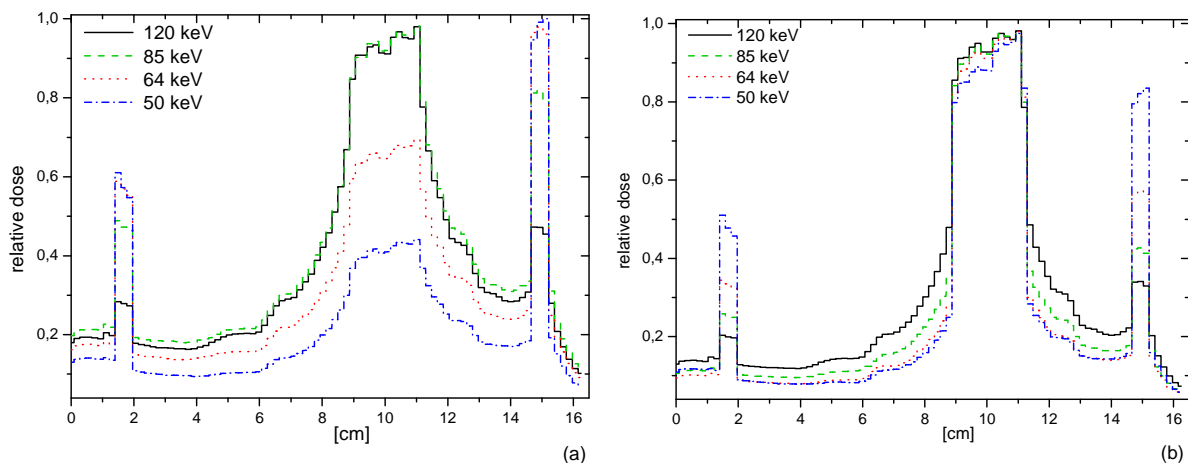


Figure V.12 Profils de dose passant à travers la zone cible pour (a) différentes énergies en l'absence d'iode et (b) avec 10 mg/ml d'iode dans la zone cible. La dose est normalisée à la valeur de la dose maximale pour chaque distribution de dose.

Dans tous les cas, y compris pour une concentration élevée d'iode dans la tumeur, le faisceau de 34 keV est incapable d'atteindre la cible de manière efficace (Figure V.13). Lorsque le volume cible ne contient pas d'iode, le tracé des histogrammes dose volume (HDV) pour le PTV révèle qu'une

augmentation de l'énergie du faisceau permet d'améliorer le recouvrement du PTV (Figure V.14 gauche) bien que celui-ci semble plus hétérogène. L'ajout d'iode dans le PTV ne modifie pas significativement la forme de l'HDV obtenue à 85 et 120 keV sans iode. De plus, les HDV pour les énergies plus basses (sauf 34 keV) sont ramenés au niveau de ceux des plus hautes énergies, à travers la forte absorption de l'iode. Les HDV de la Figure V.14 (droite) sont assez semblables, ce qui indique que quelle que soit l'énergie, l'iode n'induit pas d'hétérogénéité supplémentaire dans la répartition de dose au niveau du PTV. Pour les plus hautes énergies, 85 et 120 keV, on peut tout de même attendre une dose moyenne légèrement plus élevée dans le volume relativement aux autres énergies.

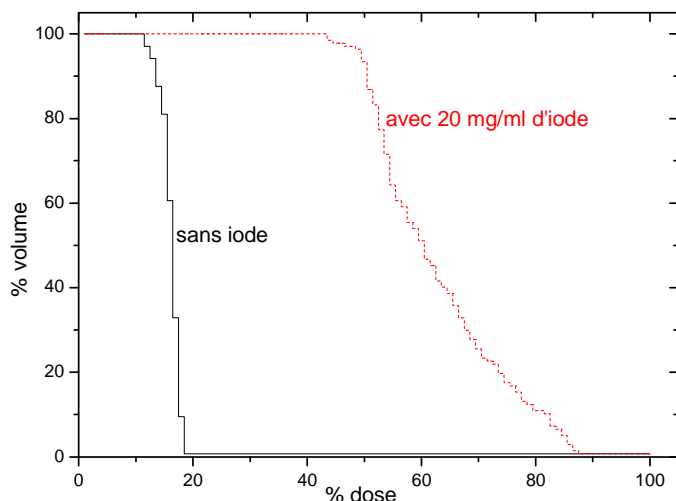


Figure V.13 Histogramme dose volume du PTV pour un faisceau de 34 keV lorsque la tumeur ne contient pas d'iode (ligne pleine) et lorsque la tumeur contient en moyenne 20 mg/ml d'iode (ligne brisée).

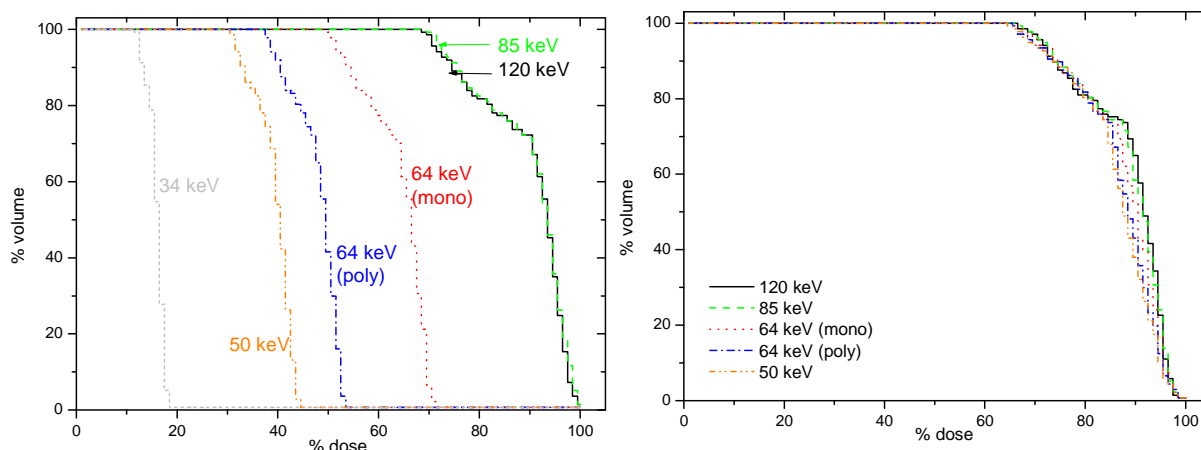


Figure V.14 Histogrammes dose volume de la zone cible en l'absence d'agent de contraste (à gauche) et en présence de 10 mg/ml d'iode dans le PTV (à droite) pour différentes énergies. Rayonnement monochromatique d'énergie : 34, 50, 64, 85 et 120 keV, et spectre polychromatique d'énergie moyenne 64 keV (en bleu).

V.2.3 Capture du rayonnement par l'iode : efficacité balistique

Nous avons essayé de quantifier l'efficacité balistique de l'irradiation en SSR afin de définir les conditions optimales pour la configuration géométrique considérée.

La dose moyenne enregistrée respectivement, dans la tumeur, dans le crâne et dans les tissus mous (cerveau et peau) a été calculée pour plusieurs énergies, avec un débit de dose à l'eau constant en entrée de 16,66 mGy/s et une durée de tour de 60 s (soit 1 Gy en entrée). Les différentes valeurs de dose ainsi calculées sont reportées dans le Tableau V.1 et représentées sur la Figure V.15. Alors que la dose moyenne aux tissus mous est relativement constante au-delà de 64 keV, la dose reçue par le crâne décroît avec l'énergie, le coefficient d'absorption massique en énergie de l'os diminuant. En l'absence d'iode dans le volume cible, la dose moyenne absorbée par la tumeur augmente continûment avec l'énergie. De manière remarquable, si la zone cible contient 10 mg/ml d'iode, la dose moyenne absorbée par la tumeur présente un maximum à 64 keV. Pour la géométrie considérée, c'est autour de cette énergie que le compromis entre un faisceau pénétrant et l'absorption photoélectrique des atomes d'iode est atteint au mieux.

Tableau V.1 Doses moyennes (déviations standard) calculées avec un débit de dose à l'entrée de 16,66 mGy/s et une durée de tour de 60 s (soit 1 Gy en entrée). Voxels tumeur (N=274), voxels tissus (N=9712), voxels os crânien (N=1647).

énergie [keV]	dose moyenne dans la tumeur [Gy]		dose moyenne dans les tissus mous [Gy]		dose moyenne dans l'os crânien [Gy]	
	pas d'iode	10 mg/ml iode	pas d'iode	10 mg/ml iode	pas d'iode	10 mg/ml iode
34	0,070 (0,007)	0,198 (0,026)	0,026 (0,010)	0,025 (0,010)	0,185 (0,070)	0,185 (0,068)
50	0,193 (0,017)	0,500 (0,046)	0,056 (0,021)	0,055 (0,021)	0,235 (0,075)	0,234 (0,072)
64	0,247 (0,023)	0,593 (0,054)	0,067 (0,027)	0,066 (0,027)	0,195 (0,059)	0,194 (0,039)
85	0,289 (0,027)	0,549 (0,050)	0,073 (0,031)	0,073 (0,031)	0,136 (0,040)	0,136 (0,039)
120	0,316 (0,030)	0,442 (0,041)	0,075 (0,034)	0,075 (0,034)	0,086 (0,025)	0,086 (0,025)

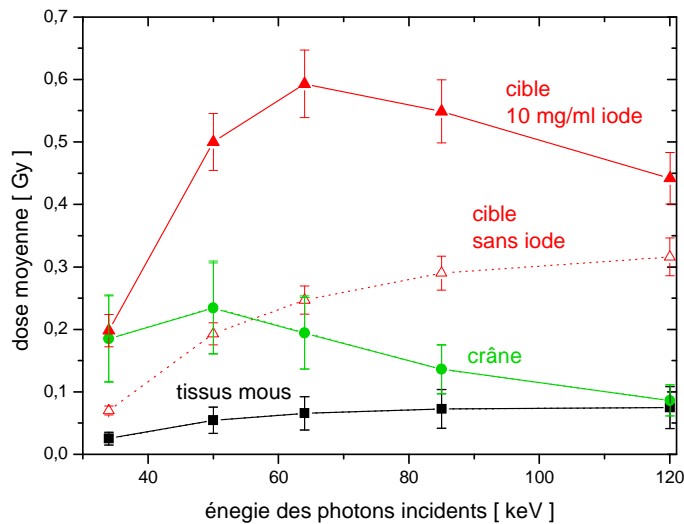


Figure V.15 Doses moyennes calculées avec un débit de dose à l'entrée de 16,66 mGy/s et une durée de tour de 60 s (soit 1 Gy en entrée) pour les tissus mous (carrés), le crâne (cercles) et le volume cible équivalent eau (triangles vides) ou chargé avec 10 mg/ml d'iode (triangles pleins). Remarque : la présence d'iode ne modifie pas significativement la dose délivrée aux tissus et à l'os, les deux tracés sont superposés. Les lignes sont dessinées pour guider le regard.

V.2.3.1 Evaluation de la protection des tissus environnants

Le terme de rapport de dose (R pour ratio) est introduit ici afin de quantifier l'efficacité de l'irradiation. Le ratio R est défini comme étant le rapport de la dose déposée dans le volume cible

(tumeur) sur la dose déposée dans un tissu d'intérêt (tissus mous ou os par exemple). Une valeur du ratio élevée signifie que la zone cible reçoit une dose relativement plus élevée que les tissus considérés.

Le ratio « tumeur - autres tissus » $R_{\text{Tumeur_Autres_tissus}}$ a été calculé en rapportant la dose déposée dans la cible à la dose déposée dans les voxels de tissus sains (os, cuir chevelu et cerveau). Le tracé de ce ratio (Figure V.16), indique que l'irradiation en l'absence d'iode dans la tumeur a une efficacité qui croît linéairement avec l'énergie. Par contre, lorsque la cible contient une solution d'iode à 10 mg/ml l'efficacité ainsi calculée arrive à un palier au-delà de 85 keV. En effet, la teneur en iode dans la cible n'est plus suffisante pour assurer des interactions efficaces par effet photoélectrique : une grande partie du rayonnement traverse ou bien subit des diffusions Compton.

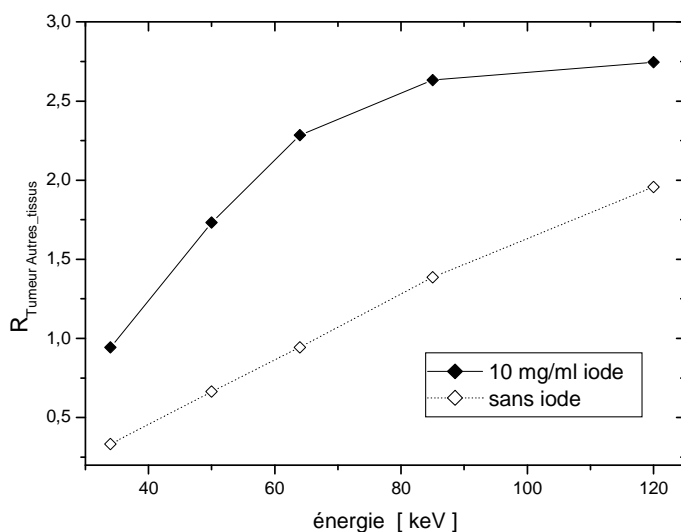


Figure V.16 Rapport de la dose déposée dans la zone cible sur la dose totale déposée dans les autres tissus (os, cuir chevelu et cerveau). Les lignes sont tracées pour guider le regard.

Tous les tissus n'ont pas le même degré de sensibilité aux rayonnements. Ainsi, l'étude du ratio de dose a été spécifiée aux tissus mous $R_{\text{Tumeur-Tissus}}$ (cerveau et cuir chevelu) et à l'os crânien $R_{\text{Tumeur-Os}}$. Les deux cas où le volume est chargé ou non en iode sont examinés (Tableau V.2 et Figure V.17).

Sans iode dans le volume cible, les deux rapports $R_{\text{Tumeur-Tissus}}$ et $R_{\text{Tumeur-Os}}$ augmentent avec l'énergie du faisceau. Les rayons X étant en effet moins atténués aux plus hautes énergies, ils peuvent atteindre plus efficacement une cible située en profondeur dans le cerveau.

Lorsque la tumeur est chargée en iode, le rapport $R_{\text{Tumeur-Tissus}}$ présente un optimum entre 50 et 64 keV. En effet, l'absorption photoélectrique due à l'iode est d'autant plus forte que l'énergie des photons est petite. Ceci contrebalance la meilleure pénétration des rayons X de plus haute énergie. Par ailleurs, le rapport $R_{\text{Tumeur-Os}}$ croît de manière monotone avec l'énergie des photons incidents. Comparativement au cas précédent, le rapport $R_{\text{Tumeur-Os}}$ a une valeur plus élevée car la dose déposée dans le PTV chargé en iode est également plus grande que celle déposée en l'absence d'iode. Ce ratio ($R_{\text{Tumeur-Os}}$) a aussi tendance à croître avec l'énergie.

Il peut être envisagé de combiner ces deux rapports spécifiques, en les pondérant afin d'obtenir une efficacité balistique de l'irradiation qui tienne compte des radiosensibilités des différents tissus environnants.

Tableau V.2 Rapports de dose « Tumeur – Tissus » et « Tumeur – Os » calculés pour un volume cible équivalent eau ou contenant une solution à 10 mg/ml d'iode.

énergie [keV]	Ratio $R_{\text{Tumeur-Tissus}}$		Ratio $R_{\text{Tumeur-Os}}$	
	sans iode	10 mg/ml iode	sans iode	10 mg/ml iode
34	2,70	7,90	0,38	1,07
50	3,45	9,17	0,82	2,13
64	3,71	9,03	1,27	3,05
85	3,96	7,56	2,13	4,05
120	4,21	5,91	3,67	5,14

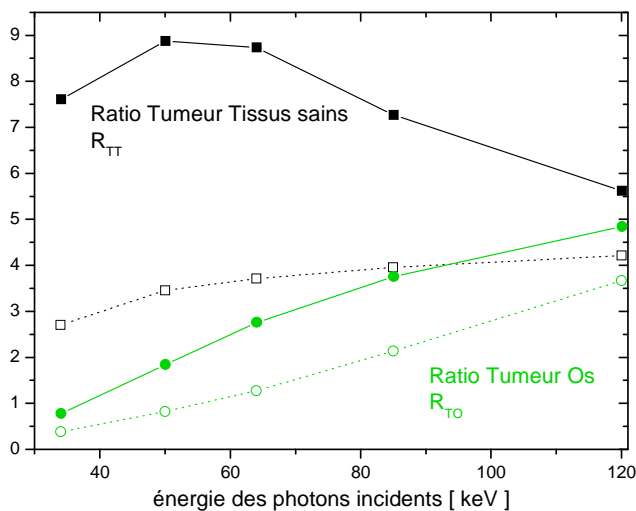


Figure V.17 Evaluation de l'efficacité balistique en utilisant les rapports de dose. Les rapports « Tumeur - Tissus (carrés) » et « Tumeur – Os » (cercles) sont tracés en fonction de l'énergie du faisceau et pour un PTV équivalent eau (symboles vides) ou bien rempli avec une solution à 10 mg/ml d'iode (symboles pleins). Les lignes sont tracées pour guider le regard.

V.2.3.2 Effet de la concentration en iode

A côté de l'énergie du rayonnement, le facteur principal de la qualité de la balistique en SSR est la teneur en iode dans le PTV. En faisant toujours l'hypothèse d'une répartition homogène de l'iode, des irradiations en SSR à 85 keV ont été simulées avec une concentration en iode croissante dans la tumeur. Le domaine de concentration en iode balayé va de 5 mg/ml (concentration accessible lors de protocoles d'imagerie), à 20 mg/ml (teneur accessible par des procédés particuliers d'injection cf. §V.2.5 p.128).

A énergie constante, la présence d'iode dans la tumeur a pour effet de resserrer les lignes isodose autour du volume cible, comme l'illustre l'exemple Figure V.18. Ce type d'irradiation permet d'atteindre des distributions de dose proches de celle que l'on obtiendrait (cf. Figure V.19) avec un faisceau haute énergie issu d'un accélérateur linéaire (ici faisceau de photons 6 MV du Siemens KD2) en considérant la même géométrie d'irradiation. L'irradiation à 6 MV prévient tout dépôt de dose excessif dans l'os mais produit une isodose 25% large autour du PTV. Dans les cas présentés,

une teneur homogène de 20 mg/ml d'iode dans le PTV assure une très bonne distribution de dose avec un faisceau de basse énergie (85 keV ici).

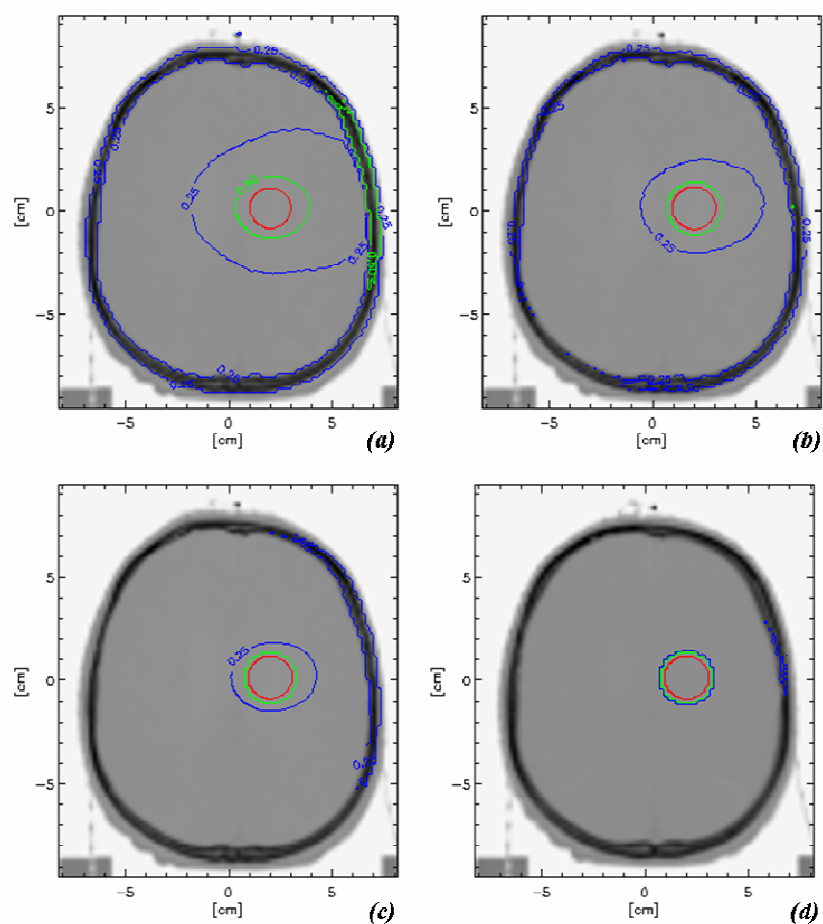


Figure V.18 Carte des isodoses pour une irradiation à 85 keV avec une concentration croissante d'iode dans le volume cible : a) pas d'iode, b) $[I]=5$ mg/ml, c) $[I]=10$ mg/ml, d) $[I]=20$ mg/ml. Les isodoses représentées sont respectivement les fractions de la dose maximale pour chaque carte de dose : 25% (bleu), 50% (vert) et 90% (rouge). Calculs réalisés avec une source continue, le tally F6 et une incertitude statistique inférieure 5% dans les voxels d'intérêt.

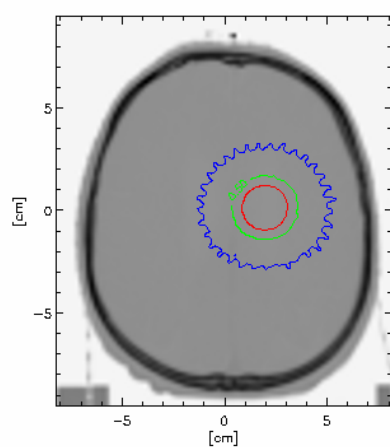


Figure V.19 Carte des isodoses pour une irradiation tomographique (cas hypothétique) par un faisceau polychromatique issu d'un accélérateur linéaire à 6 MV : rouge=90%, vert= 50%, bleu=25%. Le volume cible n'est pas chargé en iode.

