HAL
open science

Etudes des performances d'un détecteur dédié au contrôle balistique lors des traitements d'hadronthérapie par simulation Monte-Carlo

Arthur Bongrand

To cite this version:

Arthur Bongrand. Etudes des performances d'un détecteur dédié au contrôle balistique lors des traitements d'hadronthérapie par simulation Monte-Carlo. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2019. Français. NNT : 2019CLFAC094 . tel-02923922

HAL Id: tel-02923922

https://theses.hal.science/tel-02923922

Submitted on 27 Aug 2020

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

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

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES

THESE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITE

Spécialité : Constituants élémentaires

par

ARTHUR BONGRAND

Master Rayonnements Ionisants et Applications médicales

Études des performances d'un détecteur dédié au contrôle balistique lors des traitements d'hadronthérapie par simulation Monte-Carlo

Soutenue publiquement le lundi 18 novembre 2019, devant la commission d'examen :

Président :	M. Dominique PALLIN	LPC (Clermont-Ferrand)
Rapporteurs :	M. Daniel CUSSOL	LPC (Caen)
	M. Joël HERAULT	IMPT (Nice)
Examinateur·rice·s	Mme. Marie-Laure GALLIN-MARTEL	LPSC (Grenoble)
	M. Jürgen KIENER	CSNSM (Orsay)
	Mme. Lydia MAIGNE	LPC (Clermont-Ferrand)
Directeurs de thèse :	M. Franck MARTIN	LPC (Clermont-Ferrand)
	M. Emmanuel BUSATO	LPC (Clermont-Ferrand)

Remerciements

Pour pouvoir rédiger une thèse il faut en réalité très peu de choses : un peu d'espoir, beaucoup de travail et la contribution de nombreuses personnes que j'espère pouvoir remercier au détour de ces quelques mots.

J'adresse tout d'abord mes remerciements les plus chaleureux à mes directeurs de thèse, Franck Martin et Emmanuel Busato qui m'ont guidé pour finaliser mes travaux dans les temps tout en me permettant de m'épanouir et d'explorer ma discipline. Au-delà de l'organisation, je tiens à louer votre accompagnement sans faille. Comme ont pu le dire mes prédécesseurs Baptiste Joly, Loïc Lestand et Arnaud Rozes, ce fut un réel plaisir de travailler au sein de l'équipe AVIRM et du pôle PPSE.

Je tiens également à adresser mes plus sincères remerciements à Gérard Montarou et Paul Force de m'avoir fait bénéficier de toute leur expérience et m'avoir prodigué leurs précieux conseils. Merci d'avoir rendu le monde scientifique un peu plus intelligible.

Je tiens à remercier le directeur du LPC, Dominique Pallin, de son soutien depuis mon arrivée au laboratoire et d'avoir accepté de présider mon jury. Dans la continuité, je suis reconnaissant à Daniel Cussol et à Joël Hérault d'avoir accepté d'évaluer consciencieusement mes travaux. Merci également à Marie-Laure Gallin-Martel, Jürgen Kiener et Lydia Maigne d'avoir accepté d'examiner mes travaux avec la même minutie. Vous avez pris le temps de m'écouter et de discuter avec moi et vos remarques m'ont permis d'envisager mon travail sous un autre angle. De tout cela je vous remercie.

De manière certaine, mes travaux n'auraient sans aucun doute pas vu le jour sans l'indispensable appui technique des services de mécanique, d'électronique et d'informatique.

Merci notamment à Christophe Insa, Daniel Lambert, Magalie Magne et Alexandre Soulier de votre bonne humeur et d'avoir toujours su prendre le temps de répondre à toutes mes questions techniques avec patience et pertinence. Merci de m'avoir ouvert vos domaines respectifs.

Merci à Gregory Monte et Dominique Bonnet d'avoir toujours maintenu mon « setup » au top et d'avoir tout tenté pour sauver mon pauvre HP.