V.2.4 Rayonnement à spectre large versus rayonnement monochromatique

Le tracé du rapport de dose $R_{\text{Tumeur-Tissus}}$ (Figure V.17) révèle qu'une bande en énergie relativement large (~ 10 keV) est susceptible de convenir à une irradiation efficace de la cible considérée si celle-ci contient de l'iode en quantité suffisante. Ainsi, un rayonnement purement monochromatique ne semble pas indispensable pour cette technique et on pourrait imaginer des sources de rayons X optimisées pour délivrer un rayonnement dans la gamme d'énergie 60-80 keV.

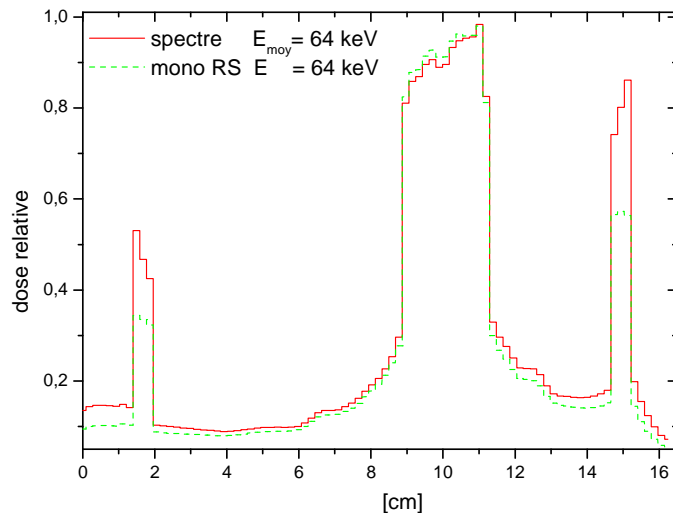


Figure V.20 Profil de dose dans la zone ciblée contenant 10 mg/ml d'iode. Le rayonnement monochromatique permet de réduire, la dose absorbée dans l'os et les tissus sains environnants par rapport à un rayonnement polychromatique.

Si l'on compare une *dose nominale* à délivrer dans la tumeur en utilisant un rayonnement monochromatique et une source conventionnelle, on constate que la quantité d'énergie absorbée dans l'os du crâne est fortement réduite (Figure V.20) avec le premier. En effet les composantes de plus basses énergies présentes dans le spectre du tube à RX ne contribuent pas efficacement à la dose délivrée à la tumeur et sont principalement absorbées à la traversée de l'os. De plus Mesa *et al.* [Mesa 1999] avaient relevé que la distribution de dose était moins homogène avec les concentrations d'iode croissantes, phénomène non identifié (au moins jusqu'à 20 mg/ml d'iode) en rayonnement monochromatique. La suppression du phénomène de durcissement du faisceau polychromatique se retrouve aussi au niveau du cerveau sain qui reçoit globalement moins de dose.

Pour réduire la dose déposée dans l'os en rayonnement polychromatique, Mesa *et al.* ont proposé une irradiation multi-arcs [Mesa 1999]. C'est-à-dire que la zone tumorale est visée sous différentes incidences. Comparée à une irradiation simple (1 arc, Figure V.21a), la configuration optimale proposée par les auteurs : de 3 arcs espacés de 20° , donne la distribution de dose présentée sur la Figure V.21b où elle est associée à une irradiation monochromatique de 64 keV avec un seul arc (Figure V.21c).

L'étude dosimétrique de Mesa *et al.* [Mesa 1999] ne montre pas la répartition volumique de la dose dans le PTV lorsque celui-ci est irradié par plusieurs arcs (seule la coupe centrale de leur géométrie a été étudiée). Une telle irradiation a été modélisée dans notre configuration avec un rayonnement

monochromatique de 85 keV. Alors que la dose à l'os est effectivement réduite, un tracé des isodoses sur les quatre coupes comprenant le volume cible (Figure V.22) révèle que l'homogénéité de la distribution de dose est détériorée sur la première et dernière coupe.

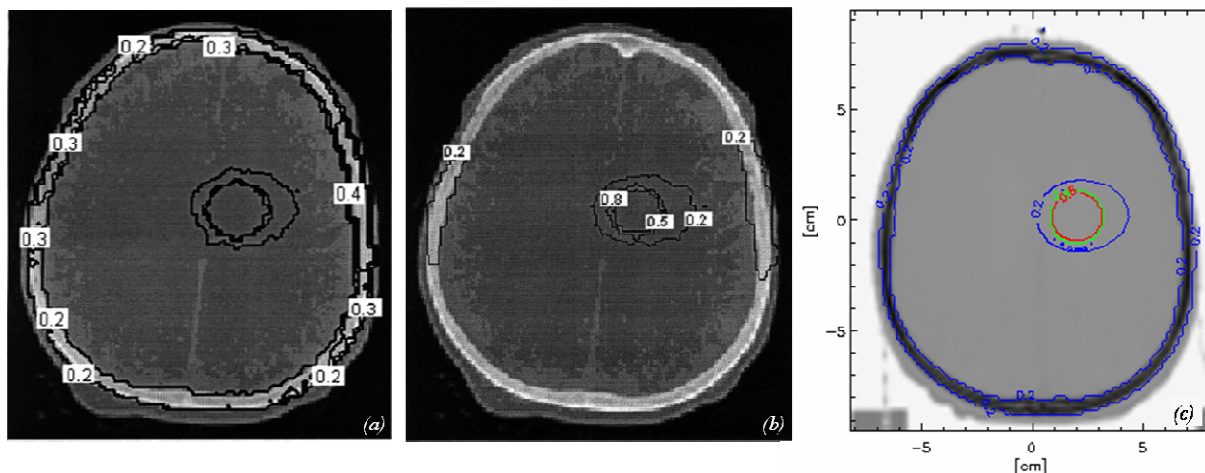


Figure V.21 Distributions des isodoses calculées pour un traitement avec 10 mg/ml d'iode dans une zone tumorale modélisée de 2 cm de diamètre (a) avec un scanner RX modifié et 1 arc [Mesa 1999], (b) même configuration mais 3 arcs espacés de 20° et (c) en SSR à 64 keV (1 arc, source continue).

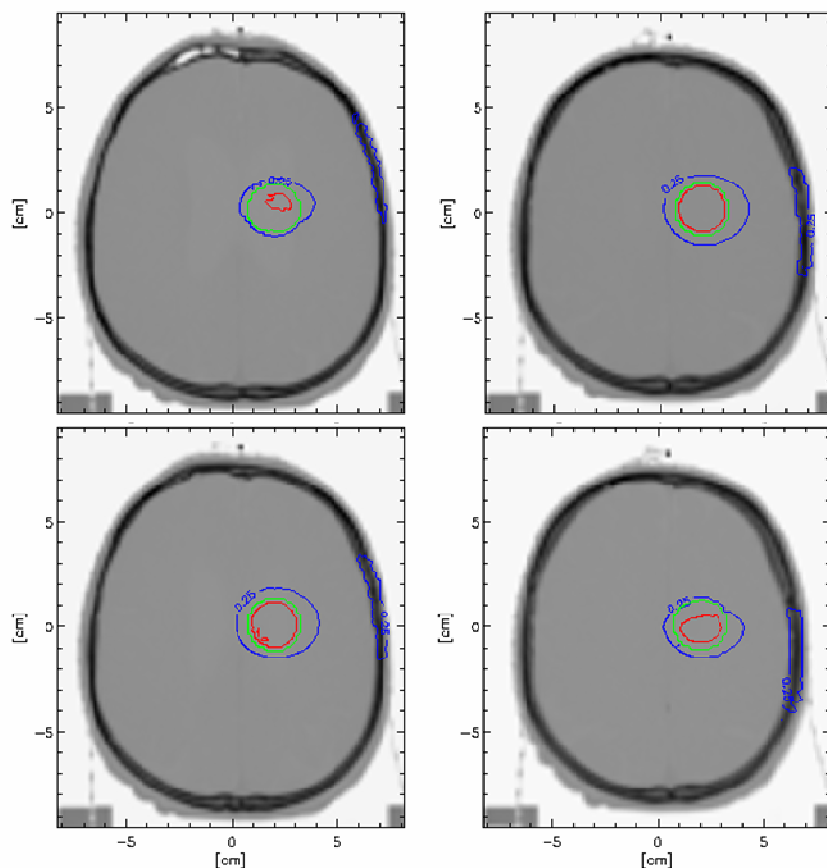


Figure V.22 Distributions des isodoses calculées pour un traitement avec 10 mg/ml d'iode dans en SSR à 85 keV pour 3 arcs espacés de 20° avec un faisceau de 2x2 cm² centré sur le volume cible (source continue modélisée). Ici les 4 coupes adjacentes de 0,5 cm d'épaisseur contenant le PTV sont représentées avec les isodoses représentant respectivement les fractions de la dose maximale pour chaque carte : 25% (bleu), 50% (vert) et 90% (rouge).

V.2.5 Discussion

Cette étude met en évidence la nécessité de la présence d'iode (ou autre élément lourd en quantité suffisante) dans la zone tumorale pour réaliser une irradiation en SSR. Afin d'atteindre les distributions de dose souhaitées, le facteur dominant va être la concentration en iode et la connaissance de sa répartition, forcément inhomogène, dans la tumeur. Des concentrations en iode pouvant atteindre 5 mg/ml ont été relevées dans des tumeurs cérébrales après injection intraveineuse [Santos Mello 1983; Norman 1997]. De telles concentrations ont été obtenues lors d'injections conventionnelles pour l'imagerie des tumeurs cérébrales, sans objectif d'accroître la teneur en iode dans la tumeur. Il est possible d'améliorer la prise d'agent de contraste dans une tumeur. Il a en effet été montré sur un modèle animal que des concentrations très élevées en iode, proche de 40 mg/ml, sont accessibles après injection par voie artérielle et utilisation conjointe d'un composé (mannitol) qui fragilise la barrière hémato-encéphalique (BHE) [Adam 2005a]. D'autres techniques, comme l'injection directe dans la tumeur, permettent d'atteindre des concentrations élevées de produit dans le cerveau avec une distribution améliorée par convection (*CED convection enhanced delivery*) [Nguyen 2003]. Les avantages d'une injection directe, outre l'évitement de la BHE, sont la réduction de risque de toxicité systémique et l'estimation possible de la répartition en iode en fonction du volume injecté. Cette technique présente l'inconvénient d'un geste invasif et la distribution en iode obtenue ne représente pas forcément le véritable volume tumoral. L'étude de la répartition et de l'optimisation en iode dans le cas de tumeurs cérébrales humaines pourrait faire l'objet d'un travail indépendant. Une étude sur l'optimisation de l'énergie mais surtout de la forme du faisceau devra être menée pour chaque patient individuellement.

Comme cette section a montré qu'un rayonnement strictement monochromatique n'était pas nécessaire, on peut envisager l'utilisation de sources de rayons X optimisées pour les énergies d'intérêt, à savoir au dessus de 60 keV environ et pour lesquelles les basses énergies seraient fortement réduites. Afin de traiter une tumeur dans un intervalle de temps raisonnable, ces sources devraient fournir un flux élevé de photons.

V.3 *Etude de cas envisageables dans le cadre d'un essai clinique et perspectives*

Une étude dosimétrique succincte a été menée dans le cadre d'évaluations pour la première phase des essais cliniques. Dans un premier temps, la faisabilité de la technique serait testée sur des petites tumeurs cérébrales (diamètre moyen inférieur à 3 cm). Deux estimations de dose sur petits PTV sont présentées d'après des données anatomiques fournies par le CHU de Grenoble¹⁹.

- Cas A : métastase de diamètre moyen 12 mm visible sur 3 coupes de 5 mm d'épaisseur. Un PTV a été défini de manière à couvrir la zone de prise de contraste avec 90% de la dose maximale souhaitée soit un volume de 2,65 cm³ (faisceau large de 1,5 cm sur 1,5 cm de haut).

¹⁹ Merci au Dr. Virginie Lefournier, service de neuro-radiologie du CHU de Grenoble.

■ Cas B : oligodendrogliome (récidive post-chirurgicale) de diamètre moyen 15 mm visible sur 4 coupes de 5 mm d'épaisseur. Un PTV a été défini de manière à couvrir la zone de prise de contraste avec 90% de la dose maximale souhaitée soit un volume irradié de 6,28 cm³ (faisceau large de 2 cm sur 2 cm de haut).

Dans les deux cas une simple irradiation en SSR à 80 keV a été modélisée avec le centre de rotation placé approximativement au centre du PTV non chargé en iode (Figure V.23). Compte tenu des résultats présentés dans la section précédente, il est évident que l'ajout d'iode, même en petite quantité (5 mg/ml) permettrait de réduire la dose aux tissus sains et surtout la dose déposée dans l'os pour le cas B. De plus, aucune optimisation dans le positionnement et la taille du faisceau n'a été recherchée. Le calcul d'optimisation des faisceaux sera à l'avenir indispensable mais sort du cadre de ce travail.

Il est fréquent en radiothérapie que de fortes doses soient délivrées dans l'os et notamment l'os crânien adulte. Dans la première phase d'essais cliniques, il est proposé de procéder à un complément d'irradiation sur des petites tumeurs. Pour un tel type de traitement (stéréotaxie) la référence à des radionécroses de l'os sont rares, le cerveau sain est beaucoup plus sensible [Voges 1996; Tokuuye 1998].

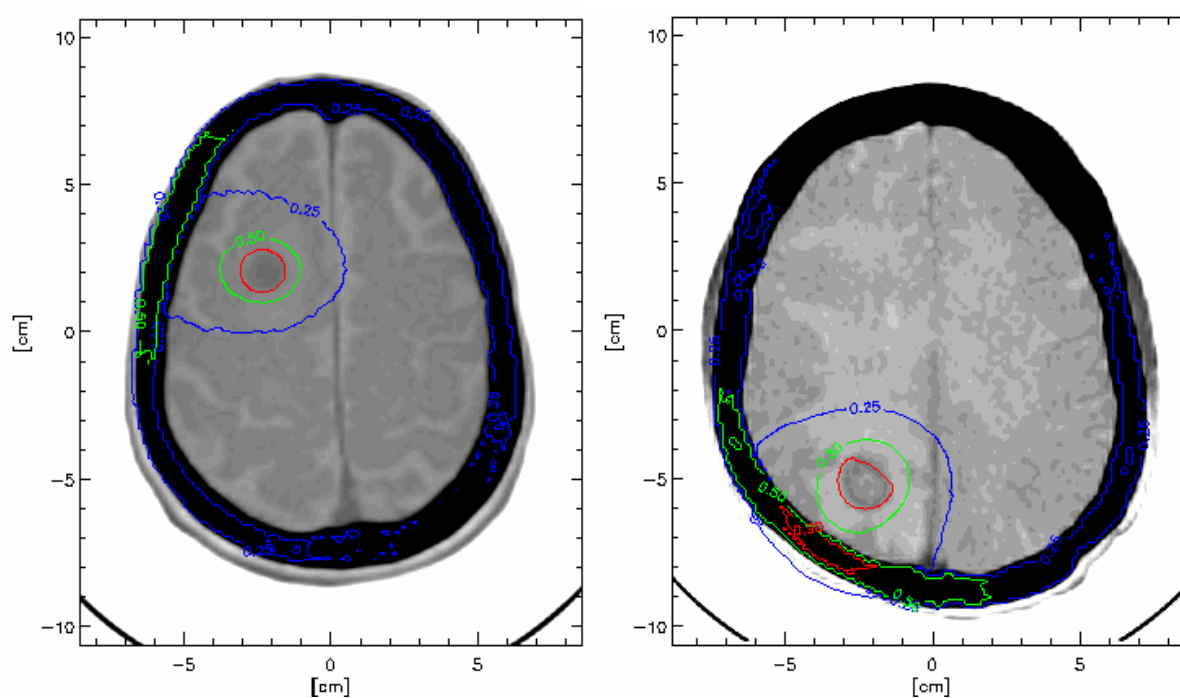


Figure V.23 Isodoses superposées à une coupe anatomique (avec prise de contraste) pour une irradiation en SSR à 80 keV sans iode dans le PTV pour le cas A à gauche (métastase) et le cas B à droite (oligodendrogliome). Les isodoses 25% (bleu), 50% (vert) et 90% (rouge) sont représentées.

La qualité de l'irradiation obtenue pour ces petits PTV se détériore très vite avec de gros volumes. Une étude dosimétrique sur la tomothérapie de petites tumeurs cérébrales [Yartsev 2005] évoque aussi ce problème même si le faisceau utilisé dans ce cas est composé de photons de haute énergie (plusieurs MeV). Pourtant, l'irradiation de plus gros volumes est inévitable dans le cadre du traitement des gliomes de haut grade dont le diamètre moyen est généralement supérieur à 3 cm.

Typiquement, une marge supplémentaire de 1,5 à 2 cm est ajoutée à ce type de volume tumoral (GTV) visualisé en IRM et encore 5 mm sont ajoutés pour former le PTV définitif afin de tenir compte des incertitudes de positionnement [Narayana 2006]. Il faudra envisager des stratégies d'irradiations plus complexes en jouant sur la largeur du faisceau mais aussi son intensité, et pourquoi pas même son énergie. Tous les paramètres devront être intégrés dans un processus d'optimisation qui fera partie d'un système de planification inverse de traitement.

Concernant la planification de la dose et l'irradiation lors d'un essai clinique de phase I avec injection d'iode par voie veineuse, la procédure pourrait se dérouler ainsi :

- Identification du volume tumoral par examens CT et/ou IRM réalisés à l'hôpital.
- Etude dosimétrique sur ces données anatomique avec l'outil *SSRdose*.
- Venue du patient à l'ESRF pour une séance d'imagerie avec le système de contention et injection d'iode.
- Quantification de la teneur en iode dans les tissus et calcul dosimétrique intégrant ces données. Choix des paramètres du faisceau.
- Dosimétrie du faisceau préparatoire à l'irradiation.
- Positionnement, injection d'iode et irradiation du patient (pendant une vingtaine de minutes). A la fin de la séance, la séquence d'irradiation pourrait être reproduite sur un fantôme contenant un volume de gel polymère. La distribution mesurée dans le gel serait ensuite comparée à la distribution calculée pour le fantôme.

V.4 Conclusion et discussion

L'outil de calcul basé sur un code Monte-Carlo a permis d'établir les conditions de faisabilité ainsi que les limites de la technique de SSR pour un cas réaliste. Il apparaît que le traitement de volumes inférieurs à 3 cm de diamètre est acceptable d'un point de vue balistique avec la géométrie simple d'irradiation en mode tomographie. Pour de plus gros volumes, des configurations d'irradiations plus complexes doivent être mises en œuvre. Dans tous les cas, la présence d'un élément lourd (agent de contraste iodé par exemple) est préférable pour concentrer les isodoses autour du volume cible. La quantité d'élément lourd dans le PTV est un facteur déterminant de la qualité de la balistique pour une irradiation en SSR.

La principale limitation d'utilisation des codes Monte-Carlo pour la dosimétrie a longtemps été le temps de calcul nécessaire à l'obtention d'une statistique de comptage convenable dans les volumes d'intérêt. Avec l'installation de MCNPX 2.6a sur un *cluster* de machines SUN 64 bits tournant sous LINUX, le temps de calcul associé à la dosimétrie « tête d'Homme » n'est plus prohibitif. Ne considérant que les coupes tomographiques où le PTV est visible (soit par exemple $177 \times 205 \times 15 = 544\,275$ voxels), pour une irradiation en SSR simple (sans le suivi des électrons), et le *tally* F6, 3 à 4 minutes suffisent pour obtenir une incertitude statistique inférieure à 5% au niveau de la croisée des faisceaux, à savoir le volume cible. Pour un tel calcul, l'incertitude dans les zones moins touchées par les rayons ne dépasse pas 20%, sauf voxels isolés. Cependant, dès 10 min de temps de calculs, seuls quelques voxels dépassent encore 10% d'incertitude. Il est envisagé d'installer la prochaine version du code MCNPX de manière à paralléliser les calculs. Le gain

attendu est proche de celui du nombre de CPUs disponibles, soit 40 au maximum pour le *cluster* actuellement disponible à l'ESRF.

L'exactitude des résultats n'est pas garantie par l'utilisation d'un code de calcul Monte-Carlo. Les configurations doivent être évidemment transcrites le plus fidèlement possible et les paramètres de calculs choisis consciencieusement. Malgré ces précautions, l'utilisateur n'est pas à l'abri d'un biais systématique du code. Pour cette raison, il est préférable, à côté de vérifications expérimentales, que les calculs particuliers à une configuration soient réalisés par au moins deux codes d'origine différente. Un travail dans ce sens est réalisé avec le code GEANT4 [Geant4, 2005] par une équipe du laboratoire du « contrôle non destructif par rayonnement ionisant » à Lyon. Il s'agit aussi pour ce groupe de travail de développer un code hybride combinant un calcul déterministe et Monte-Carlo. Les résultats complets de cette étude devraient être disponibles à la fin du mois de juillet 2006.

VI CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'équipe de recherche dans laquelle ce travail a été effectué, étudie et développe depuis 1999 la technique de radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron (SSR) pour le traitement des tumeurs cérébrales. Cette méthode consiste à incorporer un élément lourd dans une tumeur, puis à l'irradier avec un rayonnement monochromatique produit à l'ESRF. Des essais pré-cliniques en SSR ont donné des résultats encourageants qui ouvrent la voie vers des essais cliniques. La première phase d'un tel projet consisterait à démontrer la faisabilité de la méthode en terme de sécurité pour le patient (essais de phase I).

Parmi les différents développements nécessaires au démarrage d'essais cliniques, la connaissance et la mesure de la dose sont des éléments indispensables. Il s'agit de proposer, comme il est d'usage en milieu hospitalier, une dosimétrie optimisée pour chaque patient.

La configuration particulière d'une irradiation utilisant le rayonnement synchrotron nécessite le développement d'outils de calculs et de protocoles de vérification expérimentale de la dose. Le travail de thèse s'est articulé autour de ces deux axes afin de mettre en place des dispositifs dosimétriques pour la technique de radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron.