Merci au mésocentre d'avoir pris en charge mes longs et complexes calculs de simulations. Merci à David Grimbichler pour ton support très réactif.

Un grand merci également aux autres personnes du laboratoire qui ont fait de mon séjour en Auvergne un moment toujours plus charmant.

Un autre grand merci à l'Institut Méditerranéen de ProtonThérapie pour avoir ouvert ses portes à notre équipe et offert des conditions de manip' cinq étoiles. Merci à Jean-Claude Grini d'avoir pris le temps de m'expliquer avec passion le fonctionnement des installations dans leurs moindres détails.

Je ne pouvais pas oublier d'inclure ici tous ceux que j'ai pu rencontrer durant ces trois années et qui ont su rendre ces instants plus agréables en leur compagnie lors de soirées, randonnées, conférences et (longues) discussions en tout genre : (par ordre alphabétique) Alex(s), Ana Luísa,

Anne, Arianna, Antoine, Boris, Cédric, Emery, Florian, Gabriel, Giovana, Golritz, Guillaume, Henri, Hossein, la « Greek team », Lucía, Manon, Mark, Mattia, Nathanaël, Nova, Ricardo, Sara, Sonia, Siyu, Thibault, William, Yannick, Yasmine, Zuman... On se reverra bientôt !

Je tiens aussi à remercier les étudiants que j'ai pu encadrer durant leurs stages de Master. Merci à Nicolas, Geoffrey et Vadym. Je vous souhaite beaucoup de succès pour l'avenir.

Qu'elles semblent loin les années d'insouciance, merci à Alex, Alizée (à ton tour !), Antoine, Johan, Max', Olivier, Raph', Tarik et Victoria d'être encore là année après année...

Ces remerciements sont aussi l'opportunité de remercier mes parents. Si chacun d'entre vous a choisi de prendre une direction différente, merci de m'avoir laissé choisir la mienne. Merci à mon frère, ma sœur et à toute ma famille, incluant ma « belle famille », de leur intérêt pour mes travaux. Une mention spéciale pour ma Mamie Françoise qui a tenu à lire et à relire soigneusement les 250 pages de mon manuscrit et pour mon père qui est venu régulièrement explorer l'Auvergne avec moi.

Enfin je tiens à dédier mes derniers mots à mon plus beau voyage : ma Christie chérie rencontrée au détour d'un couloir. Main dans la main, les chemins du bonheur seront là pour toujours ! Επόμενη στάση : Νάντη !

Table des matières

Table des matières v

Liste des figures vii

Liste des tableaux xvii

Introduction 3

I Etat de l'art 7

1 L'essor de l'hadronthérapie 9
1.1 « Les » cancers . . . 10
1.2 Protonthérapie . . . 13
1.3 Faisceaux de protons cliniques . . . 20
1.4 Incertitude sur le parcours des protons . . . 23
1.5 De la protonthérapie à la hadronthérapie . . . 27
1.6 Objectifs . . . 40

2 Application du contrôle qualité à l'hadronthérapie 47
2.1 Introduction . . . 48
2.2 Mesure de l'activité β^+induite par l'irradiation . . . 49
2.3 La Tomographie par émission de positons (TEP) . . . 51
2.4 Application de la TEP au contrôle balistique des traitements d'hadronthérapie . . . 58
2.5 Autres stratégies étudiées par d'autres groupes de chercheurs . . . 65
2.6 Bilan . . . 68

3 Le dispositif expérimental 75
3.1 Installation du système DPGA sur faisceau de protons . . . 76
3.2 Le système DPGA, une « quasi »TEP . . . 81
3.3 Algorithme de reconstruction des données . . . 92
3.4 Bilan . . . 98

II Simulation 103

4 Simulation Monte-Carlo avec Geant4 107
4.1 Motivations . . . 108
4.2 Simulation Monte-Carlo des interactions particule-matière . . . 108
4.3 Geant4 . . . 111
4.4 Physique implémentée dans Geant4 . . . 116
4.5 Conclusion . . . 122

5 Étude de la simulation de la production des émetteurs β^+ **127**
5.1 Introduction 128
5.2 Procédure expérimentale 128
5.3 Résultats 130
5.4 Conclusion 140

6 Développement de la simulation du système DPGA dans Geant4 et de la chaîne d'analyse des données simulées **143**
6.1 Structure générale de la simulation 144
6.2 Simulations effectuées 147
6.3 Bilan 153

III Résultats **157**

7 Étude des radioisotopes β^+ produits au cours de l'irradiation **159**
7.1 Émetteurs β^+ produits au cours d'une irradiation par des protons de 65 MeV 160
7.2 Émetteurs β^+ produits au cours d'une irradiation par des protons de hautes énergies (120 - 220 MeV) 174
7.3 Comparaison multi énergies pour les protons et perspectives pour l'optimisation de l'acquisition 186

8 Études de la reconstruction avec un faisceau de protons de 65 MeV **191**
8.1 Validation de la simulation avec un faisceau de protons de 65 MeV 192
8.2 Analyse complémentaire des résultats obtenus par simulation pour la position de référence 202
8.3 Effet de l'acceptance sur la mesure du biais 211
8.4 Conclusion 215

9 Études de la reconstruction avec des faisceaux de protons de haute énergie **219**
9.1 Procédure expérimentale 220
9.2 Simulation d'un faisceau de protons de 120 MeV 220
9.3 Simulation d'un faisceau de protons de 220 MeV 231
9.4 Conclusion 241

Conclusion et perspectives **243**

Liste des figures

1.1 Estimations de l'incidence et de la mortalité dans le monde en 2018 11
1.2 Comparaison de la distribution de dose en profondeur pour un faisceau de rayons X de 8 MeV, un faisceau d'électrons de 20 MeV, et un faisceau de protons d'énergie maximale égale à 190 MeV dans l'eau. 14
1.3 Carte des différents centres d'hadronthérapie opérationnels à travers le monde. . . . 16
1.4 Comparaison des distributions de dose sur une coupe scanner dans un traitement intracrânien par photons et par protons 17
1.5 Rendements en profondeur de faisceaux de protons monoénergétiques dans du tissu humain, pour trois énergies différentes, comparés à d'autres types de rayonnements utilisés en radiothérapie (photons X ou γ, électrons) 17
1.6 Pouvoir d'arrêt des protons dans l'eau 19
1.7 Parcours moyen d'un faisceau de protons dans l'eau 19
1.8 Simulation Monte-Carlo de la diffusion longitudinale et latérale d'un faisceau de protons de 160 MeV dans l'eau. 20
1.9 Distribution de faisceau par technique passive et active. 23
1.10 Illustration de l'impact des incertitudes sur le parcours des faisceaux de photons et de protons. Si une sur-estimation (overshoot) ou une sous-estimation (undershoot) du parcours avec des faisceaux de photons n'a pour conséquence qu'une petite différence de dose pour les organes à risque, ce n'est pas le cas pour des faisceaux des protons où la différence est considérable. Figure adaptée de [46]. 24
1.11 Marges cliniques sur le parcours du faisceau 26
1.12 Illustration de trois différentes stratégies de planification de traitement en protonthérapie et de leur éventuelle sensibilité aux incertitudes sur le parcours des faisceaux de protons. Figure adaptée de [46]. 26
1.13 Schéma des dommages causés à l'ADN par les rayonnements ionisants. 28
1.14 Fraction de survie cellulaire en fonction de la dose pour le modèle linéaire-quadratique. La composante linéaire, αD, traduit la mortalité cellulaire induite par un seul événement (événement létal), et le terme quadratique, βD^2, la mort cellulaire résultant de deux événements sublétaux indépendants produits par le passage de particules distinctes. Le rapport α/β, qui a la dimension d'une dose, mesure la contribution respective des deux modes de mort cellulaire. Il est grand lorsque αD prédomine sur le terme en βD^2, et inversement. 29
1.15 Représentation à l'échelle microscopique des électrons secondaires créés lors du passage de protons et d'ions carbone. 30
1.16 Marges cliniques sur le parcours du faisceau 32
1.17 Dose physique (courbe noire) et dose biologique (courbe rouge) pour une irradiation avec pic de Bragg étalé d'un faisceau d'ions carbone de 290 MeV/n. Figure adaptée de [59]. 32
1.18 Superposition des courbes de dose en fonction de la profondeur dans l'eau pour différents ions. 34
1.19 Diffusion latérale de différents ions dans l'eau. 35