VI.1 Outils dosimétriques disponibles pour la SSR

VI.1.1 Outil de calcul de dose

Un outil de calcul de dose spécifique *SSRdose* a d'abord été développé à partir d'un code de calcul Monte-Carlo généraliste (MCNPX). Il s'agit d'une interface graphique reliant une géométrie voxélisée basée sur des données anatomiques au code de calcul lui-même (MCNPX).

Les calculs réalisés avec *SSRdose* ont permis d'établir les conditions de faisabilité ainsi que les limites de la technique de SSR. Les simulations d'irradiation en SSR sur un modèle de tumeur cérébrale chez l'Homme ont montré que la présence d'iode dans la zone tumorale était préférable pour atteindre une bonne distribution de dose lors d'une irradiation avec un rayonnement d'énergie supérieure à environ 60 keV et inférieure à 120 keV. Il apparaît aussi que le traitement de volumes intracrâniens inférieurs à 3 cm de diamètre est acceptable d'un point de vue balistique avec la géométrie simple d'irradiation en mode tomographie. Pour de plus gros volumes, des configurations d'irradiation plus complexes doivent être mises en œuvre.

Avec des paramètres de calcul particuliers et grâce à la parallélisation des calculs, la durée d'une simulation dosimétrique Monte-Carlo complète pour un cas de tumeur cérébrale humaine peut être inférieure à la minute. Cependant, les temps de calculs sont encore trop élevés pour intégrer ce type de modélisation au processus complet d'optimisation des faisceaux (planification inverse de traitement) qui nécessite de réitérer plusieurs fois le calcul Monte-Carlo.

La suite logique du travail sur le calcul de dose serait la mise en place d'un système de planification de traitement (*treatment planning system* TPS). Un système ayant des fonctionnalités et une interface analogues aux TPS commerciaux serait préférable. En effet, les médecins doivent pouvoir agir sur ce TPS selon leurs habitudes : contourage, visualisation des isodoses et des volumes, etc. De plus, un outil de fusionnage de données IRM et tomographiques gérant différents formats de données (DICOM et natif ESRF par exemple) semble indispensable et reste à développer.

Parmi les quelques TPS mis à disposition gracieusement, le logiciel GRATIS[®] développé par G.W. Sherouse est particulièrement intéressant [Sherouse 1991]. En effet, il est écrit dans un langage modulable (langage C) et il est structuré de telle manière que l'on peut remplacer l'outil de calcul de dose existant par un autre, le noyau de *SSRdose* en l'occurrence. Ce logiciel est déjà utilisé pour de multiples applications [DeNeve 1996; Derycke 1997; De Wagter 1998; Verellen 1999; De Gersem 2001a; De Gersem 2001b; Vergote 2003; Reynaert 2004; Tercier 2004]. Nous pourrions ainsi bénéficier de l'expérience de ces équipes de recherche, notamment au niveau des outils d'optimisation. Un dialogue a été initié en ce sens avec l'équipe de physique médicale de l'hôpital de Gand (Belgique). Au delà de l'application en SSR, un tel TPS pourrait être utilisable pour tout traitement de radiothérapie. Seules les approximations concernant la modélisation de la physique devraient être adaptées selon si les faisceaux utilisés sont de hautes (MeV) ou basses (keV) énergies.

Avec la puissance croissante des ordinateurs et le développement du domaine de la modélisation en dosimétrie, les fabricants de système de planification de traitement (TPS) commencent à intégrer des modules de calculs Monte-Carlo dans leurs logiciels. Le degré d'implémentation du calcul statistique est variable dans ces TPS mais le mot « Monte-Carlo » semble être un argument de vente alors que le gain en précision n'est pas toujours justifié. Les constructeurs de TPS ont recueilli le savoir faire d'équipes de recherche qui ont développé différents codes Monte-Carlo « rapides » depuis quelques années [Fippel 1999; Sempau 2000; Fippel 2003].

Par ailleurs, l'interface réalisée pour *SSRdose* pourrait aussi bénéficier des développements apportés à l'outil de calcul de dose CEDIPE. Le domaine d'applications de ce logiciel conçu à l'origine pour la dosimétrie interne, par l'IRSN (institut de radioprotection et de sûreté nucléaire), a été étendu à la médecine nucléaire en collaboration avec une équipe de l'INSERM [Chiavassa 2005b].

VI.1.2 Gel dosimétrique

Les gels radiosensibles sont actuellement les seuls dosimètres permettant une véritable cartographie tridimensionnelle de la dose. Les premiers essais de dosimétrie volumique réalisés avec le gel de Fricke ont montré que ce dosimètre ne convenait pas à notre application. En effet, la diffusion rapide des ions fer entraîne la perte de l'information de dose.

La technique de dosimétrie par gel polymère normoxique a ensuite été évaluée pour la vérification expérimentale de la dose calculée. Ces gels polymères ont l'avantage de relativement bien préserver l'intégrité spatiale des distributions de dose. Cette technique est largement utilisée par une communauté de physiciens médicaux qui étudient le comportement de ce type de gel tout en l'employant pour la vérification de plans de traitements complexes. Ainsi la technique est actuellement en plein développement.

Les expériences réalisées dans le cadre de cette thèse ont montré que les forts gradients de dose prévus par les calculs Monte-Carlo étaient spatialement bien conservés par le gel polymère. La méthode que nous avons mise en place ne permet pas pour l'instant d'atteindre le niveau d'incertitude requis en radiothérapie stéréotaxique (inférieur à 5%). Mais il a été montré dans la littérature, que ce procédé est potentiellement précis que ce soit par lecture RMN [Venning 2005b] ou tomодensitométrie [Hilts 2005]. L'optimisation des séquences d'IRM et/ou l'amélioration de l'acquisition tomographique (TQRS) ainsi que la conception des fantômes devraient nous permettre d'atteindre les spécifications requises en dosimétrie.

VI.2 Perspectives vers un protocole d'essais et un transfert clinique de la technique SSR

La mise en place d'essais cliniques de « phase I » est piloté par le service de radiothérapie du CHU de Grenoble. Du côté des implémentations techniques, un groupe de travail a été créé intégrant des membres de l'ESRF, de l'unité INSERM 647 et du CHU afin d'établir un cahier des charges et un calendrier prévisionnel pour les essais cliniques. Voici une liste non exhaustive des points principaux abordés :

- La définition d'un protocole de dosimétrie de référence.
- L'étude d'un système de contrôle temps réel de la dose délivrée avec possibilité de coupure rapide du faisceau. Un système de contrôle de dose existe déjà (il avait été développé pour le protocole d'essais cliniques en angiographie), mais il doit être amélioré.
- Un cadre de maintien stéréotaxique devra être étudié pour s'intégrer au système de positionnement du patient. Le centrage du PTV par rapport au faisceau devrait se faire à l'aide d'une acquisition tomодensitométrie et de repères anatomiques établis au préalable.

Ce travail de thèse a démontré qu'il est acceptable, d'un point de vue dosimétrique, d'irradier une zone se trouvant dans un cerveau humain avec un rayonnement X de basse énergie (inférieur à 100 keV). Si l'utilisation d'un rayonnement monochromatique trouve son intérêt dans la dose réduite à l'os par rapport à un tube conventionnel, elle ne semble en revanche pas indispensable à l'obtention d'une distribution de dose convenable au niveau de la cible. Ainsi, les développements de sources plus compactes que le synchrotron trouvent, à côté de l'imagerie, un autre champ potentiel d'application en radiothérapie. De telles sources devraient être capables de générer un rayonnement d'énergies comprises entre 60 et 90 keV (avec filtration des basses énergies) et émettant un flux suffisant pour assurer un temps de traitement raisonnable.

VII RÉFÉRENCES

- [Adam 2003a] **Adam J.F.**, *Tumeurs cérébrales et rayonnement synchrotron: développements méthodologiques en imagerie quantitative de la perfusion et en radiothérapie renforcée par effet photoélectrique*. Génie Biologique et Médical, Faculté de Médecine, Université Joseph Fourier, Grenoble, 2003a.
- [Adam 2003b] **Adam J.F., Elleaume H., Joubert A., Biston M.C., Charvet A.M., Balosso J., Le Bas J.F., and Esteve F.**, Synchrotron radiation therapy of malignant brain glioma loaded with an iodinated contrast agent: first trial on rats bearing F98 gliomas, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003b, **57**(5): p. 1413-26.
- [Adam 2005a] **Adam J.F., Biston M.C., Joubert A., Charvet A.M., Le Bas J.F., Esteve F., and Elleaume H.**, Enhanced delivery of iodine for synchrotron stereotactic radiotherapy by means of intracarotid injection and blood-brain barrier disruption: quantitative iodine biodistribution studies and associated dosimetry, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005a, **61**(4): p. 1173-82.
- [Adam 2005b] **Adam J.F., Nemoz C., Bravin A., Fiedler S., Bayat S., Monfraix S., Berruyer G., Charvet A.M., Le Bas J.F., Elleaume H., and Esteve F.**, High-resolution blood-brain barrier permeability and blood volume imaging using quantitative synchrotron radiation computed tomography: study on an F98 rat brain glioma, *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005b, **25**(2): p. 145-53.
- [Adam 2006] **Adam J.F., Joubert A., Biston M.C., Charvet A.M., Peoc'h M., Le Bas J.F., Balosso J., Esteve F., and Elleaume H.**, Prolonged survival of Fischer rats bearing F98 glioma after iodine-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, **64**(2): p. 603-11.
- [Adams 1977] **Adams F.H., Norman A., Mello R.S., and Bass D.**, Effect of radiation and contrast media on chromosomes. Preliminary report, *Radiology*, 1977, **124**(3): p. 823-6.
- [Audet 1997] **Audet C. and Schreiner L.J.**, Multiple-site fast exchange model for spin-lattice relaxation in the Fricke-gelatin dosimeter, *Med Phys*, 1997, **24**(2): p. 201-9.
- [Balcom 1995] **Balcom B.J., Lees T.J., Sharp A.R., Kulkarni N.S., and Wagner G.S.**, Diffusion in Fe(II/III) radiation dosimetry gels measured by magnetic resonance imaging, *Phys Med Biol*, 1995, **40**(10): p. 1665-76.
- [Baldock 2001] **Baldock C., Lepage M., Back S.A., Murry P.J., Jayasekera P.M., Porter D., and Kron T.**, Dose resolution in radiotherapy polymer gel dosimetry: effect of echo spacing in MRI pulse sequence, *Phys Med Biol*, 2001, **46**(2): p. 449-60.
- [Behin 2003] **Behin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A.F., and Delattre J.Y.**, Primary brain tumours in adults, *Lancet*, 2003, **361**(9354): p. 323-31.
- [Berger 1985] **Berger M.J. and Seltzer S.M.**, *ETRAN: Monte Carlo Code System for Electron and Photon Through Extended Media* (1985) SAND91-1634, Center for Radiation Research, National Bureau of Standards: Washington, D. C.

- [Berger 1998] **Berger M.J., Hubbell J.H., Seltzer S.M., Coursey J.S., and Zucker D.S.**, XCOM: Photon Cross Sections Database. 1998, National Institute of Standards and Technology, <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/Text/XCOM.html>
- [Berger 2000] **Berger M.J., Coursey J.S., and Zucker M.A.**, ESTAR, PSTAR, and ASTAR: Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions (version 1.2.2). (2000), National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD., <http://physics.nist.gov/Star>, last update: 2000
- [Bertrand 2005] **Bertrand B., Esteve F., Elleaume H., Nemoz C., Fiedler S., Bravin A., Berruyer G., Brochard T., Renier M., Machecourt J., Thomlinson W., and Le Bas J.F.**, Comparison of synchrotron radiation angiography with conventional angiography for the diagnosis of in-stent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty, *Eur Heart J*, 2005, **26**(13): p. 1284-91.
- [Biston 1999] **Biston M.C.**, *Le dosimètre de Fricke - Etalonnage et effet Auger*. Physique - Chimie, Faculté de Physique, Université Joseph Fourier, Grenoble, 1999.
- [Biston 2004a] **Biston M.C.**, *Radio-chimiothérapie par photoactivation synchrotron de drogues platinées anticancéreuses*. Génie Biologique et Médical, Faculté de Médecine, Université Joseph Fourier, Grenoble, 2004a.
- [Biston 2004b] **Biston M.C., Joubert A., Adam J.F., Elleaume H., Bohic S., Charvet A.M., Esteve F., Foray N., and Balosso J.**, Cure of Fisher rats bearing radioresistant F98 glioma treated with cis-platinum and irradiated with monochromatic synchrotron X-rays, *Cancer Res*, 2004b, **64**(7): p. 2317-23.
- [Boudou 2003] **Boudou C.**, *Mise en place de simulations Monte Carlo pour la dosimétrie en radiothérapie synchrotron*. Rapport de stage de fin d'études ingénieur, Ecole Nationale Supérieure de Physique de Grenoble et rapport de DEA de l'école doctorale de Physique de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, 2003, 32p.
- [Boudou 2004] **Boudou C., Biston M.C., Corde S., Adam J.F., Ferrero C., Esteve F., and Elleaume H.**, Synchrotron stereotactic radiotherapy: dosimetry by Fricke gel and Monte Carlo simulations, *Phys Med Biol*, 2004, **49**(22): p. 5135-44.
- [Boudou 2005] **Boudou C., Balosso J., Estève F., and Elleaume H.**, Monte Carlo dosimetry for synchrotron stereotactic radiotherapy of brain tumours, *Phys Med Biol*, 2005, **50**(20): p. 4841-51.
- [Briesmaster 2000] **Briesmaster J.F.**, *MCNP A general Monte Carlo N-Particle Transport Code* (2000), Los Alamos Laboratory: Los Alamos, New Mexico
- [Brindha 2004] **Brindha S., Venning A.J., Hill B., and Baldock C.**, Experimental study of attenuation properties of normoxic polymer gel dosimeters, *Phys Med Biol*, 2004, **49**(20): p. N353-61.
- [Chan 1995] **Chan M.F. and Ayyangar K.**, Verification of water equivalence of FeMRI gels using Monte Carlo simulation, *Med Phys*, 1995, **22**(4): p. 475-8.
- [Chiavassa 2005a] **Chiavassa S.**, *Développement d'un outil dosimétrique personnalisé pour la radioprotection en contamination interne et la radiothérapie vectorisée en médecine nucléaire*. Physique radiologique et médicale, Université Paul Sabatier, Toulouse, 2005a, 224p.

- [Chiavassa 2005b] **Chiavassa S., Bardies M., Guiraud-Vitoux F., Bruel D., Jourdain J.R., Franck D., and Aubineau-Laniece I.**, OEDIPE: a personalized dosimetric tool associating voxel-based models with MCNPX, *Cancer Biother Radiopharm*, 2005b, **20**(3): p. 325-32.
- [Condor 2005] **Condor**, Condor v6.6.11 (High Throughput Computing). 2005, University of Wisconsin, <http://www.cs.wisc.edu/condor/>
- [Corde 2002a] **Corde S.**, *Développement méthodologique de l'application d'agents pharmacologiques renforceurs de l'effet photoélectrique pour l'utilisation du rayonnement synchrotron en radiothérapie anti-cancéreuse*. Génie Biologique et Médical, Faculté de Médecine, Université Joseph Fourier, Grenoble, 2002a, 322p.
- [Corde 2002b] **Corde S., Biston M.C., Elleaume H., Esteve F., Charvet A.M., Joubert A., Ducros V., Bohic S., Simionovici A., Brochard T., Nemoz C., Renier M., Tropes I., Fiedler S., Bravin A., Thomlinson W., Le Bas J.F., and Balosso J.**, Lack of cell death enhancement after irradiation with monochromatic synchrotron X rays at the K-shell edge of platinum incorporated in living SQ20B human cells as cis-diamminedichloroplatinum (II), *Radiat Res*, 2002b, **158**(6): p. 763-70.
- [Corde 2003] **Corde S., Balosso J., Elleaume H., Renier M., Joubert A., Biston M.C., Adam J.F., Charvet A.M., Brochard T., Le Bas J.F., Esteve F., and Foray N.**, Synchrotron photoactivation of cisplatin elicits an extra number of DNA breaks that stimulate RAD51-mediated repair pathways, *Cancer Res*, 2003, **63**(12): p. 3221-7.
- [Corde 2004] **Corde S., Joubert A., Adam J.F., Charvet A.M., Le Bas J.F., Esteve F., Elleaume H., and Balosso J.**, Synchrotron radiation-based experimental determination of the optimal energy for cell radiotoxicity enhancement following photoelectric effect on stable iodinated compounds, *Br J Cancer*, 2004, **91**(3): p. 544-51.
- [Corde 2005] **Corde S., Adam J.F., Biston M.C., Joubert A., Charvet A.M., Esteve F., Le Bas J.F., Elleaume H., and Balosso J.**, Sensitivity variation of doped Fricke gel irradiated with monochromatic synchrotron x rays between 33.5 and 80 keV, *Radiat Prot Dosimetry*, 2005.
- [Cosgrove 2000] **Cosgrove V.P., Murphy P.S., McJury M., Adams E.J., Warrington A.P., Leach M.O., and Webb S.**, The reproducibility of polyacrylamide gel dosimetry applied to stereotactic conformal radiotherapy, *Phys Med Biol*, 2000, **45**(5): p. 1195-210.
- [Cullen 1997] **Cullen D.E., Hubbell J.H., and Kissell L.D.**, *EPDL97: The Evaluated Photon Data Library, '97 Version* (1997) UCRL-50400, Lawrence Livermore National Laboratory: Livermore, CA
- [De Deene 1998a] **De Deene Y., De Wagter C., Van Duyse B., Derycke S., De Neve W., and Achten E.**, Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer, *Radiother Oncol*, 1998a, **48**(3): p. 283-91.
- [De Deene 1998b] **De Deene Y., Van de Walle R., Achten E., and De Wagter C.**, Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry, *Signal Processing*, 1998b, **70**(2): p. 85-101.

- [De Deene 2000a] **De Deene Y., De Wagter C., De Neve W., and Achten E.**, Artefacts in multi-echo T_2 imaging for high-precision gel dosimetry: II. Analysis of B_1 -field inhomogeneity, *Physics in Medicine and Biology*, 2000a, **45**(7): p. 1825-1839.
- [De Deene 2000b] **De Deene Y., De Wagter C., De Neve W., and Achten E.**, Artefacts in multi-echo T_2 imaging for high-precision gel dosimetry: I. Analysis and compensation of eddy currents, *Physics in Medicine and Biology*, 2000b, **45**(7): p. 1807-1823.
- [De Deene 2000c] **De Deene Y., Hanselaer P., De Wagter C., Achten E., and De Neve W.**, An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter, *Phys Med Biol*, 2000c, **45**(4): p. 859-78.
- [De Deene 2001a] **De Deene Y. and De Wagter C.**, Artefacts in multi-echo T_2 imaging for high-precision gel dosimetry: III. Effects of temperature drift during scanning, *Physics in Medicine and Biology*, 2001a, **46**(10): p. 2697-2711.
- [De Deene 2001b] **De Deene Y., Reynaert N., and De Wagter C.**, On the accuracy of monomer/polymer gel dosimetry in the proximity of a high-dose-rate ^{192}Ir source, *Phys Med Biol*, 2001b, **46**(11): p. 2801-25.
- [De Deene 2002a] **De Deene Y. and Baldock C.**, Optimization of multiple spin-echo sequences for 3D polymer gel dosimetry, *Phys Med Biol*, 2002a, **47**(17): p. 3117-41.
- [De Deene 2002b] **De Deene Y., Hurley C., Venning A., Vergote K., Mather M., Healy B.J., and Baldock C.**, A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters, *Phys Med Biol*, 2002b, **47**(19): p. 3441-63.
- [De Deene 2002c] **De Deene Y., Venning A., Hurley C., Healy B.J., and Baldock C.**, Dose-response stability and integrity of the dose distribution of various polymer gel dosimeters, *Phys Med Biol*, 2002c, **47**(14): p. 2459-70.
- [De Deene 2004] **De Deene Y.** *Essential characteristics of polymer gel dosimeters*. Journal of Physics: Conference Series 3, pp.34-57 (2004), Third International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry, Ghent University, Gent, Belgium, 13–16 September 2004
- [De Deene 2006] **De Deene Y., Vergote K., Claeys C., and De Wagter C.**, The fundamental radiation properties of normoxic polymer gel dosimeters: a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels, *Phys Med Biol*, 2006, **51**(3): p. 653-73.
- [De Gersem 2001a] **De Gersem W., Claus F., De Wagter C., and De Neve W.**, An anatomy-based beam segmentation tool for intensity-modulated radiation therapy and its application to head-and-neck cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001a, **51**(3): p. 849-59.
- [De Gersem 2001b] **De Gersem W., Claus F., De Wagter C., Van Duyse B., and De Neve W.**, Leaf position optimization for step-and-shoot IMRT, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001b, **51**(5): p. 1371-88.
- [De Wagter 1998] **De Wagter C., Colle C.O., Fortan L.G., Van Duyse B.B., Van den Berge D.L., and De Neve W.J.**, 3D conformal intensity-modulated radiotherapy planning: interactive optimization by constrained matrix inversion, *Radiother Oncol*, 1998, **47**(1): p. 69-76.