1.20 Plan de traitement d'un chordome de la base du crâne pour les protons, l'hélium et les ions carbone. 35

1.21 Courbes de Bragg mesurées pour des ions oxygène de 284 et 600 MeV/n dans un polyéthylène haute densité ($\rho = 0{,}97\ g.cm^{-3}$) 36

1.22 Double irradiation en champ opposé d'une géométrie idéalisée simulant un cas typique de cancer de la tête et du cou. 37

1.23 Protonthérapie par mini-faisceaux de protons (pMBRT) 38

2.1 Illustration schématique de la fragmentation nucléaire résultante de l'interaction entre un hadron et un atome de la cible. Cette fragmentation conduit à la production de rayonnements rapides (prompts) et retardés. Les gamma prompts ou les gamma d'annihilation retardés issus des désintégrations β^+peuvent être détectés à l'extérieur du patient et être utilisés pour déterminer le parcours des hadrons en ligne. Adapté de [5]. 48

2.2 Profils d'activités β^+mesurés pour des irradiations avec différents faisceaux de hadrons dans une cible de PMMA et profil de dose correspondant (pic de Bragg). Adapté de [10]. 50

2.3 Schéma représentant les différentes étapes de la désintégration à la génération des photons gamma de 511 keV : 1) désintégration et parcours du positon jusqu'à la rencontre avec un électron du milieu; 2) création du positronium; 3) annihilation du positronium et création des photons gamma de 511 keV. Adapté de [13]. 51

2.4 Schéma représentant le principe d'un examen TEP : a) création du radiopharmaceutique; b) injection du radiopharmaceutique; c) détection de l'information sur un anneau TEP. Adapté de [13]. 52

2.5 Illustration des principaux types de coïncidences : a) vraie; b) diffusée; c) et d) fortuites; e) multiple. Adapté de [13]. 54

2.6 Schéma représentant l'erreur de localisation liée au parcours du positon dans la matière. Adapté de [13]. 54

2.7 À gauche : distribution des lieux d'annihilation par rapport à la position de la source (0,0) dans le cas du fluor-18, du carbone-11, de l'azote-13 et de l'oxygène-15. À droite : projection selon l'axe x de la distribution des points d'annihilation du positon. L'utilisation de l'oxygène-15 qui émet un positon avec un libre parcours moyen 4,5 fois supérieur à celui du positon émis par le fluor-18 donnera donc une résolution spatiale quatre fois inférieure. Adapté de [17]. 55

2.8 Comparaison entre la TEP conventionnelle et la TOF-PET. La différence de temps de vol mesurée entre les photons en TOF-PET permet de contraindre le point d'annihilation le long de la LOR. Adapté de [27]. 57

2.9 Comparaison de l'approche des détecteurs TEP PMT et des détecteurs dSiPM. Pour la TEP PMT, les scintillateurs sont couplés à de multiples PMT. La mesure de la position du photon incident est alors obtenue par un traitement analogique des signaux acquis ce qui provoque un temps mort significatif. Les SiPM assemblés en matrice suivent la même logique de traitement. Pour les dSiPM PET, le couplage 1 :1 d'un scintillateur et d'un détecteur numérique permet d'obtenir directement sous la forme d'un signal numérique et pratiquement sans temps mort la position d'interaction des photons incidents. Adapté de [26]. 57