- [DeMarco 1995] **DeMarco J.J., Solberg T.D., Wallace R.E., and Smathers J.B.**, A verification of the Monte Carlo code MCNP for thick target bremsstrahlung calculations, *Med Phys*, 1995, **22**(1): p. 11-6.
- [DeMarco 2002] **DeMarco J.J., Wallace R.E., and Boedeker K.**, An analysis of MCNP cross-sections and tally methods for low-energy photon emitters, *Phys Med Biol*, 2002, **47**(8): p. 1321-32.
- [DeNeve 1996] **DeNeve W., DeWagter C., DeJaeger K., Thienpont M., Colle C., Derycke S., and Schelfhout J.**, Planning and delivering high doses to targets surrounding the spinal cord at the lower neck and upper mediastinal levels: Static beam-segmentation technique executed with a multileaf collimator, *Radiotherapy and Oncology*, 1996, **40**(3): p. 271-279.
- [Derycke 1997] **Derycke S., VanDuyse B., DeGersem W., DeWagter C., and DeNeve W.**, Non-coplanar beam intensity modulation allows large dose escalation in stage III lung cancer, *Radiotherapy and Oncology*, 1997, **45**(3): p. 253-261.
- [Dilmanian 2006] **Dilmanian F.A., Zhong Z., Bacarian T., Benveniste H., Romanelli P., Wang R., Welwart J., Yuasa T., Rosen E.M., and Ansel D.J.**, Interlaced x-ray microplanar beams: A radiosurgery approach with clinical potential, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006.
- [Duthoy 2003] **Duthoy W., De Gersem W., Vergote K., Coghe M., Boterberg T., De Deene Y., De Wagter C., Van Belle S., and De Neve W.**, Whole abdominopelvic radiotherapy (WAPRT) using intensity-modulated arc therapy (IMAT): first clinical experience, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 2003, **57**(4): p. 1019-1032.
- [Duthoy 2004] **Duthoy W., De Gersem W., Vergote K., Boterberg T., Derie C., Smeets P., De Wagter C., and De Neve W.**, Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy (IMAT) for rectal cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **60**(3): p. 794-806.
- [Duzenli 1995] **Duzenli C. and Robinson D.**, Correcting for rf inhomogeneities in multiecho pulse sequence MRI dosimetry, *Med Phys*, 1995, **22**(10): p. 1645-50.
- [Eckhardt 1987] **Eckhardt**, Stan Ulam, John von Neumann, and the Monte Carlo Method, *Los Alamos Science*, 1987(Special Issue number 15): p. 131-37.
- [Elleaume 2002] **Elleaume H., Charvet A.M., Corde S., Esteve F., and Le Bas J.F.**, Performance of computed tomography for contrast agent concentration measurements with monochromatic x-ray beams: comparison of K-edge versus temporal subtraction, *Phys Med Biol*, 2002, **47**(18): p. 3369-85.
- [Evans 1955] **Evans R.D.**, *The atomic nucleus* (1955) Malabar, Fl, USA: Krieger publishing company. 972 p (chapitres 18 à 21 et 23 à 25).
- [Farajollahi 2000] **Farajollahi A.R., Bonnett D.E., Tattam D., and Green S.**, The potential use of polymer gel dosimetry in boron neutron capture therapy, *Phys Med Biol*, 2000, **45**(4): p. N9-14.
- [Fippel 1999] **Fippel M.**, Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm, *Med Phys*, 1999, **26**(8): p. 1466-75.

- [Fippel 2003] **Fippel M., Haryanto F., Dohm O., Nusslin F., and Kriesen S.**, A virtual photon energy fluence model for Monte Carlo dose calculation, *Med Phys*, 2003, **30**(3): p. 301-11.
- [Fong 2001] **Fong P.M., Keil D.C., Does M.D., and Gore J.C.**, Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere, *Phys Med Biol*, 2001, **46**(12): p. 3105-13.
- [Fuxman 2003] **Fuxman A.M., McAuley K.B., and Schreiner L.J.**, Modeling of free-radical crosslinking copolymerization of acrylamide and N,N'-methylenebis(acrylamide) for radiation dosimetry, *Macromolecular Theory and Simulations*, 2003, **12**(9): p. 647-662.
- [Fuxman 2005] **Fuxman A.M., McAuley K.B., and Schreiner L.J.**, Modelling of polyacrylamide gel dosimeters with spatially non-uniform radiation dose distributions, *Chemical Engineering Science*, 2005, **60**(5): p. 1277-1293.
- [Geant4, 2005] Geant4, (2005), <http://geant4.web.cern.ch/>, last update: December 2005
- [Gore 1984] **Gore J.C., Kang Y.S., and Schulz R.J.**, Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging, *Phys Med Biol*, 1984, **29**(10): p. 1189-97.
- [Gum 2002] **Gum F., Scherer J., Bogner L., Solleder M., Rhein B., and Bock M.**, Preliminary study on the use of an inhomogeneous anthropomorphic Fricke gel phantom and 3D magnetic resonance dosimetry for verification of IMRT treatment plans, *Phys Med Biol*, 2002, **47**(7): p. N67-77.
- [Halbleib 1992] **Halbleib J.A., Kensek R.P., Mehlhorn T.A., Valdez G.D., Seltzer S.M., and Berger M.J.**, *The Integrated TIGER Series of Coupled Electron/Photon Monte Carlo Transport Codes* (1992) SAND91-1634, Sandia National Laboratories: Sandia NM
- [Haraldsson 2000] **Haraldsson P., Back S.A., Magnusson P., and Olsson L.E.**, Dose response characteristics and basic dose distribution data for a polymerization-based dosimeter gel evaluated using MR, *Br J Radiol*, 2000, **73**(865): p. 58-65.
- [Harms 1998] **Harms W.B., Sr., Low D.A., Wong J.W., and Purdy J.A.**, A software tool for the quantitative evaluation of 3D dose calculation algorithms, *Med Phys*, 1998, **25**(10): p. 1830-6.
- [Harris 1996] **Harris P.J., Piercy A., and Baldock C.**, A method for determining the diffusion coefficient in Fe(II/III) radiation dosimetry gels using finite elements, *Phys Med Biol*, 1996, **41**(9): p. 1745-53.
- [Hazle 1991] **Hazle J.D., Hefner L., Nyerick C.E., Wilson L., and Boyer A.L.**, Dose-response characteristics of a ferrous-sulphate-doped gelatin system for determining radiation absorbed dose distributions by magnetic resonance imaging (Fe MRI), *Phys Med Biol*, 1991, **36**(8): p. 1117-25.
- [Hendricks 2005] **Hendricks J.S., McKinney G.W., Trelue H.R., Durkee J.W., Roberts T.L., Egdorf H.W., Finch J.P., Fensin M.L., James M.R., Pelowitz D.B., Waters L.S., Gallmeier F.X., and David J.-C.**, *MCNPX, version 2.6.a* (2005) report LA-UR-05-8225, Los Alamos Laboratory: Los Alamos, New Mexico
- [Hepworth 1999] **Hepworth S.J., Leach M.O., and Doran S.J.**, Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: (II) modeling oxygen diffusion, *Phys Med Biol*, 1999, **44**(8): p. 1875-84.

- [Herman 1989] **Herman G.T., Lewitt R.M., Odhner D., and Rowland S.W.**, *Snark: A programming system for image reconstruction from projections* (1989), Medical Imaging Processing Group, Department of Radiology: University of Pennsylvania
- [Herold 2000] **Herold D.M., Das I.J., Stobbe C.C., Iyer R.V., and Chapman J.D.**, Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, **76**(10): p. 1357-64.
- [Hill 2005] **Hill B., Venning A., and Baldock C.**, The dose response of normoxic polymer gel dosimeters measured using X-ray CT, *Br J Radiol*, 2005, **78**(931): p. 623-30.
- [Hilts 2000] **Hilts M., Audet C., Duzenli C., and Jirasek A.**, Polymer gel dosimetry using x-ray computed tomography: a feasibility study, *Phys Med Biol*, 2000, **45**(9): p. 2559-71.
- [Hilts 2004] **Hilts M., Jirasek A., and Duzenli C.**, Effects of gel composition on the radiation induced density change in PAG polymer gel dosimeters: a model and experimental investigations, *Phys Med Biol*, 2004, **49**(12): p. 2477-90.
- [Hilts 2005] **Hilts M., Jirasek A., and Duzenli C.**, Technical considerations for implementation of x-ray CT polymer gel dosimetry, *Phys Med Biol*, 2005, **50**(8): p. 1727-45.
- [Hornak 2004] **Hornak J.P.**, The Basics of MRI, (2004), <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>, last update: 2004
- [Hubbell 1997] **Hubbell J.H. and Seltzer S.M.**, Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients (version 1.03), (1997), <http://physics.nist.gov/xaamdi>, last update: July 5, 2001
- [Hurley 2003] **Hurley C., De Deene Y., Meder R., Pope J.M., and Baldock C.**, The effect of water molecular self-diffusion on quantitative high-resolution MRI polymer gel dosimetry, *Phys Med Biol*, 2003, **48**(18): p. 3043-58.
- [ICRU 1992] **ICRU**, *Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues* (1992) report 46, International Commission on Radiation Units and measurements
- [ICRU 1993] **ICRU**, *Quantities and Units in Radiation Protection Dosimetry* (1993) report 51, International Commission on Radiation Units and Measurements: Bethesda, MA
- [IDL 2002] **IDL**, Interactive Data Language 5.6. 2002, Research Systems,
- [Iwamoto 1987] **Iwamoto K.S., Cochran S.T., Winter J., Holburt E., Higashida R.T., and Norman A.**, Radiation dose enhancement therapy with iodine in rabbit VX-2 brain tumors, *Radiother Oncol*, 1987, **8**(2): p. 161-70.
- [Jiang 2006] **Jiang S.B., Sharp G.C., Neicu T., Berbeco R.I., Flampouri S., and Bortfeld T.**, On dose distribution comparison, *Physics in Medicine and Biology*, 2006, **51**(4): p. 759.
- [Jirasek 2006] **Jirasek A., Hilts M., Shaw C., and Baxter P.**, Investigation of tetrakis hydroxymethyl phosphonium chloride as an antioxidant for use in x-ray computed tomography polyacrylamide gel dosimetry, *Phys Med Biol*, 2006, **51**(7): p. 1891-906.

- [Joneja 2003] **Joneja O.P., Negreanu C., Stepanek J., and Chawl R.**, Comparison of Monte Carlo simulations of photon/electron dosimetry in microscale applications, *Australas Phys Eng Sci Med*, 2003, **26**(2): p. 63-9.
- [Joubert 2005] **Joubert A., Biston M.C., Boudou C., Ravanat J.L., Brochard T., Charvet A.M., Esteve F., Balosso J., and Foray N.**, Irradiation in presence of iodinated contrast agent results in radiosensitization of endothelial cells: Consequences for computed tomography therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, **62**(5): p. 1486-96.
- [Khoo 1999] **Khoo V.S., Oldham M., Adams E.J., Bedford J.L., Webb S., and Brada M.**, Comparison of intensity-modulated tomotherapy with stereotactically guided conformal radiotherapy for brain tumors, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 1999, **45**(2): p. 415-425.
- [Le Verre 2004] **Le Verre C.**, *Méthodes de recalage d'images par fonctions de similarité application au repositionnement de patients en radiothérapie*. Modèles et Instruments en Médecine et Biologie, Faculté de Médecine, Université Joseph Fourier, Grenoble, 2004.
- [Lepage 2001a] **Lepage M., Tofts P.S., Back S.A., Jayasekera P.M., and Baldock C.**, Simple methods for the correction of T2 maps of phantoms, *Magn Reson Med*, 2001a, **46**(6): p. 1123-9.
- [Lepage 2001b] **Lepage M., Whittaker A.K., Rintoul L., Back S.A., and Baldock C.**, Modelling of post-irradiation events in polymer gel dosimeters, *Phys Med Biol*, 2001b, **46**(11): p. 2827-39.
- [Lepage 2001c] **Lepage M., Whittaker A.K., Rintoul L., Back S.A., and Baldock C.**, The relationship between radiation-induced chemical processes and transverse relaxation times in polymer gel dosimeters, *Phys Med Biol*, 2001c, **46**(4): p. 1061-74.
- [Lepage 2001d] **Lepage M., Whittaker A.K., Rintoul L., and Baldock C.**, ¹³C-NMR, ¹H-NMR, and FT-Raman study of radiation-induced modifications in radiation dosimetry polymer gels, *Journal of Applied Polymer Science*, 2001d, **79**(9): p. 1572-1581.
- [Low 1998] **Low D.A., Harms W.B., Mutic S., and Purdy J.A.**, A technique for the quantitative evaluation of dose distributions, *Med Phys*, 1998, **25**(5): p. 656-61.
- [Low 1999] **Low D.A., Dempsey J.F., Venkatesan R., Mutic S., Markman J., Mark Haacke E., and Purdy J.A.**, Evaluation of polymer gels and MRI as a 3-D dosimeter for intensity-modulated radiation therapy, *Medical Physics*, 1999, **26**(8): p. 1542-51.
- [Low 2003] **Low D.A. and Dempsey J.F.**, Evaluation of the gamma dose distribution comparison method, *Med Phys*, 2003, **30**(9): p. 2455-64.
- [Ma 2001] **Ma C.M., Coffey C.W., DeWerd L.A., Liu C., Nath R., Seltzer S.M., and Seuntjens J.P.**, AAPM protocol for 40-300 kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology, *Med Phys*, 2001, **28**(6): p. 868-93.
- [Mackie 1993] **Mackie T.R., Holmes T., Swerdloff S., Reckwerdt P., Deasy J.O., Yang J., Paliwal B., and Kinsella T.**, Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy, *Med Phys*, 1993, **20**(6): p. 1709-19.

- [Maryanski 1993] **Maryanski M.J., Gore J.C., Kennan R.P., and Schulz R.J.**, NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D dosimetry by MRI, *Magn Reson Imaging*, 1993, **11**(2): p. 253-8.
- [Maryanski 1994] **Maryanski M.J., Schulz R.J., Ibbott G.S., Gatenby J.C., Xie J., Horton D., and Gore J.C.**, Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter, *Phys Med Biol*, 1994, **39**(9): p. 1437-55.
- [McJury 1999] **McJury M., Tapper P.D., Cosgrove V.P., Murphy P.S., Griffin S., Leach M.O., Webb S., and Oldham M.**, Experimental 3D dosimetry around a high-dose-rate clinical ¹⁹²Ir source using a polyacrylamide gel (PAG) dosimeter, *Phys Med Biol*, 1999, **44**(10): p. 2431-44.
- [Mesa 1999] **Mesa A.V., Norman A., Solberg T.D., Demarco J.J., and Smathers J.B.**, Dose distributions using kilovoltage x-rays and dose enhancement from iodine contrast agents, *Phys Med Biol*, 1999, **44**(8): p. 1955-68.
- [Metropolis 1949] **Metropolis N. and Ulam S.**, The Monte Carlo Method, *Journal of the American Statistical Association*, 1949, **44**(247): p. 335-341.
- [Mondat 2004] **Mondat M.**, Techniques spéciales et développement, (2004), http://www.phys.umontreal.ca/PLANS_DE_COURS/Hiver_20060412_MM.pdf, last update: hiver 2004
- [Narayana 2006] **Narayana A., Yamada J., Berry S., Shah P., Hunt M., Gutin P.H., and Leibel S.A.**, Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: Clinical and dosimetric results, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 2006, **64**(3): p. 892-897.
- [Nguyen 2003] **Nguyen T.T., Pannu Y.S., Sung C., Dedrick R.L., Walbridge S., Brechbiel M.W., Garmestani K., Beitzel M., Yordanov A.T., and Oldfield E.H.**, Convective distribution of macromolecules in the primate brain demonstrated using computerized tomography and magnetic resonance imaging, *J Neurosurg*, 2003, **98**(3): p. 584-90.
- [Norman 1997] **Norman A., Ingram M., Skillen R.G., Freshwater D.B., Iwamoto K.S., and Solberg T.**, X-ray phototherapy for canine brain masses., *Radiation Oncology Investigations*, 1997, **5**(1): p. 8-14.
- [Olberg 2000] **Olberg S., Skretting A., Bruland O., and Olsen D.R.**, Dose distribution measurements by MRI of a phantom containing lung tissue equivalent compartments made of ferrous sulphate gel, *Phys Med Biol*, 2000, **45**(10): p. 2761-70.
- [Oldham 1998] **Oldham M., Baustert I., Lord C., Smith T.A., McJury M., Warrington A.P., Leach M.O., and Webb S.**, An investigation into the dosimetry of a nine-field tomotherapy irradiation using BANG-gel dosimetry, *Phys Med Biol*, 1998, **43**(5): p. 1113-32.
- [Olsson 1989] **Olsson L.E., Petersson S., Ahlgren L., and Mattsson S.**, Ferrous sulphate gels for determination of absorbed dose distributions using MRI technique: basic studies, *Phys Med Biol*, 1989, **34**(1): p. 43-52.
- [Pelowitz 2005] **Pelowitz D.B.**, *MCNPXTM user's manual version 2.5.0* (2005) report LA-UR-05-2675, Los Alamos Laboratory: Los Alamos, New Mexico
- [Philippon 2004] **Philippon J.**, *Tumeurs cérébrales*. Masson ed (2004) Paris. 285 p.

- [Podgorsak 2005] **Podgorsak E.B.**, *A Handbook for Teachers and Students*. Review of Radiation Oncology Physics, ed. E.B. Podgorsak (2005) Vienna: International Atomic Energy Agency.
- [Podgorsak 1992] **Podgorsak M.B. and Schreiner L.J.**, Nuclear magnetic relaxation characterization of irradiated Fricke solution, *Medical Physics*, 1992, **19**(1): p. 87-95.
- [Rae 1996] **Rae W.I., Willemse C.A., Lotter M.G., Engelbrecht J.S., and Swarts J.C.**, Chelator effect on ion diffusion in ferrous-sulfate-doped gelatin gel dosimeters as analyzed by MRI, *Med Phys*, 1996, **23**(1): p. 15-23.
- [Reynaert 2002] **Reynaert N., Palmans H., Thierens H., and Jeraj R.**, Parameter dependence of the MCNP electron transport in determining dose distributions, *Med Phys*, 2002, **29**(10): p. 2446-54.
- [Reynaert 2004] **Reynaert N., Smedt B.D., Coghe M., Paelinck L., Duyse B.V., Gersem W.D., Wagter C.D., Neve W.D., and Thierens H.**, MCDE: a new Monte Carlo dose engine for IMRT, *Physics in Medicine and Biology*, 2004, **49**(14): p. N235.
- [Rose 1999] **Rose J.H., Norman A., Ingram M., Aoki C., Solberg T., and Mesa A.**, First radiotherapy of human metastatic brain tumors delivered by a computerized tomography scanner (CTRx), *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, **45**(5): p. 1127-32.
- [Rousseau 2006] **Rousseau J., Boudou C., Estève F., and Elleaume H.**, Distribution of an iodine based tracer into rat brain by convection enhanced delivery, monitored with monochromatic CT imaging, *in preparation*, 2006.
- [Sánchez del Río 1997] **Sánchez del Río M. and Dejus R.J.**, XOP: A Multiplatform Graphical User Interface for Synchrotron Radiation Spectral and Optics Calculations. 1997, SPIE proceedings, <http://www.esrf.fr/computing/scientific/xop>
- [Santos Mello 1983] **Santos Mello R., Callisen H., Winter J., Kagan A.R., and Norman A.**, Radiation dose enhancement in tumors with iodine, *Med Phys*, 1983, **10**(1): p. 75-8.
- [Saur 2005] **Saur S., Strickert T., Wasboe E., and Frengen J.**, Fricke gel as a tool for dose distribution verification: optimization and characterization, *Phys Med Biol*, 2005, **50**(22): p. 5251-61.
- [Schaart 2002] **Schaart D.R., Jansen J.T., Zoetelief J., and de Leege P.F.**, A comparison of MCNP4C electron transport with ITS 3.0 and experiment at incident energies between 100 keV and 20 MeV: influence of voxel size, substeps and energy indexing algorithm, *Phys Med Biol*, 2002, **47**(9): p. 1459-84.
- [Schreiner 2001] **Schreiner L.J.** *Fundamentals of Fricke gel dosimetry*. Queensland University of Technology (2001), 2nd International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry DOSGEL 2001, Brisbane, Australia,
- [Schreiner 2004] **Schreiner L.J.**, Review of Fricke gel dosimeters, *Journal of Physics: Conference Series*, 2004, **3**: p. 9.
- [Schulz 1990] **Schulz R.J., deGuzman A.F., Nguyen D.B., and Gore J.C.**, Dose-response curves for Fricke-infused agarose gels as obtained by nuclear magnetic resonance, *Phys Med Biol*, 1990, **35**(12): p. 1611-22.

- [Sempau 2000] **Sempau J., Wilderman S.J., and Bielajew A.F.**, DPM, a fast, accurate Monte Carlo code optimized for photon and electron radiotherapy treatment planning dose calculations, *Phys Med Biol*, 2000, **45**(8): p. 2263-91.
- [Sherouse 1991] **Sherouse G.W. and Chaney E.L.**, The portable virtual simulator, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, **21**(2): p. 475-82.
- [Solberg 1992a] **Solberg T.D., Iwamoto K.S., and Norman A.**, Calculation of radiation dose enhancement factors for dose enhancement therapy of brain tumours, *Phys Med Biol*, 1992a, **37**(2): p. 439-43.
- [Solberg 1992b] **Solberg T.D., Wallace R.E., Norman A., and Iwamoto K.S.** *Synchrotron radiation for dose enhancement therapy of brain tumors: Monte Carlo calculation*. Radiation Research Society p 55 (1992b), Abstracts of papers for the 40th Ann. Meeting of the Radiation Research Society,
- [Tercier 2004] **Tercier P.A., Aroua A., and Valley J.F.**, Optimisation in stereotactic radiosurgery of AVMs: I. Mathematical considerations, *Z Med Phys*, 2004, **14**(4): p. 213-21.
- [Tokuuye 1998] **Tokuuye K., Akine Y., Sumi M., Kagami Y., Ikeda H., Oyama H., Inou Y., Shibui S., and Nomura K.**, Reirradiation of brain and skull base tumors with fractionated stereotactic radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, **40**(5): p. 1151-5.
- [Trapp 2001] **Trapp J.V., Back S.A., Lepage M., Michael G., and Baldock C.**, An experimental study of the dose response of polymer gel dosimeters imaged with x-ray computed tomography, *Phys Med Biol*, 2001, **46**(11): p. 2939-51.
- [Trapp 2002] **Trapp J.V., Michael G., De Deene Y., and Baldock C.**, Attenuation of diagnostic energy photons by polymer gel dosimeters, *Phys Med Biol*, 2002, **47**(23): p. 4247-58.
- [Ulam 1947] **Ulam S.M. and Vonneumann J.**, On Combination of Stochastic and Deterministic Processes - Preliminary Report, *Bulletin of the American Mathematical Society*, 1947, **53**(11): p. 1120-1120.
- [Venning 2005a] **Venning A.J., Hill B., Brindha S., Healy B.J., and Baldock C.**, Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging, *Phys Med Biol*, 2005a, **50**(16): p. 3875-88.
- [Venning 2005b] **Venning A.J., Nitschke K.N., Keall P.J., and Baldock C.**, Radiological properties of normoxic polymer gel dosimeters, *Med Phys*, 2005b, **32**(4): p. 1047-53.
- [Verellen 1999] **Verellen D., Linthout N., Bel A., Soete G., Van den Berge D., D'Haens J., and Storme G.**, Assessment of the uncertainties in dose delivery of a commercial system for linac-based stereotactic radiosurgery, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1999, **44**(2): p. 421-433.
- [Vergote 2003] **Vergote K., De Deene Y., Claus F., De Gersem W., Van Duyse B., Paelinck L., Achten E., De Neve W., and De Wagter C.**, Application of monomer/polymer gel dosimetry to study the effects of tissue inhomogeneities on intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dose distributions, *Radiother Oncol*, 2003, **67**(1): p. 119-28.

- [Vergote 2004a] **Vergote K., De Deene Y., Duthoy W., De Gersem W., De Neve W., Achten E., and De Wagter C.**, Validation and application of polymer gel dosimetry for the dose verification of an intensity-modulated arc therapy (IMAT) treatment, *Phys Med Biol*, 2004a, **49**(2): p. 287-305.
- [Vergote 2004b] **Vergote K., De Deene Y., Vanden Bussche E., and De Wagter C.**, On the relation between the spatial dose integrity and the temporal instability of polymer gel dosimeters, *Phys Med Biol*, 2004b, **49**(19): p. 4507-22.
- [Vergote 2005] **Vergote K.**, *Development of polymer gel dosimetry for applications in intensity-modulated radiotherapy*. Department of Radiotherapy and Nuclear Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Gent, Belgium, 2005, 158 p.
- [Verhaegen 2005] **Verhaegen F. and Devic S.**, Sensitivity study for CT image use in Monte Carlo treatment planning, *Phys Med Biol*, 2005, **50**(5): p. 937-46.
- [Voges 1996] **Voges J., Treuer H., Sturm V., Buchner C., Lehrke R., Kocher M., Staar S., Kuchta J., and Muller R.P.**, Risk analysis of linear accelerator radiosurgery, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, **36**(5): p. 1055-63.
- [Yartsev 2005] **Yartsev S., Kron T., Cozzi L., Fogliata A., and Bauman G.**, Tomotherapy planning of small brain tumours, *Radiother Oncol*, 2005, **74**(1): p. 49-52.
- [Ye 2004] **Ye S.-J., Brezovich I.A., Pareek P., and Naqvi S.A.**, Benchmark of PENELOPE code for low-energy photon transport: dose comparisons with MCNP4 and EGS4, *Physics in Medicine and Biology*, 2004, **49**(3): p. 387.

VIII TABLE DES MATIÈRES

I	Introduction	1
II	Rappels et définitions	5
II.1	Contexte médical : radiothérapies stéréotaxiques	5
II.1.1	Irradiation stéréotaxique	5
II.1.2	Radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron SSR	7
II.1.2.1	Radiothérapie par renforcement du dépôt de dose	7
II.1.2.2	Radio-chimiothérapie et photoactivation	8
II.1.3	Radiothérapie par microfaisceaux	9
II.2	Interactions rayonnement matière	9
II.2.1	Notion de section efficace	9
II.2.2	Interactions photons matière	9
II.2.2.1	La diffusion cohérente : Thomson-Rayleigh	10
II.2.2.2	La diffusion incohérente : effet Compton	10
II.2.2.3	L'effet photoélectrique	13
II.2.2.4	Matérialisation : création de paire	14
II.2.2.5	Importance relative des différents effets	14
II.2.2.6	Atténuation d'un faisceau de photons	15
II.2.3	Interactions électron matière	16
II.2.3.1	Collision inélastique avec des électrons liés	17
II.2.3.2	Interaction avec un noyau	18
II.2.3.3	Cas du positron	19
II.2.3.4	Ralentissement des électrons dans la matière	19
II.2.3.4.1	Portée des électrons	19
II.2.3.4.2	Pouvoir d'arrêt	20
II.2.3.4.3	Transfert d'énergie linéique	21
II.2.4	Réorganisation du cortège électronique	21
II.2.4.1	La fluorescence	22
II.2.4.2	L'effet Auger	23
II.3	Grandeurs dosimétriques	23
II.3.1	Fluence et fluence énergétique	23
II.3.2	Kerma	24
II.3.3	Energie impartie et dose absorbée	25
II.4	Volumes définis par l'ICRU pour la radiothérapie	25
III	Matériels et Méthodes	27
III.1	Le rayonnement synchrotron et la ligne médicale de l'ESRF	27
III.1.1	Monochromateur	29
III.1.2	Ajustement du faisceau et système de positionnement	29
III.1.3	Irradiation en mode tomographie	30

III.2 MCNPX: code de calcul Monte-Carlo	31
III.2.1 Bibliothèques de données pour les photons et électrons	32
III.2.2 Physique modélisée par MCNPX	33
III.2.2.1 Transport et modèles physiques	33
III.2.2.2 Enregistrement, trace et poids des particules	33
III.2.2.3 Transport des photons	34
III.2.2.3.1 Diffusion incohérente (Compton)	35
III.2.2.3.2 Diffusion cohérente (Thomson - Rayleigh)	36
III.2.2.3.3 Effet photoélectrique	37
III.2.2.3.4 Effet de production de paire	38
III.2.2.3.5 Remarque sur la polarisation du rayonnement synchrotron	38
III.2.2.4 Transport des électrons	38
III.2.2.4.1 Etapes en énergie	39
III.2.2.4.2 Marche aléatoire condensée	40
III.2.2.4.3 Ionisations en couche K et transitions Auger	40
III.2.2.4.4 Chocs électron-électron (knock-on)	41
III.2.3 Les tallies : comptage des particules	41
III.2.3.1 Tally *F4 : flux moyenné dans une cellule	42
III.2.3.2 Tally F6 : énergie déposée moyenne dans une cellule	42
III.2.3.3 Tally *F8 : énergie impartie	43
III.2.4 Résumé des paramètres de calcul pour la dosimétrie	44
III.2.5 Historiques des versions et machines utilisées	44
III.3 Méthodes de mesures de la dose	45
III.3.1 Calibration du faisceau	45
III.3.1.1 Détecteur au germanium haute pureté	45
III.3.1.2 Chambres d'ionisation	48
III.3.1.2.1 Chambre étalonnée	48
III.3.1.2.2 Chambres non étalonnées, contrôle de dose	48
III.3.1.3 Film	49
III.3.1.4 Mesure de la dimension transverse du faisceau	49
III.3.1.5 Remarque	49
III.3.2 Gels dosimétriques	50
III.3.2.1 Gel de Fricke	50
III.3.2.1.1 Composition	51
III.3.2.1.2 Fabrication	52
III.3.2.1.3 Limites de la technique	53
III.3.2.2 Gel polymère	53
III.3.2.2.1 Composition du gel normoxique de polyacrylamide nPAG	54
III.3.2.2.2 Fabrication	56
III.3.2.2.3 Polymérisation	57
III.3.2.3 Calibration des gels	57
III.3.3 Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)	58
III.3.3.1 Notions sur la résonance magnétique nucléaire (RMN)	58
III.3.3.1.1 Mesure du T1 : séquence inversion récupération	62

III.3.3.1.2	Mesure du T2 : séquence écho de spin	63
III.3.3.2	Origine du contraste pour les gels de polyacrylamide	64
III.3.3.3	Machines et séquences	64
III.3.4	Tomographie quantitative en rayonnement synchrotron (TQRS)	65
IV	Développement de SSRdose, validation et évaluation des gels dosimétriques	67
IV.1	SSRdose : outil de calcul de dose basé sur MCNPX	67
IV.1.1	Segmentation des données anatomiques	68
IV.1.1.1	Principe	68
IV.1.1.2	Segmentation des tissus iodés	69
IV.1.2	Définition de la source de rayonnement	69
IV.1.3	Considérations sur l'enregistrement de l'énergie déposée	71
IV.1.4	Affichage des résultats	72
IV.1.5	Perspectives	72
IV.1.6	Comparaison des distributions de dose	73
IV.2	Validation de l'approche de calcul par une mesure de rendement en profondeur	74
IV.3	Evaluation du gel de Fricke	76
IV.3.1	Utilisation du gel de Fricke pour la dosimétrie en SSR	76
IV.3.2	Tentative d'amélioration du gel : remplacement de l'agarose par la gélatine	78
IV.3.2.1	Préparation des gels	78
IV.3.2.2	Paramètres d'irradiation et d'imagerie par RMN	79
IV.3.2.3	Résultats	79
IV.3.3	Discussion	81
IV.4	Evaluation du gel nPAG	82
IV.4.1	Mise en place du gel nPAG	82
IV.4.2	Etudes dans un fantôme anthropomorphique	85
IV.4.2.1	Fantôme anthropomorphique	85
IV.4.2.2	Paramètres de fabrication, irradiation et imagerie	86
IV.4.2.2.1	Fabrication	86
IV.4.2.2.2	Irradiations	86
IV.4.2.2.3	Imagerie RMN	87
IV.4.2.3	Résultats	87
IV.4.2.3.1	Zone de sensibilité	88
IV.4.2.3.2	Sensibilité	88
IV.4.2.3.3	Evaluation des deux méthodes de calibration	90
IV.4.2.3.4	Mesures 3D et comparaisons des distributions de dose	91
IV.4.2.4	Discussion et conclusion	94
IV.4.2.4.1	Résolution en dose et résolution spatiale	95
IV.4.2.4.2	Echauffement pendant l'imagerie par RMN	97

IV.4.3	Dopage du gel nPAG	97
IV.4.3.1	Etude de faisabilité	98
IV.4.3.2	Etude de la sensibilité en fonction de la concentration en iode	100
IV.4.3.3	Résolution spatiale	103
IV.4.3.4	Conclusion	104
IV.4.4	Perspective : lecture par TQRS	105
IV.4.4.1	Méthodes et résultats	105
IV.4.4.2	Vers la TQRS pour la lecture des gels nPAG	108
IV.4.5	Conclusion	109
V	Utilisation de SSRdose pour différents cas d'étude	111
V.1	Etude chez le rat traité par radiothérapie synchrotron	111
V.1.1	Injection intra-carotidienne d'iode avec mannitol	111
V.1.2	Injection par CED d'iode sans mannitol	113
V.1.3	Discussion	114
V.2	Etude chez l'Homme : recherche de configuration favorable en terme d'énergie du faisceau et de teneur en agent de contraste iodé	115
V.2.1	Géométrie et définition du faisceau	117
V.2.2	Analyse en énergie	118
V.2.3	Capture du rayonnement par l'iode : efficacité balistique	121
V.2.3.1	Evaluation de la protection des tissus environnants	122
V.2.3.2	Effet de la concentration en iode	124
V.2.4	Rayonnement à spectre large versus rayonnement monochromatique	126
V.2.5	Discussion	128
V.3	Etude de cas envisageables dans le cadre d'un essai clinique et perspectives	128
V.4	Conclusion et discussion	130
VI	Conclusion générale et perspectives	133
VI.1	Outils dosimétriques disponibles pour la SSR	133
VI.1.1	Outil de calcul de dose	133
VI.1.2	Gel dosimétrique	134
VI.2	Perspectives vers un protocole d'essais et un transfert clinique de la technique SSR	135
VII	Références	137
VIII	Table des matières	149
IX	Annexe: publications et communications	153

IX ANNEXE: PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Ce chapitre contient une liste des articles publiés et soumis ainsi qu'un recensement des principales communications orales et affichées. Les articles publiés (en premier auteur) sont ensuite attachés à ce document *in extenso*.

Articles de revues scientifique

Boudou C, Biston MC, Corde S, Adam JF, Ferrero C, Estève F, and Elleaume H, *Synchrotron stereotactic radiotherapy: dosimetry by Fricke gel and Monte Carlo simulations*, Phys Med Biol, 2004, 49(22): p. 5135-44.

Boudou C, Balosso J, Estève F, and Elleaume H, *Monte Carlo dosimetry for synchrotron stereotactic radiotherapy of brain tumours*, Phys Med Biol, 2005, 50(20): p. 4841-51.

Joubert A, Biston MC, Boudou C, Ravanat JL, Brochard T, Charvet AM, Esteve F, Balosso J and Foray N, *Irradiation in presence of iodinated contrast agent results in radiosensitization of endothelial cells: Consequences for computed tomography therapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(5) 1486-96

Actes de conférence

Boudou C, Biston MC, Adam JF, Joubert A, Corde S, Charvet AM, Estève F and Elleaume H. *Fricke dosimetry for synchrotron stereotactic radiotherapy*. Journal of Physics: Conference Series 3, pp.209-212 (2004), Third International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry, Ghent University, Gent, Belgium, 13–16 September 2004.

Boudou C, Biston MC, Corde S, Adam JF, Joubert A, Charvet AM, Nemoz C, Ferrero C, Esteve F and Elleaume H. 2005 *Dosimetry for synchrotron stereotactic radiotherapy: Fricke gel and Monte Carlo calculations* Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment **548** (1-2) 65-68 (2005), Workshop on Medical Applications of Synchrotron Radiation MASR 2004, Trieste (Italy), 23-25 September 2004.

Utilization of nPAG dosimeter for synchrotron radiotherapy: first results, C Boudou, I Troprès, L Lamalle, J Gastaldo, J Rousseau, AM Charvet, F Estève, H Elleaume. Journal of Physics: Conference Series (à paraître), Fourth International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry, Faculté de Médecine de Sherbrooke, Canada.

Preliminary study of a normoxic polyacrylamide gel doped with iodine, C Boudou, I Troprès, F Estève, H Elleaume. Journal of Physics: Conference Series (à paraître), Fourth International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry, Faculté de Médecine de Sherbrooke, Canada.

Principales communications orales (o) et affichées (p)

Simulations Monte Carlo pour la dosimétrie en radiothérapie utilisant le rayonnement synchrotron. Boudou C, Adam JF, Balosso J, Biston MC, Charvet AM, Estève F, Joubert A, Le Bas JF, Elleaume H. “Rencontres Jeunes Chercheurs 2003”, 1-5 décembre 2003, Aussois. (o, p)

Fricke Dosimetry for Synchrotron Stereotactic Radiotherapy. C Boudou, MC Biston, A. Joubert JF Adam, S Corde, AM Charvet, F Estève and H Elleaume. “Third International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry DOSGEL 2004”, 13-16 septembre 2004, Gent (Belgique). (o, p)

Synchrotron Stereotactic Radiotherapy: Dosimetry using Monte Carlo calculations and Fricke gel. C Boudou, MC Biston, JF Adam, A Joubert, S Corde, AM Charvet, F Estève and H Elleaume. “Medical Applications in Synchrotron Radiation MASR 2004”, 23-25 septembre 2004, Trieste (Italie). (p)

Utilisation de gels polymères radiosensibles lus en IRM et en tomодensitométrie par rayonnement synchrotron. C Boudou, J Rousseau, J Gastaldo, I Troprès, L Lamalle, AM Charvet, C Nemoz, C Ferrero, F Estève et H Elleaume. “Journées Sciences, Technologies et Imagerie pour la Médecine (JSTIM)”, 21-23 mars 2005 Nancy. (p)

Calculation of radiation dose for synchrotron stereotactic radiotherapy of brain tumors. C Boudou, C Ferrero, F Estève and H Elleaume. “The 11th Annual Meeting of MCNEG”, 7-8 April 2005, University of Birmingham (UK), IoP Computational Physics Group Travel Award. (o)

Utilization of nPAG dosimeter for synchrotron radiotherapy: first results, C Boudou, I Troprès, L Lamalle, J Gastaldo, J Rousseau, AM Charvet, F Estève, H Elleaume “Fourth International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry DOSGEL 2006”, 7-10 août 2006, Sherbrooke (Canada). (o, p)

Preliminary study of a normoxic polyacrylamide gel doped with iodine, C Boudou, I Troprès, F Estève, H Elleaume. “Fourth International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry DOSGEL 2006”, 7-10 août 2006, Sherbrooke (Canada). (o, p)

A dosimetric tool for synchrotron stereotactic radiotherapy, C Boudou, I Troprès, F Estève, H Elleaume. “First European Workshop on Monte Carlo Treatment Planning”, 22-25 octobre 2006, Gent, Belgique. (o)

Synchrotron stereotactic radiotherapy: dosimetry by Fricke gel and Monte Carlo simulations

Caroline Boudou¹, Marie-Claude Biston^{1,4}, Stéphanie Corde^{1,4},
Jean-François Adam^{1,4}, Claudio Ferrero², François Estève^{1,3}
and Hélène Elleaume¹

¹ INSERM-U647 “Rayonnement synchrotron et recherche médicale” and ID17 biomedical beamline of the European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble, France

² European Synchrotron Radiation Facility ESRF, Grenoble, France

³ Unité IRM, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Grenoble, France

E-mail: h.elleaume@esrf.fr

Received 15 June 2004, in final form 22 September 2004

Published 29 October 2004

Online at stacks.iop.org/PMB/49/5135

doi:10.1088/0031-9155/49/22/008

Abstract

Synchrotron stereotactic radiotherapy (SSR) consists in loading the tumour with a high atomic number element (Z), and exposing it to monochromatic x-rays from a synchrotron source (50–100 keV), in stereotactic conditions. The dose distribution results from both the stereotactic monochromatic x-ray irradiation and the presence of the high Z element. The purpose of this preliminary study was to evaluate the two-dimensional dose distribution resulting solely from the irradiation geometry, using Monte Carlo simulations and a Fricke gel dosimeter. The verification of a Monte Carlo-based dosimetry was first assessed by depth dose measurements in a water tank. We thereafter used a Fricke dosimeter to compare Monte Carlo simulations with dose measurements. The Fricke dosimeter is a solution containing ferrous ions which are oxidized to ferric ions under ionizing radiation, proportionally to the absorbed dose. A cylindrical phantom filled with Fricke gel was irradiated in stereotactic conditions over several slices with a continuous beam (beam section = $0.1 \times 1 \text{ cm}^2$). The phantom and calibration vessels were then imaged by nuclear magnetic resonance. The measured doses were fairly consistent with those predicted by Monte Carlo simulations. However, the measured maximum absolute dose was 10% underestimated regarding calculation. The loss of information in the higher region of dose is explained by the diffusion of ferric ions. Monte Carlo simulation is the most accurate tool for dosimetry including complex geometries made of heterogeneous materials. Although the technique requires improvements, gel dosimetry remains an essential tool

⁴ These authors contribute equally to this work.

for the experimental verification of dose distribution in SSR with millimetre precision.

(Some figures in this article are in colour only in the electronic version)

1. Introduction

In conventional radiotherapy, the dose delivered to the target is limited by the maximum allowable dose absorbed by surrounding healthy tissue. Based on previous studies (Callisen *et al* 1979, Santos Mello *et al* 1983), Norman *et al* (1991) suggested a clinical radiotherapy method which offers considerable potentialities. With this technique, the tumour is loaded with elements of high atomic number (Z), such as iodine, and irradiated in stereotactic conditions with x-rays from a modified scanner source (50–100 keV).

The dose distribution results from two effects: the irradiation geometry and the presence of the high Z element. The irradiation is performed, with monochromatic x-rays, over 360° , the tumour being at the centre of rotation. In addition, the beam is restricted to the tumour dimension leading to a peak dose at the target location. Secondly at these energies, the heavy element artificially increases the tumour cross section, resulting in substantial photoelectric interactions. Among the interaction products, photoelectrons and Auger electrons exhibit a high linear energy transfer and produce a localized dose enhancement (Solberg *et al* 1992a).

X-ray beams available from synchrotron sources are ideal for this new radiotherapy treatment, since a monochromatic photon beam can be tuned at the optimum energy, which simultaneously accounts for attenuation and energy released (Solberg *et al* 1992b). This method is under investigation at the European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) for the treatment of brain tumours using monochromatic x-rays and high Z elements (Adam *et al* 2003, Biston *et al* 2004).

Conventional treatment planning systems are not suitable for this new treatment since the beam energy, the irradiation geometry and the potential presence of high Z elements differ from conventional systems. SSR requires, therefore, the development of new procedures for dose distribution prediction and its experimental verification.

Monte Carlo (MC) calculations offer the potential of predicting the dose in complicated geometries, since cumulative doses are computed using track histories of each incident photon interacting with the medium. MC dosimetry takes into account the radiation spectrum and the flux distribution throughout the radiation beam. The beam model is then applied to the computed tomography (CT) dataset of the patient and used to calculate the dose by propagating the 'virtual beam' through the patient model. Although the computational time associated with MC dosimetry precludes its use in a clinical setting, it is a very accurate and sensitive method. For this work, the Monte Carlo calculations were performed using the MCNP4C electron/photon/neutron transport code developed at the Los Alamos National Laboratory (Briesmaster 2000).

The ideal dosimeter should have a very high spatial resolution in three dimensions, with a response that is independent of energy and dose rate. Furthermore, it should be able to integrate the dose over time. Radiosensitive gels have been largely applied to radiotherapy dosimetry (De Deene *et al* 1998, De Deene 2002, Gum *et al* 2002, Balog *et al* 2003, Vergote *et al* 2004) and over a wide range of radiations from low energy x-rays (Kron *et al* 1993, Watanabe *et al* 1995) to neutrons (Gambarini *et al* 2000) and charged particles (Di Capua *et al* 1997, Trapp *et al* 2004). In this study, the Fricke chemical dosimeter

(Gore *et al* 1984) was employed. This dosimeter is easy to prepare without special precautions, and it is tissue equivalent over a very large photon energy range (Kron *et al* 1993, Chan and Ayyangar 1995, Keall and Baldock 1999). Dose distributions are typically measured in these gels with a nuclear magnetic resonance (NMR) scanner, where use is made of the radiation-induced changes in spin relaxation rates. An alternative polymerization-based detector system with certain advantages, such as non-diffusion of radiation products, has also been proposed (Maryanski *et al* 1993, Fong *et al* 2001, De Deene 2002). However, the ferrous gels were chosen in this study because they are not toxic, unlike polymer systems.