2.10 Vue déshabillée (à gauche) et globale (à droite) du détecteur BASTEI utilisé au GSI. Adapté de [2]. 59

2.11 Principe de contrôle du dépôt de la dose en carbonethérapie à travers la mesure de l'activité β^+secondaire induite par l'irradiation d'une tumeur de la base du crâne. Comparaison entre l'activité mesurée avec le dispositif BASTEI pendant l'irradiation (droite), l'activité simulée (milieu), et la dose planifiée lors de la conception du plan de traitement (gauche). Comme on peut le voir à partir de la répartition des doses superposées sur le tomodensitomètre, les ions carbone ne doivent pas atteindre le tronc cérébral qui est un organe à risque. La comparaison des distributions d'activité prévues avec les distributions d'activité mesurées β^+montrent que cette exigence a été satisfaite lors du traitement. Les raies d'isodose et d'isoactivité sont colorées selon une palette « arc-en-ciel » et indiquent des niveaux de 5%, 15%, ..., 95% du maximum de dose. Adapté de [2]. 59
2.12 Illustrations schématiques de la géométrie du AS-SROP ; vue 3D (a) et vue de dessus (b). Adapté de [39]. 61
2.13 Photographies du petit prototype AS-SROP prises de profil en mode fermé (PET classique) à gauche et en mode ouvert (OpenPET) à droite. Le passage du mode fermé au mode ouvert s'effectue en dix secondes. Adapté de [39]. 61
2.14 Photographie du système DoPET au CCB. Les deux têtes fixes et le fantôme sont placés devant la bride du faisceau, sur la table de traitement. Sur la gauche se trouve la malle de transport contenant toute l'électronique d'acquisition de données et l'alimentation HV. Adapté de [45]. 62
2.15 (a) : Photographie du système TEP d'INSIDE installé dans la salle de traitement du CNAO. La bride du faisceau se trouve à gauche. Adapté de [45]. 63
2.16 En haut : photo de l'installation du Philips DPC TOF-PET *in situ* au HIT. La distance entre les deux détecteurs sur la photo est plus grande que dans l'expérience réalisée. En bas : vue d'ensemble schématique du dispositif de mesure (pas à l'échelle), avec les distances affichées en centimètres. Adapté de [49]. 64
2.17 Position d'émission de photons de désexcitation et de particules secondaires ayant des énergies supérieures à 1 MeV sortant d'une cible d'eau (cylindre de 15 cm de diamètre, 40 cm de longueur) irradiée par un faisceau de protons et d'ions carbone. Ces distributions résultent d'une simulation Geant4. Adapté de [53]. 66
2.18 Illustration schématique de la technique gamma-PET basée sur plusieurs bras Compton proposée dans [59], qui pourrait être étendue au fonctionnement hybride en exploitant séparément l'imagerie Compton des gamma prompts pendant les temps de déversement du faisceau et l'imagerie TEP pendant les temps de pause du faisceau. Adapté de [59]. 67
2.19 Principe de détection des ondes acoustiques radio-induites. Adapté de [64]. 67

3.1 Illustration des différents dispositifs expérimentaux utilisés lors des différentes expériences sous faisceau effectuées lors de la construction du DPGA. Adapté de [3]. . 77
3.2 Vue d'ensemble de la ligne Medicyc. 79
3.3 Extension transverse du faisceau Medicyc 79
3.4 Vue d'ensemble de la ligne PROTEUS® ONE. 80
3.5 Vue CAO du portique du PROTEUS® ONE. 81
3.6 Vue CAO du DPGA 82
3.7 Constituants élémentaires du DPGA 82
3.8 Vue dépliée d'une demi-couronne du DPGA 83
3.9 Vue d'ensemble d'une carte ASM. 85
3.10 Impulsion typique après numérisation et soustraction du piédestal. 86
3.11 Fonctionnement schématique de la lecture des données des cartes ASM par VME. En rouge le bus d'adressage, en bleu le bus de données. Figure adaptée de [3]. 87
3.12 Temps de numérisation et de transit des données d'une carte ASM. Figure adaptée de [3]. 88
3.13 Configuration 89

3.14 Illustration des deux systèmes de DAQ. À gauche l'architecture VME, à droite l'architecture µTCA. 91
3.15 Schéma de principe et notations utilisées pour le calcul des coordonnées du point d'annihilation par approche minimum. 92
3.16 Profils d'activité reconstruits avec l'algorithme MA (histogramme discret) et son estimation par noyau (courbe verte) pour différents paramètres de lissage h. 93
3.17 Vue de la source ponctuelle de ^{22}Na positionnée dans le DPGA. 95
3.18 Profil d'activité reconstruit avec l'algorithme MA (histogramme discret) et son estimation par noyau (courbe pleine) pour une source de ^{22}Na près du centre du champ de vue du DPGA. 95
3.19 Position reconstruite en fonction de la position réelle pour différentes positions de la source. Le balayage est effectué le long de l'axe z par pas de 5 mm autour du centre du champ de vue pour un total de huit positions. Les positions réelles et reconstruites sont relatives à la première position (désignée par l'exposant 0). Les valeurs attendues sont représentées par une ligne noire. Les différences entre les points de données et les valeurs théoriques sont une mesure de la précision de l'algorithme MA. Le graphique inséré en haut à gauche montre les profils reconstruits pour toutes les positions de sources. 96
3.20 Cible constituée d'un ensemble de dix lamelles minces de PMMA placées perpendiculairement à l'axe du faisceau. 96
3.21 Profil d'activité reconstruit obtenu après irradiation de la cible constituée d'un ensemble de lamelles minces de PMMA par le faisceau de protons Medicyc. Nous pouvons remarquer que compte tenu du champs de vue du DPGA, seules huit des dix lamelles sont visibles. 97
3.22 Position reconstruite en fonction de la position réelle pour la cible de PMMA fractionnée en lamelles (voir texte). Les deux positions sont relatives à la première position (désignée par l'exposant 0). La valeur attendue est également indiquée par la ligne rouge. Les différences entre les points de données et les valeurs théoriques sont une mesure de la précision de l'algorithme MA. 97

4.1 Catégorie de classes de Geant4 112
4.2 Track 112
4.3 Step 113
4.4 Geant4 114
4.5 Inventaire des principaux modèles hadroniques implémentés dans Geant4 122

5.1 Différence relative des taux de production des émetteurs β^+ mesurés par Dendooven *et al.* et ceux obtenus par simulation de deux modèles hadroniques différents (BIC et BIC_AllHP). 130
5.2 Distributions des vertex des émetteurs β^+produits (colonne de gauche) et des positions d'annihilation (colonne de droite) induit par un faisceau de protons de 55 MeV dans une cible de PMMA ($5 \times 5 \times 5$ cm^3) pour BIC (en haut) et BIC_AllHP (en bas). . 133
5.3 Sections efficaces de la principale réaction de production pour les principaux émetteurs β^+produits lors d'une irradiation proton. Les sections efficaces expérimentales sont extraites de la base de données EXFOR [10] pour le carbone-11 et l'oxygène-15 et des travaux de Rimmer *et al.* [11] pour l'azote-12 et sont représentées par des points colorés. Les valeurs de section efficace utilisées en interne par Geant4 sont obtenues directement par la lecture des bases de données intégrées à Geant4 pour BIC_AllHP et indirectement par l'estimation du libre parcours moyen pour BIC. . . 135