This preliminary study aims at evaluating the two-dimensional dose distribution resulting from a stereotactic irradiation with monochromatic x-rays. The dose enhancement induced by the potential presence of a high Z element is beyond the scope of this work. We first verified the agreement between calculations and depth dose measurements. Then, the dose distribution was estimated via Monte Carlo simulations and Fricke gel dosimetry.

2. Material and methods

2.1. Fricke gel

Fricke dosimetry is based on the oxidation of ferrous ions into ferric ions under ionizing radiation. This change of oxidation state affects the nuclear magnetic resonance relaxation rates of the proton in a linear manner. It is then possible to map the concentration of ferric ions, i.e. the dose distribution, by imaging the gel using nuclear magnetic resonance (Gore *et al* 1984).

The Fricke gel used in this study contained 10^{-3} mol l⁻¹ ferrous sulfate, 0.7 mol l⁻¹ sodium chloride, 0.05 mol l⁻¹ sulfuric acid and 1% weight agarose. One litre of distilled water was first mixed with 20 g of agarose powder. This solution was maintained at boiling temperature (100 °C) under stirring until complete dissolution of the powder. It was then cooled down to 70 °C. At this point one litre of Fricke solution was added to the agarose solution. This mixture was continuously stirred until its temperature reached approximately 50 °C. It was then poured into several acrylic containers: calibration tubes and a cylindrical phantom (12 cm diameter and 15 cm height). The sealed recipients were stored in a fridge before irradiation.

2.2. Irradiation

Irradiations were carried out at the ESRF medical beamline. A detailed description of the beamline instrumentation can be found in Elleaume *et al* (1999). Monochromatic x-ray photons can be obtained in the energy range between 25 and 90 keV through the monochromator system, which consists of two bent silicon (Si) crystals. The beam is stationary with maximum horizontal and vertical dimensions of 150 mm and 1 mm, respectively. Tungsten blades are used to adjust the beam size, in both directions, to the desired dimensions.

2.2.1. Depth dose. MC calculations were first compared with depth dose measurements performed in a water container ($20 \times 25 \times 20$ cm³) with a monochromatic beam tuned at 80 keV, 80 eV energy bandwidth. An ionization chamber (PTW 31002, chamber volume: 0.125 cm³, Freiburg, Germany) was scanned across the beam width and along the beam propagation axis (1 cm step) over 15 cm. The dose was integrated over the ion chamber sensitive volume. The beam was 60 mm wide and 0.5 mm high (figure 1).

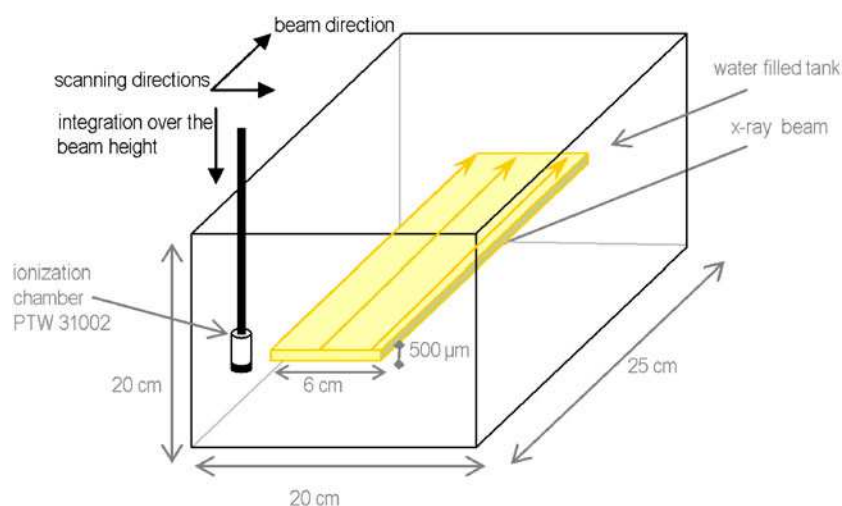


Figure 1. Overview of the depth dose measurement set-up in a water tank. The incoming monochromatic beam is perpendicular to the entry surface.

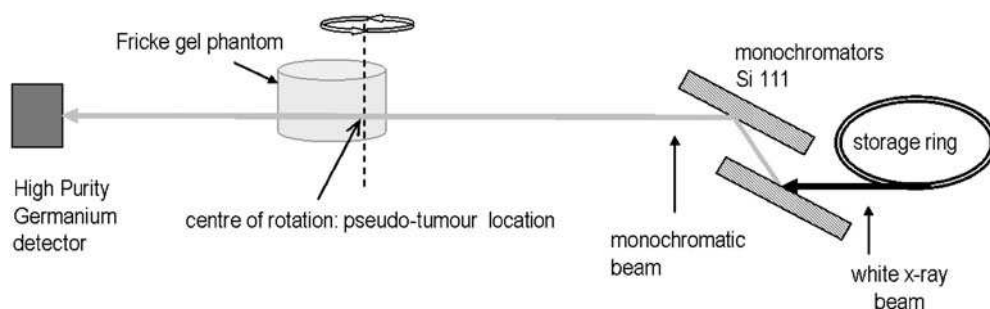


Figure 2. Stereotactic irradiation configuration at the ESRF medical beamline. The cylindrical phantom is placed on a rotating stage and can be translated orthogonal to the beam direction in order to irradiate several slices.

2.2.2. Fricke samples. The exposures were done at room temperature, in stereotactic conditions, with a monochromatic beam tuned at 78.8 keV, 80 eV energy bandwidth. The target region (pseudo tumour) was positioned on the rotation axis and the irradiation was performed in tomography mode with a 10 mm wide and 0.9 mm high beam (figure 2). Fourteen contiguous irradiations were necessary for covering 12.6 mm in height. In addition, four tubes filled with the same Fricke gel were irradiated at 0, 1, 2 and 5 Gy for calibration. After irradiation, the filled Fricke containers were sent to the Magnetic Resonance Imaging (MRI) department of the Grenoble University Hospital. The delay between irradiation and the end of the NMR imaging was approximately 2 h. The x-ray dose rate was evaluated independently with the PTW 31002 ionization chamber and a high purity germanium detector (Eurisys Mesures, Lingolsheim, France). The dose rate in water at the sample level was 355 mGy s^{-1} .

2.3. NMR imaging

Magnetic resonance images were acquired using a head coil on a 1.5 T MRI system (Philips Medical Systems). The spin lattice relaxation curve (R_1) was sampled with a series of inversion recovery sequences to limit the image non-uniformity (Magnusson *et al* 1999). Imaging parameters were: TR = 800 ms and T_{inv} varying from 20 ms to 160 ms (16 values), FOV = 12 cm, slice thickness = 5 mm, matrix size = 256, reconstruction matrix = 512. The total imaging time was 17 min.

2.4. Monte Carlo simulation

The radiation dose absorbed in a material is a macroscopic quantity dependent on the average energy released per unit mass from the interactions between incident photons and electrons. These physical processes are stochastic and can be modelled by simulating the microscopic paths of individual particles travelling through the material. The Monte Carlo calculations were carried out using the general purpose code MCNP4C (Briesmaster 2000). Photoelectric effect, coherent and incoherent scattering, which are of importance in the keV energy range for low atomic number materials, are taken into account by the code. Fluorescence and secondary emission (bremsstrahlung) are built in as well. A particle (photon or electron) can be transported when it has an energy superior to 1 keV. This code has been used for various dosimetry problems (DeMarco *et al* 1998, Bohm *et al* 2001, 2003, Evans *et al* 2001, Sohrabpour *et al* 2002) and compared to other MC codes (Chibani and Li 2002, Joneja *et al* 2003, Ye *et al* 2004). The MCNP4C simulation code requires as input: the incident beam specifications, a description of the 3D geometry of the sample and its material composition. A user interface was developed with IDL (Interactive Data Language[®], Research Systems) to create MCNP4C input files based upon x-ray CT image data which are transformed into a heterogeneous material lattice. This will permit dosimetry calculation on a patient-specific based geometry. The display and post-processing of the MCNP4C output files were also implemented in IDL.

2.4.1. Depth dose. The geometry of the experiment was reproduced with MCNP and the scored volumes correspond to the scan steps over the three dimensions. The incident parallel beam was modelled according to the beam profile measured during the experiment with the germanium detector. The beam parameters were: beam width = 60 mm; beam height = 0.5 mm; photon energy = 80 keV.

2.4.2. Fricke phantom. The modelled Fricke phantom consists of a cylindrical container (diameter 12.2 cm) made of a 2 mm thick plastic wall ($C_5H_8O_2$, $\rho = 1.19 \text{ g cm}^{-3}$) filled with a standard Fricke solution (ICRU 1989). We used a phantom CT image, created with the software package SNARK89 (Herman *et al* 1989), for building the voxel-based geometry. It was filled with user-defined materials (spatial resolution of 1 mm in the image plane and 5 mm slice thickness). For the MCNP calculations, thirteen 360° adjacent arcs were positioned along the pseudo-tumour axis. The source axis distance was 15 cm; and the angle increment for source sampling about a given arc was 3.8° . The parallel beam (10 mm \times 1 mm) was considered as purely monoenergetic (78.8 keV). Energy deposition was recorded in each voxel of the irradiated phantom slice (129 \times 129 voxels). The spatial resolution of 1 mm is large enough to account for the local termination of low energy particles. The range of 1 keV electrons in water is about 46 nm and the mean free path of 1 keV photons is 2.45 μm . The calculations were run until the statistical uncertainty dropped below 5% within the target region.

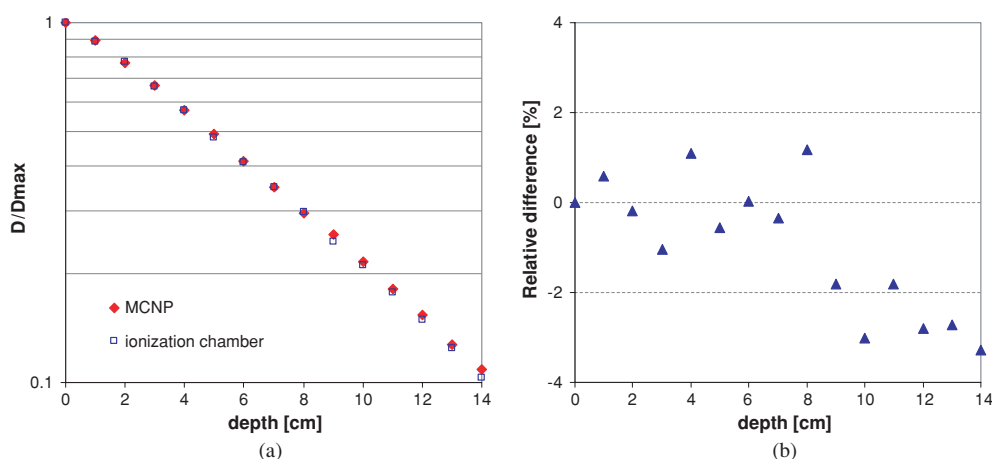


Figure 3. (a) Depth dose in water for a photon beam of 80 keV: Monte Carlo calculation (\blacklozenge) and measurement (\square). A maximum statistical uncertainty of 1.3% is achieved for the MCNP4C results. (b) The relative difference between the measured and calculated data stays below 4%.

3. Results and discussion

3.1. Depth dose

The validity of our Monte Carlo simulations has been first verified by comparison with experimental depth dose measurements. Figure 3 shows the central axis depth dose calculated with MCNP4C and the one measured by an ionization chamber for a 80 keV photon beam in a water tank. The results of the measured and calculated depth dose curves are found to be in good agreement. The experimental data were adjusted with a mono-exponential function (Origin[®] 6.0, Microcal Software, USA). The attenuation coefficients were $0.148\,53 (\pm 0.002\,18) \text{ cm}^{-1}$ ($R_2 = 0.996\,45$) and $0.150\,23 (\pm 0.002\,37) \text{ cm}^{-1}$ ($R_2 = 0.995\,97$) for the MCNP and the experimental data, respectively. The relative difference between the two sets of data (lower than 4%) is representative of the overall experimental precision including detector positioning and beam stability.

3.2. Calibration of the Fricke gel

The linear relationship between the x-ray dose and the gel relaxation time was first established. Figure 4 shows the variation of the spin lattice relaxation rate of the proton $1/T_1$ with the dose after irradiation with 78.8 keV monoenergetic x-rays. Previous experiments, carried out at the ESRF medical beamline, assess a linear dependence up to 25 Gy. The measured sensitivity of the gel was $(0.069\,17 \pm 0.0021) \text{ s}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$.

3.3. Dose distribution

The results of the MCNP4C calculation (MeV per starting particle) were converted to absolute dose (Gray) using the known incident photon flux at the sample position: $1.08 \times 10^{11} \text{ photons s}^{-1}$. Each of the 14 contiguous slices (slice thickness = 0.9 mm) was irradiated during 48.89 s. This exposure corresponds to a mean dose of 9.5 Gy at the pseudo-tumour (centre of rotation) location. A comparison between the dose distributions obtained from the conversion of the NMR image with MCNP4C is shown in figure 5. The local dose

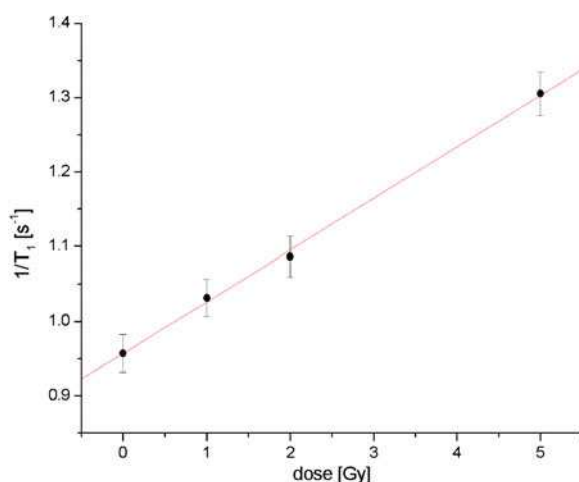


Figure 4. Dose response curve of the Fricke gel irradiated by a monoenergetic beam of 78.8 keV. The error bars represent the standard deviation of the T_1 values observed within the calibration tubes. Points were fitted with a first-order polynomial equation ($R_2 = 0.999\ 08$).

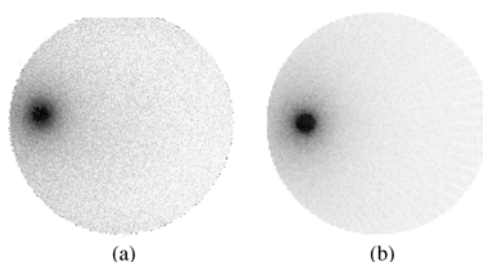


Figure 5. Dose maps obtained from the MR imaging of the Fricke dosimeter (a) and the MCNP calculation (b).

peak following synchrotron stereotactic irradiation is clearly visible (figure 6). The region encompassed by the beam width (1 cm) corresponds to the 74% isodose line of the computed distribution. For the two images to be compared directly, the numerical values of the MR image were averaged so as to obtain an equivalent resolution.

The absolute maximum dose obtained from the Fricke gel is however 10% lower than the one calculated with MCNP4C. This difference is explained by the diffusion of the ferric ions through the transverse axis of the irradiation plane. The dose gradient is more important in that direction since an irradiated area is adjacent to an un-irradiated slice. The diffusion of ferric ion, due to a large gradient of concentration, is a well-known problem in Fricke gel dosimetry (Harris *et al* 1996, Rae *et al* 1996, Audet and Schreiner 1997, Chu and Wang 2000, Tseng *et al* 2002). Among others, Tseng and his collaborators (2002) have shown using a fast image-based dosimetry technique that there is a strong relationship between the rate of the dose profile degradation and the dose distribution gradient.

For three-dimensional dosimetry and improvement of dose resolution, it will be especially important to reduce the undesirable ferric ion diffusion effects. There are several ways to improve our experimental method. One approach is using faster NMR imaging sequences to better preserve the dose profiles (Imran *et al* 1999, Tseng *et al* 2002). Another way is

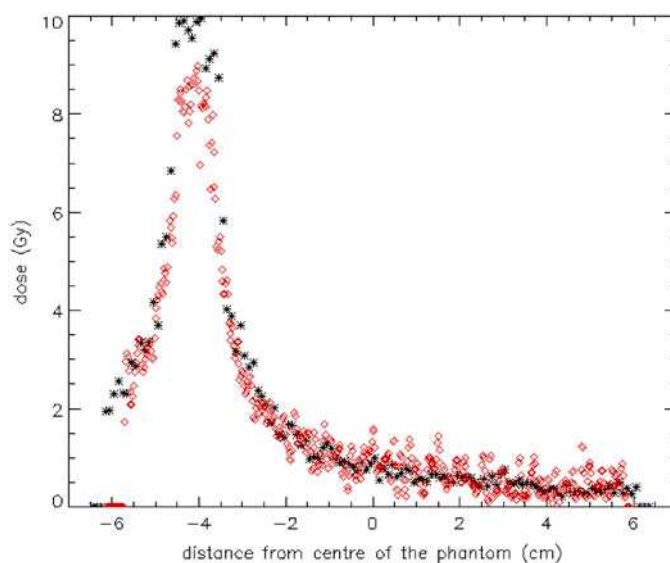


Figure 6. Dose profiles across the centre of rotation of the irradiation for the Fricke sample (\diamond) and the MCNP calculation (*).

improving the gel stability (Rae *et al* 1996, Schreiner 2001). Alternatively, one can use x-ray computed tomography for the evaluation of polymer gels (Hilts *et al* 2000, Trapp *et al* 2001).

The dose distribution resulting from a complete SSR treatment will combine the irradiation ballistics and the dose increment due to the presence of heavy atoms in the tumour. This latter effect is difficult to determine experimentally in 3D geometries, since gel dosimeters are chemically reactive. The dose enhancement generated by the presence of gold in Fricke solution was observed by Herold *et al* via an optical reading, but the 3D information was missing (Herold *et al* 2000).

4. Conclusion

In this study, we have compared MCNP4C simulations with experimental dosimetry in a simplified SSR configuration, where only the ballistic of the irradiation was considered. The Monte Carlo code predictions were found to be in good agreement as compared to depth dose measurements performed with an ionization chamber. The large dose gradient achievable with a 78.8 keV stereotactic irradiation was determined, in two dimensions, by Fricke gel dosimetry and MC calculations. The Fricke gel dose profiles are comparable to MC calculations. However, in the highest dose region, the dose value was underestimated by 10% because of ferric ion diffusion. Stochastic simulation remains the most accurate tool for 3D dosimetry including complex geometries made of heterogeneous materials. It will be employed in order to optimize the SSR technique for pre-clinical studies in terms of irradiation geometry and beam energy choice. Gel dosimetry has the potential to measure 3D absorbed dose distributions from complex irradiation geometries and it is therefore an interesting method for experimental verification.

Acknowledgments

We are grateful to the ESRF medical beamline for providing the necessary beam time and technical assistance in all the steps of the experimental studies. This work was supported by grants from the region Rhône-Alpes (special thanks to Pr. Jean-François Le Bas).