5.4 Évolution de l'énergie cinétique des protons ayant entrainé une réaction nucléaire en fonction de la distance parcourue dans une cible de PMMA durant une irradiation protons à 55 MeV. La moyenne est représentée par un cercle, la médiane par une ligne au centre d'une boite. Le dessus de la boite représente le quartile supérieur (Q3) et le dessous de la boite représente le quartile inférieur (Q1). Le profil de dose correspondant est représenté en rouge. 136
5.5 Évolution de la fluence des protons en fonction de la distance parcourue dans une cible de PMMA durant une irradiation protons à 55 MeV. 136
5.6 Comparaisons entres les profils reconstruits à partir des données de sections efficaces expérimentales et des profils obtenus par comptage pour les principaux émetteurs β^+produits lors de l'irradiation d'une cible de PMMA par un faisceau de protons. 138
5.7 Distributions des vertex pour le carbone-11 (en haut à gauche), l'oxygène-15 (en haut à droite) et l'azote-12 (en bas) induites par des protons de 55 MeV dans une cible PMMA (5 x 5 x 5 cm^3). Les distributions obtenues avec la simulation GEANT4 à l'aide du modèle BIC (BIC_AllHP) sont représentées par une ligne rouge (bleue). Les sections efficaces expérimentales, extraites de la base de données EXFOR [10] pour le carbone-11 et l'oxygène-15 et des travaux de Rimmer *et al.* [11] pour l'azote-12, sont représentées par des points colorés. 139
5.8 Évolution du nombre de protons simulés (en millions par jour) en fonction de l'énergie incidente pour deux physics list différentes lors d'une irradiation de protons dans du PMMA. Pour chacun des deux modèles, une courbe de tendance polynomiale a été tracée en rouge. 140

6.1 Le DPGA modélisé dans Geant4. Les 240 canaux de détection sont représentés par 240 cristaux de LYSO entourés de Téflon (en jaune sur la figure). 145
6.2 Variabilité de la sensibilité axiale en TEP 3D. Une source positionnée au centre du tomographe (position A) est vue avec un angle d'ouverture plus important que pour source excentrée (B). Adapté de [4]. 148
6.3 Évolution de l'acceptance et de la sensibilité absolue du DPGA en fonction de la position le long de l'axe longitudinal. 149
6.4 Irradiation d'une cible de PMMA par des faisceaux de protons de différentes énergies avec Geant4. Le pic de Bragg est placé au centre du champ de vue du DPGA. Les protons sont représentés en bleu, les gamma en vert, les électrons en rouge, les positons en violet et les dépôts d'énergie en jaune. 149
6.5 Illustration de la méthode de duplication des données simulées à partir des événements reconstruits. Cette méthode se décompose en 3 étapes : (1) Les événements simulés sont triés en fonction du temps de création du proton. (2) Le lot d'événements simulé est dupliqué jusqu'à obtenir le nombre de protons souhaité. (3) Pour éviter d'avoir un même motif, les temps d'annihilations de chacun des émetteurs β^+sont de nouveau tirés avec une loi exponentielle. 151
6.6 Comparaison de la distribution de dose en profondeur de faisceaux de protons d'énergie cliniques dans du PMMA. 152
6.7 Évolution de la position du Pic de Bragg en fonction de l'énergie initiale du proton pour différents matériaux. La composition des matériaux « G4_* » est disponible dans [5]. 152

7.1 Taux de production et d'annihilation relatif des principaux émetteurs β^+produits durant une irradiation en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA. Chaque étiquette de données contient le taux de production, le nom du radioisotope et sa proportion (%). 163

7.2 Nombre de β^+annihilés dans la cible pendant 1 ms, 100 ms, 1 s, 10 s, 20 min et 4 h. L'irradiation de la cible de PMMA par un faisceau de protons de 65 MeV d'intensité 5 nA dure une seconde. Les figures (a), (b) et (c) montrent donc la phase d'activation de la cible et les figures (d), (e) et (f) la phase de décroissance radioactive de la cible. Dans chaque légende, la ligne entries et le pourcentage indiquent le nombre total d'entrées et la proportion que ce nombre représente par rapport au nombre total de β^+annihilés dans la cible. 165

7.3 Proportion des différents radioisotopes parents dans la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA. 166

7.4 Proportion des différents radioisotopes parents dans la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition pour une acquisition synchronisée sur les temps de pause du faisceau durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA. 166

7.5 Évolution cumulée du nombre d'annihilation β^+en fonction du temps pour différentes intensités durant une irradiation d'une seconde en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA. 167