References

- Adam J F, Elleaume H, Joubert A, Biston M C, Charvet A M, Balosso J, Le Bas J F and Esteve F 2003 Synchrotron radiation therapy of malignant brain glioma loaded with an iodinated contrast agent: first trial on rats bearing F98 gliomas *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **57** 1413–26
- Audet C and Schreiner L J 1997 Multiple-site fast exchange model for spin-lattice relaxation in the Fricke-gelatin dosimeter *Med. Phys.* **24** 201–9
- Balog J, Mackie T R, Pearson D, Hui S, Paliwal B and Jeraj R 2003 Benchmarking beam alignment for a clinical helical tomotherapy device *Med. Phys.* **30** 1118–27
- Biston M C, Joubert A, Adam J F, Elleaume H, Bohic S, Charvet A M, Esteve F, Foray N and Balosso J 2004 Cure of Fisher rats bearing radioresistant F98 glioma treated with cis-platinum and irradiated with monochromatic synchrotron x-rays *Cancer Res.* **64** 2317–23
- Bohm T D, DeLuca P M Jr and DeWerd L A 2003 Brachytherapy dosimetry of 125I and 103Pd sources using an updated cross section library for the MCNP Monte Carlo transport code *Med. Phys.* **30** 701–11
- Bohm T D, Mourtada F A and Das R K 2001 Dose rate table for a 32P intravascular brachytherapy source from Monte Carlo calculations *Med. Phys.* **28** 1770–5
- Briesmaster J F 2000 *MCNP A General Monte Carlo N-Particle Transport Code* (Los Alamos, NM: Los Alamos Laboratory)
- Callisen H H, Norman A and Adams F H 1979 Absorbed dose in the presence of contrast agents during pediatric cardiac catheterization *Med. Phys.* **6** 504–9
- Chan M F and Ayyangar K 1995 Verification of water equivalence of FeMRI gels using Monte Carlo simulation *Med. Phys.* **22** 475–8
- Chibani O and Li X A 2002 Monte Carlo dose calculations in homogeneous media and at interfaces: a comparison between GEPTS, EGSnrc, MCNP, and measurements *Med. Phys.* **29** 835–47
- Chu W C and Wang J 2000 Exploring the concentration gradient dependency of the ferric ion diffusion effect in MRI-Fricke-infused gel dosimetry *Phys. Med. Biol.* **45** L63–4
- De Deene Y 2002 Gel dosimetry for the dose verification of intensity modulated radiotherapy treatments *Z Med. Phys.* **12** 77–88
- De Deene Y, De Wagter C, Van Duyse B, Derycke S, De Neve W and Achten E 1998 Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer *Radiother. Oncol.* **48** 283–91
- DeMarco J J, Solberg T D and Smathers J B 1998 A CT-based Monte Carlo simulation tool for dosimetry planning and analysis *Med. Phys.* **25** 1–11
- Di Capua S, D'Errico F, Egger E, Guidoni L, Luciani A M, Rosi A and Viti V 1997 Dose distribution of proton beams with NMR measurements of Fricke-agarose gels *Magn. Reson. Imaging* **15** 489–95
- Elleaume H *et al* 1999 Instrumentation of the ESRF medical imaging facility *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **428** 513–27
- Evans J F, Blue T E and Gupta N 2001 Absorbed dose estimates to structures of the brain and head using a high-resolution voxel-based head phantom *Med. Phys.* **28** 780–6
- Fong P M, Keil D C, Does M D and Gore J C 2001 Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere *Phys. Med. Biol.* **46** 3105–13
- Gambarini G, Agosteo S, Marchesi P, Nava E, Palazzi P, Pecci A, Rosi G and Tinti R 2000 Discrimination of various contributions to the absorbed dose in BNCT: Fricke-gel imaging and intercomparison with other experimental results *Appl. Radiat. Isot.* **53** 765–72
- Gore J C, Kang Y S and Schulz R J 1984 Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging *Phys. Med. Biol.* **29** 1189–97
- Gum F, Scherer J, Bogner L, Solleder M, Rhein B and Bock M 2002 Preliminary study on the use of an inhomogeneous anthropomorphic Fricke gel phantom and 3D magnetic resonance dosimetry for verification of IMRT treatment plans *Phys. Med. Biol.* **47** N67–77
- Harris P J, Piercy A and Baldock C 1996 A method for determining the diffusion coefficient in Fe(II/III) radiation dosimetry gels using finite elements *Phys. Med. Biol.* **41** 1745–53

- Herman G T, Lewitt R M, Odhner D and Rowland S W 1989 *Snark: A Programming System for Image Reconstruction from Projections* (Philadelphia, PA: University of Pennsylvania)
- Herold D M, Das I J, Stobbe C C, Iyer R V and Chapman J D 2000 Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement *Int. J. Radiat. Biol.* **76** 1357–64
- Hilts M, Audet C, Duzenli C and Jirasek A 2000 Polymer gel dosimetry using x-ray computed tomography: a feasibility study *Phys. Med. Biol.* **45** 2559–71
- ICRU 1989 *Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement (ICRU Report 44)* (Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements)
- Imran J, Langevin F and Saint-Jalmes H 1999 Two-point method for T_1 estimation with optimized gradient-echo sequence *Magn. Reson. Imaging* **17** 1347–56
- Joneja O P, Negreanu C, Stepanek J and Chawl R 2003 Comparison of Monte Carlo simulations of photon/electron dosimetry in microscale applications *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* **26** 63–9
- Keall P and Baldock C 1999 A theoretical study of the radiological properties and water equivalence of Fricke and polymer gels used for radiation dosimetry *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* **22** 85–91
- Kron T, Metcalfe P and Pope J M 1993 Investigation of the tissue equivalence of gels used for NMR dosimetry *Phys. Med. Biol.* **38** 139–50
- Magnusson P, Back S A and Olsson L E 1999 MRI image plane nonuniformity in evaluation of ferrous sulphate dosimeter gel (FeGel) by means of T_1 -relaxation time *Magn. Reson. Imaging* **17** 1357–70
- Maryanski M J, Gore J C, Kennan R P and Schulz R J 1993 NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D dosimetry by MRI *Magn. Reson. Imaging* **11** 253–8
- Norman A, Iwamoto K S and Cochran S T 1991 Iodinated contrast agents for brain tumor localization and radiation dose enhancement *Invest. Radiol.* **26** (Suppl 1) S120–1
- Rae W I, Willemsse C A, Lotter M G, Engelbrecht J S and Swarts J C 1996 Chelator effect on ion diffusion in ferrous-sulfate-doped gelatin gel dosimeters as analyzed by MRI *Med. Phys.* **23** 15–23
- Santos Mello R, Callisen H, Winter J, Kagan A R and Norman A 1983 Radiation dose enhancement in tumors with iodine *Med. Phys.* **10** 75–8
- Schreiner L J 2001 Fundamentals of Fricke gel dosimetry *2nd Int. Conf. on Radiotherapy Gel Dosimetry DOSGEL 2001* (Brisbane: Queensland University of Technology)
- Sohrabpour M, Hassanzadeh M, Shahriari M and Sharifzadeh M 2002 Gamma irradiator dose mapping simulation using the MCNP code and benchmarking with dosimetry *Appl. Radiat. Isot.* **57** 537–42
- Solberg T D, Iwamoto K S and Norman A 1992a Calculation of radiation dose enhancement factors for dose enhancement therapy of brain tumours *Phys. Med. Biol.* **37** 439–43
- Solberg T D, Wallace R E, Norman A and Iwamoto K S 1992b Synchrotron radiation for dose enhancement therapy of brain tumors: Monte Carlo calculation *Abstracts of papers for the 40th Ann. Meeting of the Radiation Research Society (Radiation Research Society)*
- Trapp J V, Back S A, Lepage M, Michael G and Baldock C 2001 An experimental study of the dose response of polymer gel dosimeters imaged with x-ray computed tomography *Phys. Med. Biol.* **46** 2939–51
- Trapp J V, Michael G, Evans P M, Baldock C, Leach M O and Webb S 2004 Dose resolution in gel dosimetry: effect of uncertainty in the calibration function *Phys. Med. Biol.* **49** N139–46
- Tseng Y J, Chu W C, Chung W Y, Guo W Y, Kao Y H, Wang J and Huang S C 2002 The role of dose distribution gradient in the observed ferric ion diffusion time scale in MRI-Fricke-infused gel dosimetry *Magn. Reson. Imaging* **20** 495–502
- Vergote K, De Deene Y, Duthoy W, De Gerssem W, De Neve W, Achten E and De Wagter C 2004 Validation and application of polymer gel dosimetry for the dose verification of an intensity-modulated arc therapy (IMAT) treatment *Phys. Med. Biol.* **49** 287–305
- Watanabe R, Usami N and Kobayashi K 1995 Oxidation yield of the ferrous ion in a Fricke solution irradiated with monochromatic synchrotron soft x-rays in the 1.8–10 keV region *Int. J. Radiat. Biol.* **68** 113–20
- Ye S-J, Brezovich I A, Pareek P and Naqvi S A 2004 Benchmark of PENELOPE code for low-energy photon transport: dose comparisons with MCNP4 and EGS4 *Phys. Med. Biol.* **49** 387

Monte Carlo dosimetry for synchrotron stereotactic radiotherapy of brain tumours

Caroline Boudou¹, Jacques Balosso^{1,2}, François Estève^{1,3}
and Hélène Elleaume¹

¹ INSERM-U647/ESRF European Synchrotron Radiation Facility, BP 220,
38043 Grenoble Cedex 9, France

² Département de cancérologie et d'hématologie, Centre Hospitalier Universitaire, BP 217,
38043 Grenoble Cedex 9, France

³ Unité IRM, Centre Hospitalier Universitaire, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

E-mail: h.elleaume@esrf.fr

Received 6 June 2005, in final form 1 August 2005

Published 5 October 2005

Online at stacks.iop.org/PMB/50/4841

Abstract

A radiation dose enhancement can be obtained in brain tumours after infusion of an iodinated contrast agent and irradiation with kilovoltage x-rays in tomography mode. The aim of this study was to assess dosimetric properties of the synchrotron stereotactic radiotherapy technique applied to humans (SSR) for preparing clinical trials. We designed an interface for dose computation based on a Monte Carlo code (MCNPX). A patient head was constructed from computed tomography (CT) data and a tumour volume was modelled. Dose distributions were calculated in SSR configuration for various energy beam and iodine content in the target volume. From the calculations, it appears that the iodine-filled target (10 mg ml^{-1}) can be efficiently irradiated by a monochromatic beam of energy ranging from 50 to 85 keV. This paper demonstrates the feasibility of stereotactic radiotherapy for treating deep-seated brain tumours with monoenergetic x-rays from a synchrotron.

1. Introduction

High-grade glioma are still of poor prognostic value despite the development of many innovative therapies. Radiotherapy of such tumours requires high doses, whereas the tolerance of healthy brain tissues limits the maximum allowable dose. A radiation dose enhancement, specific to the tumour, can be achieved if the treatment volume is loaded with an iodinated contrast agent and exposed to kilovoltage x-rays. This concept was first proposed by Norman and co-workers (Norman *et al* 1991, Mesa *et al* 1999, Rose *et al* 1999); using a simple irradiation scheme and a conventional scanner x-ray source, they demonstrated the safety and

efficacy of this technique. They showed that an adequate dose distribution can be obtained after iodine injection, even if the tumour is located in the middle of a human head. Synchrotron stereotactic radiotherapy (SSR) is an upgrade of this technique which uses monochromatic x-ray beams from a synchrotron source. A high atomic number element is first added to the tumour, thereby increasing the probability of photoelectric interactions in the energy range of interest. The irradiation is then performed in tomography configuration with a monochromatic beam adjusted to the tumour dimensions. The optimal irradiation energy is a compromise between production of free electrons (and subsequent absorption of their kinetic energies) and x-ray absorption of healthy surrounding tissues. Kilovoltage x-rays, which were exploited at the early stage of radiotherapy, were discarded because of their low penetration power in tissues. However, their capacity to strongly interact with matter and particularly with high Z elements can be advantageous as it can result in a localized energy release compared to megavoltage beams.

For developing this new method at the European Synchrotron Radiation Facility (ESRF), pre-clinical studies were first performed with rats bearing high-grade F98 glioma. The survival of rats that received an intravenous injection of iodinated contrast agent during irradiation with monochromatic 50 keV x-rays was significantly prolonged compared with the survival of rats irradiated without contrast agent (Adam *et al* 2003). A precise dosimetry system is required for setting up clinical trials. However, none of the conventional treatment planning systems is able to compute dose distributions in the case of tumours loaded with high Z elements and irradiated with kilovoltage x-rays. A three-dimensional Monte Carlo dosimetry tool was therefore developed. Monte Carlo simulations are well suited for calculating dose distributions because cumulative doses are computed using track histories of each incident photon. It is the most accurate and sensitive method available for simulating synchrotron stereotactic radiotherapy enhancement with high Z elements.

The purpose of this research was to quantify the dose enhancement achievable after loading the tumour with an iodinated contrast agent used as a 'photon absorber'. The main goals were to find the optimal irradiation energy for brain tumour therapy, to compare with the performances achievable with polychromatic sources and to evaluate the influence of the iodine concentration. Several treatment cases were simulated with patient-specific data and a tumour model. Calculated dose distributions were compared when varying the beam energy and the iodine concentration within the tumour.

2. Material and method

2.1. Monte Carlo code

The Monte Carlo code, MCNPX version β 2.5.e, was provided by Los Alamos National Laboratory, USA (Hendricks *et al* 2004). This version was speeded up for tallying purpose in large voxelized geometries. The validity of this MCNPX beta version has been established by comparison with calculations performed with the version 4C, previously benchmarked with experimental dosimetry and other codes (Chibani and Li 2002, Boudou *et al* 2004, Reniers *et al* 2004). In the photon energy range of interest (tens of keV), results of calculations obtained with MCNP4C and MCNPX β 2.5.e were found to be identical (data not shown). Computational time associated with MCNPX β 2.5.e does not preclude anymore its use in clinical setting. For example, 5–6 h computation time is sufficient for reaching statistics fluctuations lower than 2% in slices of interest (412 896 voxels, SUN[®] station, 900 MHz).

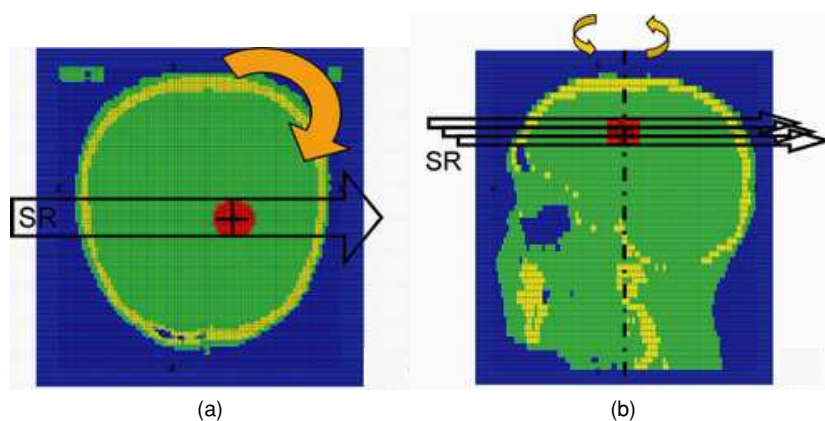


Figure 1. Configuration of synchrotron stereotactic irradiation and the MCNPX geometry. The beam size is fitted to the tumour dimensions. The tumour is placed at the centre of rotation of the system and the patient is rotating. (a) Transverse view and (b) sagittal view.

2.2. Patient modelling

A patient head was constructed from computed tomography (CT) data. A tumour was modelled by a cylinder (2 cm in diameter and 2 cm in height) which encompasses four slices in the cranial–caudal direction. The centre of this target volume was located in the middle of the anterior–posterior dimension and roughly about 15 mm right from the centre. This tumour model, referred further as the target volume, was homogeneously filled with either water or iodinated solution of various concentrations. The CT head scan (46 slices—5 mm slice thickness) was provided by the Radiotherapy Department of Grenoble University Hospital. The DICOM images were segmented into user defined materials. The image resolution of 0.465 mm was degraded by a factor of 4 (1.87 mm) and energy deposition was recorded in all of the voxels. When kilovoltage irradiations were simulated, the voxel dimensions are much greater than the path lengths of the resulting photoelectrons: all of the photoelectrons kinetic energy is released locally (the mean range for 120 keV electrons in water is 200 μm). Thus, electron transport was turned off and the F6 tally was utilized for energy deposition scoring. For the high energy beam simulation (6 MV), electron transport was turned on and energy deposition was recorded with the *F8 tally.

2.3. Stereotactic source modelling

At the ESRF Medical Beamline, monochromatic x-ray beams (few tens of eV in energy bandwidth) can be obtained in the energy range between 25 and 90 keV (Elleaupe *et al* 1999). The beam is stationary with maximum horizontal and vertical dimensions of 150 mm and 2 mm, respectively, adjustable with tungsten blades. The stereotactic irradiation (figure 1) was modelled with a series of beams regularly spread on a circular plane, centred on the rotation axis where the tumour is located. The source axis distance was 10.5 cm; and the angle increment for source sampling about a given arc was 10.9° . The parallel beam ($2 \times 2 \text{ cm}^2$) was considered either as purely monoenergetic (synchrotron beam) or polychromatic according to a given energy density histogram.

The GE 9800 CT scanner x-ray spectrum was calculated with the software XOP (Sánchez Del Río and Dejus 1997) (tungsten anode, tube voltage 140 kV, 2.5 mm aluminium filter).

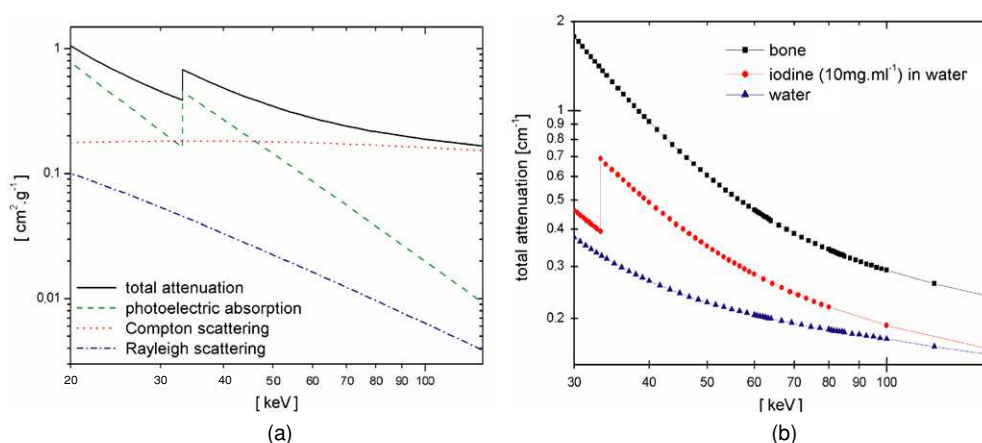


Figure 2. Material interaction data (from XCOM (Berger *et al* 1998)). (a) Photon interaction cross sections of a solution of 10 mg ml^{-1} iodine in water, between 20 and 130 keV. (b) Linear total attenuation coefficient for water (triangle), bone (square) and a solution of water with 10 mg ml^{-1} iodine (circle) between 30 and 130 keV.

It was included in the Monte Carlo calculations with 1 keV bins from 10 to 140 keV. The 6 MV beam data (Varian Clinac 2100) were taken from Kawrakow (2000).

To optimize the treatment of a brain tumour loaded (or not) with iodine, we studied several possibilities within the energy range 30–120 keV:

- Above the iodine K-edge (34 keV), where the iodine photoelectric cross section is maximum (figure 2(a)).
- 50 keV: the energy imparted to a region loaded with iodine compared to a region without iodine is maximum at this energy (Corde *et al* 2004). This energy was chosen for pre-clinical studies with iodine-enhanced SSR (I-SSR) (Adam *et al* 2003).
- 85 keV and 120 keV, where the tissue attenuation is less important (figure 2(b)).
- A polychromatic spectrum from a conventional x-ray scanner (64 keV mean energy), for comparison with monochromatic irradiation (64 keV).

3. Results

3.1. Dose distributions and beam energy

Dose maps were computed for various monochromatic x-ray beams. For all treatment plans, cumulative dose–volume histograms (DVHs) were calculated with 0 and 10 mg ml^{-1} of iodine in the target volume (figure 3). The normalized dose profiles versus the beam energy are shown in figure 4. Without contrast agent, only irradiations performed at 85 or 120 keV provide a maximal dose at the tumour location (figure 3(a)). The line profiles drawn transversely across the head at the tumour position reveal that the absorbed dose to healthy brain around the target increases with energy, while the dose to the skull decreases (figure 4(a)). In the presence of iodine, all the dose distributions computed with an energy superior or equal to 50 keV are adequate for efficiently reaching the target located deeply in a human head (figures 3(b) and 4(b)).

The dose enhancement obtained in the presence of iodine can be utilized either for increasing the tumour dose or for reducing the radiation dose delivered to normal tissue.

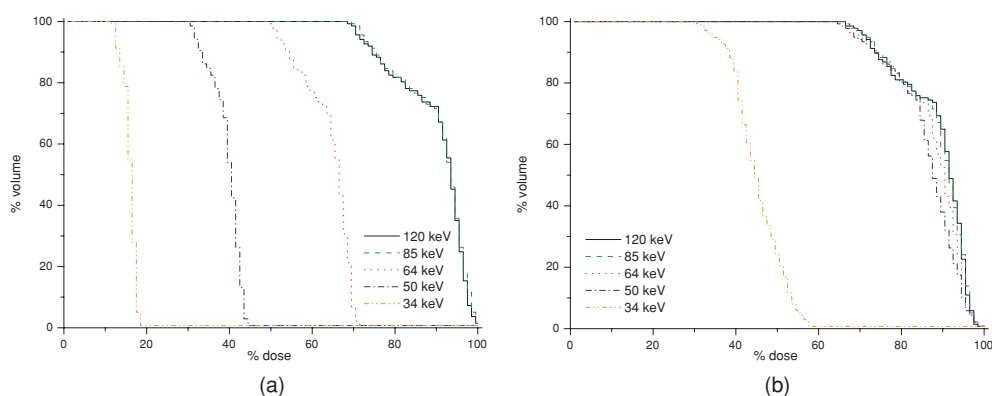


Figure 3. Dose volume histograms of the target volume with increasing energy, without (a) and with (b) 10 mg ml^{-1} iodine for several energies.

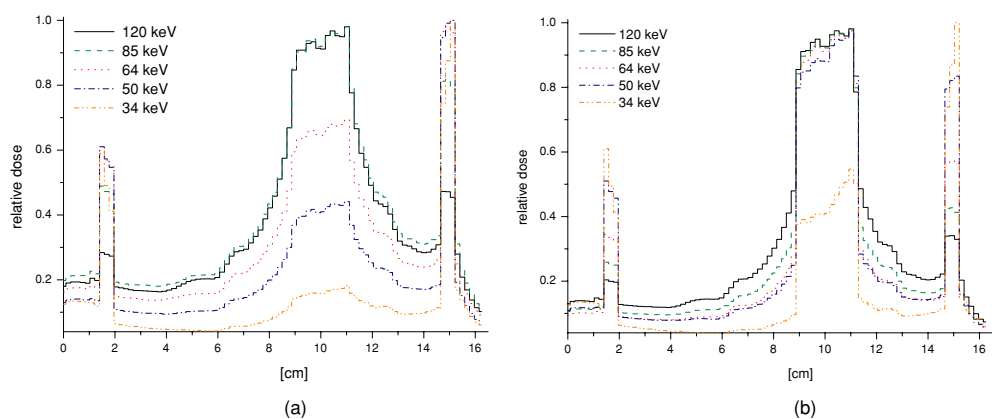


Figure 4. Normalized dose profiles across the head through the target with increasing beam energy, without (a) and with (b) 10 mg ml^{-1} iodine for several energies.

It is noteworthy that the surrounding healthy brain tissues received relatively more dose as the beam energy increases. The peak dose is sharper at lower energies where the photoelectric effect is the dominant photon–matter interaction process (figure 2(a)). The Compton interactions increase with the energy, which consequently enlarges the dose distribution around the target. In the same time, the dose absorbed by the skull decreases with energy, since the bone energy absorption coefficient decreases. A compromise should therefore be found between the dose delivered to the tumour and the maximum allowable doses delivered to the brain and the skull.

3.2. Ballistics efficiency

The average dose recorded in the tumour, the entire skull and in the healthy tissues comprising the brain and the skin (together designed hereafter as ‘soft tissue voxels’) were calculated for several energies, with a constant entrance dose rate in water of 16.66 mGy s^{-1} and 60 s rotation time. The dose values are reported in figure 5. While the mean dose to tissue is relatively constant above 64 keV, the dose delivered to the skull decreases with energy.

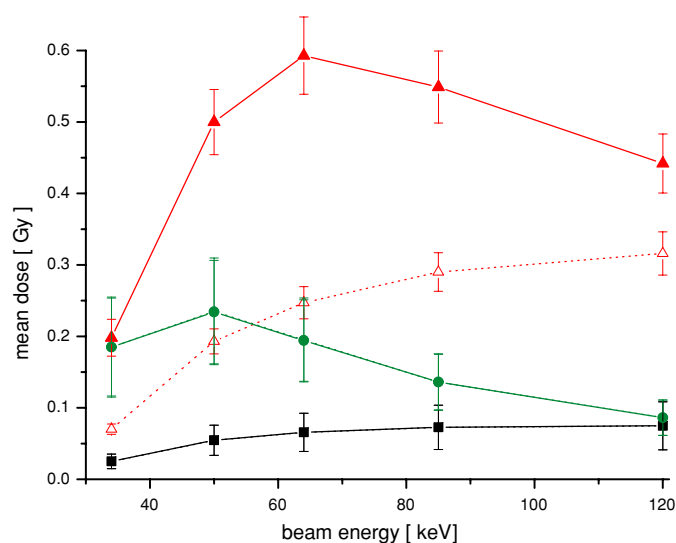


Figure 5. Average doses calculated for an entrance dose rate in water of 16.66 mGy s^{-1} and 60 s rotation time: tumour voxels (triangle), soft tissue voxels (circle), and bone voxels (square). The target volume is filled with tissue (open symbols) or 10 mg ml^{-1} iodine (filled symbols). Note: the presence of iodine in the target does not modify significantly the dose delivered to the tissues and bone, the plots are superimposed. Lines are plotted only to guide the eyes.

Table 1. ‘Tumour–tissue’ and ‘tumour–bone’ average dose ratios calculated for the target volume being filled with water or 10 mg ml^{-1} of iodine in water.

Energy (keV)	Dose ratio _{tumour–tissue}		Dose ratio _{tumour–bone}	
	No iodine	10 mg ml^{-1} iodine	No iodine	10 mg ml^{-1} iodine
34	2.70	7.90	0.38	1.07
50	3.45	9.17	0.82	2.13
64	3.71	9.03	1.27	3.05
85	3.96	7.56	2.13	4.05
120	4.21	5.91	3.67	5.14

In the absence of iodine in the target volume, the mean absorbed dose delivered to the tumour increases continuously with energy. Interestingly, if the target volume contains 10 mg ml^{-1} of iodine, the tumour mean absorbed dose shows a maximum at 64 keV.

Dose ratios (DR) were introduced to quantify the irradiation efficacy (table 1). They are defined as the ratio of the dose delivered to the tumour relative to the dose delivered to surrounding soft tissue or bone ($\text{DR}_{\text{tumour–tissue}}$ and $\text{DR}_{\text{tumour–bone}}$, respectively). Without iodine in the target, both $\text{DR}_{\text{tumour–tissue}}$ and $\text{DR}_{\text{tumour–bone}}$ ratios increase with beam energy. X-rays being less attenuated at higher energies, they can reach more efficiently the target located deeply inside the brain.

When the tumour is loaded with iodine, the photoelectric interactions of x-rays with iodine atoms are maximum above the iodine K-edge. This effect counteracts the improved transmission obtained at higher energies, which results in an optimal energy range for the $\text{DR}_{\text{tumour–tissue}}$ between 50 and 64 keV. On the other hand, the $\text{DR}_{\text{tumour–bone}}$ increases with energy whether the tumour is loaded with iodine or not.

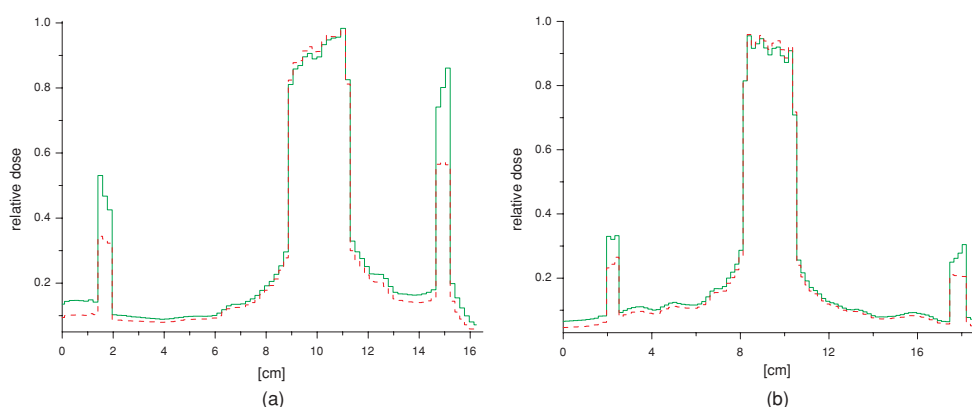


Figure 6. Normalized dose profiles across the head in the left–right (a) and anterior–posterior planes (b) for a target volume loaded with 10 mg ml^{-1} of iodine. Solid curve: polychromatic beam from the GE 9800 CT scanner (64 keV mean energy); dashed curve: monochromatic beam of 64 keV.

It is noteworthy that the $DR_{\text{tumour-tissue}}$ plot reveals a broad peak in energy; showing that monochromatic beams are not mandatory for this technique. X-ray generators could be designed and optimized for this purpose. For treating human brain tumours in a reasonable time, they should deliver a high photon flux and be equipped with an efficient filtration of the lower part of the energy spectrum.

3.3. Comparison with polychromatic beams

Monte Carlo dose calculations were performed using the same irradiation geometry and the photon spectrum from a conventional x-ray source (GE 9800, mean energy 64 keV). Figure 6 shows a comparison of the dose profiles obtained with polychromatic or monochromatic irradiations, when the tumour is loaded with 10 mg ml^{-1} of iodine. The advantage of a monoenergetic radiation is noticeable mainly in the bone structures. The dose delivered to the skull is lowered (between 9 and 32%) compared to an irradiation with polychromatic x-rays of similar mean energy (64 keV).

With monochromatic photons, the dose homogeneity within the tumour volume was not affected by high iodine content (data not shown), unlike what was observed by Mesa *et al* (1999) with polychromatic x-rays. The decrease in dose uniformity they observed was due to beam hardening within bone and the tumour itself, since kilovoltage x-rays are rapidly attenuated in high atomic number materials.

4. Discussion

Tumour iodine concentrations of 5, 10 and 20 mg ml^{-1} were investigated in an effort to show the potential of synchrotron stereotactic radiotherapy as a therapeutic modality. Figure 7 represents an example of the dose distribution in the transverse plane, obtained with 85 keV monochromatic x-rays. These results show that very tight isodose lines can be obtained with $10\text{--}20 \text{ mg ml}^{-1}$ of iodine in the tumour. The presence of iodine stretches the isodose lines around the tumour volume (figure 4) and modifies the whole dose distribution. For iodine concentration greater than 5 mg ml^{-1} , the resulting dose distribution in the target is comparable to the dose distribution achievable with a treatment performed in the similar

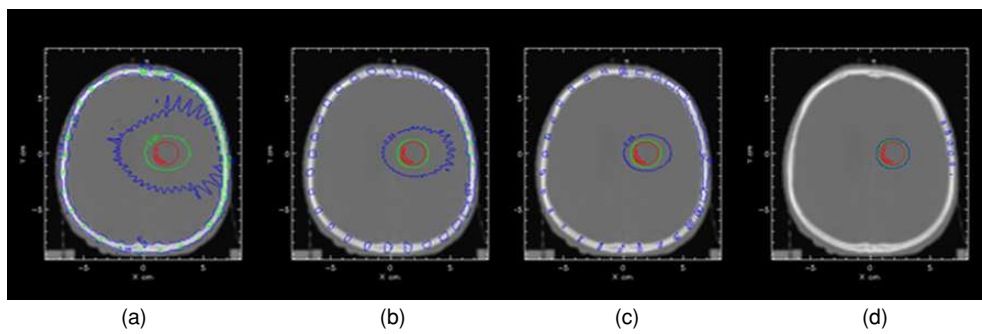


Figure 7. Dose distributions resulting from SSR at 85 keV in a transverse plane with increasing iodine concentration in the target volume: (a) no iodine; (b) $[I] = 5 \text{ mg ml}^{-1}$; (c) $[I] = 10 \text{ mg ml}^{-1}$; (d) $[I] = 20 \text{ mg ml}^{-1}$. Isodose lines: red = 90%, green = 50%, blue = 25%.

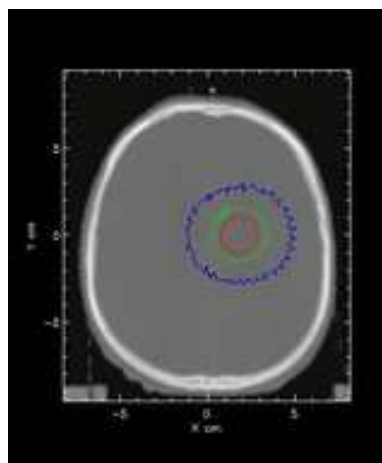


Figure 8. Dose distribution showing isodose lines for an irradiation modelled in tomography mode with a 6 MV photons beam (Varian Clinac 2100): red = 90%, green = 50%, blue = 25%.

irradiation geometry with high-energy photons beam, as shown in figure 8 (6 MV photon beam Varian Clinac 2100, without iodine in the target). These results are in good agreement with previous studies (Mesa *et al* 1999, Rose *et al* 1999). The SSR technique will always suffer from a higher dose delivered to the bone in comparison with conventional treatments. However, significant healthy brain tissue sparing can be achieved at the higher tumour iodine concentrations. If these iodine concentrations can be realized in human brain tumours, the choice between SSR and conventional modality would therefore involve trade-off between healthy brain tissue sparing and sparing of bone.

Radiotherapy treatments of glioblastoma are generally administrated at a total dose of 58–60 Gy, delivered with a 1.8–2 Gy fraction (Behin *et al* 2003). To estimate the dose delivered to the skull at therapeutic doses, we simulated a SSR treatment at 64 keV with a prescribed mean dose of 60 Gy in the target filled with 10 mg ml^{-1} iodine. The dose volume histogram (figure 9) shows that the dose received by the skull stays in an acceptable range. The dose homogeneity within the target can be evaluated by a conformity index (equation (1)) defined by Paddick (2000), which indicates how well the planned target volume conforms to the target

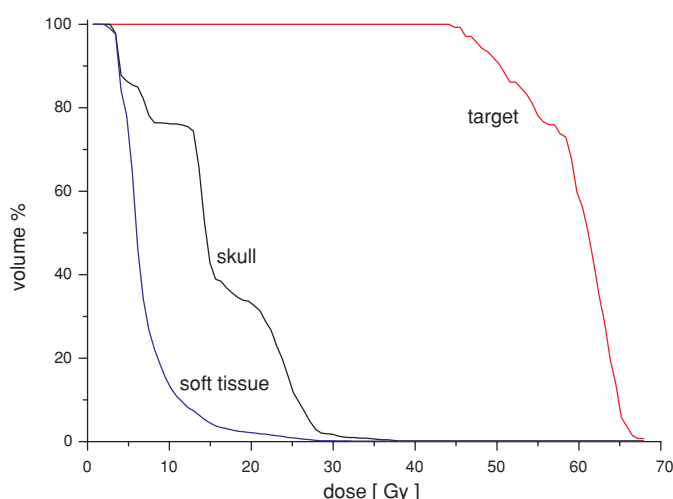


Figure 9. DVH of the target volume, the skull and soft tissue for a prescribed mean dose of 60 Gy in the target filled with 10 mg ml^{-1} iodine (energy 64 keV). Mean dose (standard deviation) in Gray are: 60.0 (5.5) for the target, 19.6 (5.8) for the skull and 6.7 (2.7) for the soft tissue.

volume (a value of 1 means perfect conformity):

$$\text{conformity index} = \frac{\text{TV}_{\text{PIV}}^2}{\text{TV} \times \text{PIV}} \quad (1)$$

with PIV being the prescription isodose volume, TV the target volume and TV_{PIV} the volume of the target covered by the prescription isodose. In our case, the conformity index is 0.634 with a prescription isodose of 60 Gy for the target volume. The dose homogeneity could be further improved by modulating the beam intensity.

For achieving the desired dose distributions, the dominant factor will be the tumour iodine concentration and it will probably be inhomogeneous for patient brain tumour. Iodine concentrations of up to 5 mg ml^{-1} have been reported in brain tumours by intravenous administration (Santos Mello *et al* 1983, Norman *et al* 1997). However, these concentrations were obtained using conventional administration procedures for brain tumour imaging, without the specific aim of maximizing the iodine concentration. It is probably possible to optimize the iodine tumour uptake in patients. It was shown, in an animal model, that the iodine content can be increased by intra-arterial infusion of the contrast agent together with a blood–brain barrier disrupter such as mannitol (Adam *et al* 2005). Other methods of contrast delivery may enable higher tumour iodine concentrations such as direct injection by convection enhanced delivery (Nguyen *et al* 2003). The advantages of direct intra-tumoural delivery for brain tumour include bypassing the blood–brain barrier, obtaining high local drug concentration in the tumour and reducing potential systemic toxicity.

5. Conclusion

The results of this study demonstrate that stereotactic radiotherapy of human brain tumour is feasible with monoenergetic kilovoltage x-rays from a synchrotron, after iodine injection. For the particular geometry presented here (i.e., a 2 cm in diameter centred target, loaded with 10 mg ml^{-1} of iodine), low cumulative doses to skin and normal tissues were achievable with monochromatic beams of 64–85 keV. The uniform iodine concentration in the tumour model

used in this study is a simplified case compared to real human glioma iodine uptake. In actual patients, the iodine biodistribution within the brain is expected to be more heterogeneous and to vary during the irradiation procedure. For this reason, a real time imaging technique is mandatory for the clinical trials. At the ESRF Medical Beamline the measurement of the iodine content will be possible with CT imaging. It will be performed both prior to the treatment for dosimetry calculations and during the treatment for dose verification.

The synchrotron is an invaluable x-ray source for optimizing irradiation parameters in kilovoltage stereotactic radiotherapy. However, the dose distributions computed here for various x-ray energies reveal that a very narrow energy bandwidth is not mandatory. X-ray generators could be designed that fulfil the SSR requirements, in terms of spectral energy bandwidth, average energy and flux.

Acknowledgments

We are very grateful to Claudio Ferrero (ESRF), Rainer Wilcke (ESRF) and Christian Nemoz (ESRF) for software support and help. We thank Gregg McKinney (LANL) for assistance with MCNPX beta version. C Boudou thanks Pr Jean-François Le Bas (Unité IRM, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble) for supporting this work through grants from the 'Région Rhône-Alpes'.

References

- Adam J F, Biston M C, Joubert A, Charvet A M, Le Bas J F, Esteve F and Elleaume H 2005 Enhanced delivery of iodine for synchrotron stereotactic radiotherapy by means of intracarotid injection and blood-brain barrier disruption: quantitative iodine biodistribution studies and associated dosimetry *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **61** 1173–82
- Adam J F, Elleaume H, Joubert A, Biston M C, Charvet A M, Balosso J, Le Bas J F and Esteve F 2003 Synchrotron radiation therapy of malignant brain glioma loaded with an iodinated contrast agent: first trial on rats bearing F98 gliomas *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **57** 1413–26
- Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier A F and Delattre J Y 2003 Primary brain tumours in adults *Lancet* **361** 323–31
- Berger M J, Hubbell J H, Seltzer S M, Coursey J S and Zucker D S 1998 *XCOM: Photon Cross Sections Database* (National Institute of Standards and Technology) <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/Text/XCOM.html>
- Boudou C, Biston M C, Corde S, Adam J F, Ferrero C, Esteve F and Elleaume H 2004 Synchrotron stereotactic radiotherapy: dosimetry by Fricke gel and Monte Carlo simulations *Phys. Med. Biol.* **49** 5135–44
- Chibani O and Li X A 2002 Monte Carlo dose calculations in homogeneous media and at interfaces: a comparison between GEPTS, EGSnrc, MCNP, and measurements *Med. Phys.* **29** 835–47
- Corde S, Joubert A, Adam J F, Charvet A M, Le Bas J F, Esteve F, Elleaume H and Balosso J 2004 Synchrotron radiation-based experimental determination of the optimal energy for cell radiotoxicity enhancement following photoelectric effect on stable iodinated compounds *Br. J. Cancer* **91** 544–51
- Elleaume H *et al* 1999 Instrumentation of the ESRF medical imaging facility *Nucl. Instrum. Methods A* **428** 513–527
- Hendricks J S *et al* 2004 *MCNPX* version 2.5.e (Los Alamos, NM: Los Alamos Laboratory)
- Kawrakow I 2000 *ICCR Benchmark for Radiotherapy Treatment Planning Dose Calculating Engines* http://www.irs.inms.nrc.ca/inms/irs/papers/iccr00/nrc_6mv.ensrc (last update 6 November 2000)
- Mesa A V, Norman A, Solberg T D, Demarco J J and Smathers J B 1999 Dose distributions using kilovoltage x-rays and dose enhancement from iodine contrast agents *Phys. Med. Biol.* **44** 1955–68
- Nguyen T T, Pannu Y S, Sung C, Dedrick R L, Walbridge S, Brechbiel M W, Garmestani K, Beitzel M, Yordanov A T and Oldfield E H 2003 Convective distribution of macromolecules in the primate brain demonstrated using computerized tomography and magnetic resonance imaging *J. Neurosurg.* **98** 584–90
- Norman A, Ingram M, Skillen R G, Freshwater D B, Iwamoto K S and Solberg T 1997 X-ray phototherapy for canine brain masses *Radiat. Oncol. Investig.* **5** 8–14
- Norman A, Iwamoto K S and Cochran S T 1991 Iodinated contrast agents for brain tumor localization and radiation dose enhancement *Invest. Radiol.* **26** (Suppl. 1) S120–1
- Paddick I 2000 A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note *J. Neurosurg.* **93** (Suppl. 3) 219–22

- Reniers B, Verhaegen F and Vynckier S 2004 The radial dose function of low-energy brachytherapy seeds in different solid phantoms: comparison between calculations with the EGSnrc and MCNP4C Monte Carlo codes and measurements *Phys. Med. Biol.* **49** 1569–82
- Rose J H, Norman A, Ingram M, Aoki C, Solberg T and Mesa A 1999 First radiotherapy of human metastatic brain tumors delivered by a computerized tomography scanner (CTRx) *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **45** 1127–32
- Sánchez del Río M and Dejus R J 1997 XOP: a multiplatform graphical user interface for synchrotron radiation spectral and optics calculations *Proc. SPIE* **3152** 148–57 (<http://www.esrf.fr/computingscientific/xop>)
- Santos Mello R, Callisen H, Winter J, Kagan A R and Norman A 1983 Radiation dose enhancement in tumors with iodine *Med. Phys.* **10** 75–8

Dosimétrie pour la radiothérapie en rayonnement synchrotron : calculs Monte-Carlo et gels radiosensibles.

Les gliomes de haut grade sont des tumeurs cérébrales particulièrement agressives pour lesquelles les traitements existants sont uniquement palliatifs. Des techniques particulières combinant l'ajout d'éléments lourds dans la tumeur à une irradiation avec des rayons X de basse énergie (<100 keV) ont été proposées en utilisant une source de type synchrotron sous le nom de radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron. Dans le contexte de la préparation d'essais cliniques, il faut envisager l'utilisation de systèmes de planification de traitement et de protocoles de dosimétrie adaptés. Les objectifs de cette thèse étaient (1) de mettre en place une interface de calcul dosimétrique utilisant un code Monte-Carlo généraliste, basé sur des données anatomiques et (2) de proposer une méthode expérimentale de vérification de la dose délivrée dans un volume. L'outil de calcul développé fait appel au code MCNPX pour l'évaluation de la dose dans une géométrie voxélisée à partir des images tomodensitométriques d'un échantillon ou d'un patient. Les calculs ont révélé que des isodoses cliniquement acceptables autour d'un volume cible situé en profondeur dans une tête humaine sont obtenues uniquement avec ajout d'un élément lourd en quantité suffisante pour accroître localement la section efficace d'interaction des tissus ciblés (dans un schéma simple d'irradiation). Par ailleurs, la distribution de dose a été vérifiée à travers l'imagerie par résonance magnétique de gel polymère radiosensible. Les distributions de doses mesurées et calculées sont comparables dans les zones de forts gradients (5% en dose avec une résolution spatiale de 2,1 mm).

Mots-clefs : calcul Monte-Carlo, rayons X, dosimétrie, gels radiosensibles, rayonnement synchrotron, résonance magnétique nucléaire, tomodensitométrie

Unité 647 INSERM « rayonnement synchrotron et recherche médicale », ESRF Medical Beamline, BP220, 38043 Grenoble cedex

Dosimetry for synchrotron stereotactic radiotherapy: Monte Carlo simulations and radiosensitive gels.

High grade gliomas are aggressive tumours for which current treatments are palliative. New therapeutic modalities have been proposed that combine the injection of high atomic number elements and an irradiation with low energy x-rays (below 100 keV) from a synchrotron source. Such techniques are denominated synchrotron stereotactic radiotherapy. In the framework of foreseen clinical trials, a treatment planning system should be available as well as procedures for the verification of dose delivery. Aims of this study were (1) the implementation of a dose calculation tool based on a Monte Carlo code and patient-specific geometry, and (2) three-dimensional dose measurements during a SSR irradiation. The developed dosimetric tool is based on the general purposed code MCNPX and performs the conversion of tomographic data into voxelized geometry. Calculations reveal that clinically acceptable isodoses (for a simple irradiation scheme) are only obtained when a significant amount of high atomic number element is added, thus increasing the interaction cross section of target tissues. Moreover, dose distributions were measured through magnetic resonance imaging of a radiosensitive polymer gel. Measured and calculated doses agree well in high dose gradient regions (5% in dose and a spatial criterion of 2.1 mm).

Keywords: Monte Carlo calculations, x-rays, dosimetry, radiosensitive polymer gel, synchrotron radiation, nuclear magnetic resonance, tomodensitometry

Unité 647 INSERM « rayonnement synchrotron et recherche médicale », ESRF Medical Beamline, BP220, 38043 Grenoble cedex