7.6 Évolution du profil d'activité β^+en fonction du temps d'acquisition durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 65 MeV d'intensité 5 nA dans une cible de PMMA. 169

7.7 Superposition des différents profils d'activité normalisés pour les 4 principaux émetteurs β^+durant une irradiation en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA ainsi que du profil de dose correspondant (pic de Bragg). La position du maximum du pic de Bragg est représenté par la ligne noire pointillée. 170

7.8 Évolution de l'énergie cinétique des protons ayant entrainé une réaction nucléaire en fonction de la distance parcourue dans une cible de PMMA durant une irradiation protons à 65 MeV. La moyenne est représentée par un cercle, la médiane par une ligne au centre d'une boite. Le dessus de la boite représente le quartile supérieur (Q3) et le dessous de la boite représente le quartile inférieur (Q1). Le profil de dose correspondant est représenté en rouge. 170

7.9 Profil d'activité normalisé pour le ^{17}F durant une irradiation en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA. 171

7.10 Profils d'activité normalisés pour le ^{10}C et l'^{14}O durant une irradiation en proton à 65 MeV dans une cible de PMMA. 172

7.11 Schéma de désintégration simplifié de l'azote-12. 172

7.12 Taux de production et d'annihilation relatif des principaux émetteurs β^+produits durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA. Chaque étiquette de données contient le taux de production et le nom du radioisotope. . . . 176

7.13 Nombre de β^+annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition durant une irradiation d'une seconde en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA. . . 178

7.14 Proportion des différents radioisotopes parents dans la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA. . . 180

7.15 Évolution du profil d'activité β^+en fonction du temps d'acquisition durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA. 182

7.16 Superpositions des profils d'activité normalisés pour les 4 principaux émetteurs β^+durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA ainsi que du profil de dose correspondant (pic de Bragg). La position du maximum du pic de Bragg est représenté par une ligne noire. 183

7.17 Évolution de l'énergie cinétique des protons ayant entrainé une réaction nucléaire en fonction de la distance parcourue dans une cible de PMMA durant une irradiation protons à 120 et 220 MeV. La moyenne est représentée par un cercle, la médiane par une ligne au centre d'une boite. Le dessus de la boite représente le quartile supérieur (Q3) et le dessous de la boite représente le quartile inférieur (Q1). Le profil de dose correspondant est représenté en rouge. 184

7.18 Profils d'activité normalisés pour le ^{10}C et l'^{14}O durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA. 185

7.19 Taux de production relatifs des principaux émetteurs β^+ produits durant une irradiation en protons à 65, 120, 160 et 220 MeV dans une cible de PMMA de respectivement 5x5x5 cm^3, 5x5x10 cm^3, 5x5x18 cm^3 et 5x5x28 cm^3. Chaque étiquette de données contient le taux de production et le nom du radioisotope. 187

8.1 Schéma de désintégration $^{176}_{71}$Lu 192

8.2 Illustration des trois types d'événements LYSO possibles 193

8.3 Énergie mesurée dans les cristaux à partir de la radioactivité naturelle du LYSO. L'axe des abscisses représente l'énergie mesurée pour les cristaux situés dans la partie droite du DPGA et l'axe des ordonnées l'énergie mesurée pour ceux situés dans la partie gauche. Comme attendu, on distingue clairement les raies à 202 et 307 keV du lutécium-176. La région d'intérêt des coïncidences recherchées est représentée en vert. 194

8.4 Illustration des trois configurations de déclenchement mises en œuvre dans la carte THOR. 194

8.5 Énergie des particules mesurée en fonction de la différence entre le temps de l'événement et le temps de référence. 196

8.6 Profils d'activités β^+ reconstruits avec l'algorithme MA lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec le faisceau de protons Medicyc. 197

8.7 Décalage mesuré en fonction du décalage réel pour dix positions de cible différentes. Les décalages sont définis par apport à la position de la première cible (désignée par l'exposant 0). La valeur attendue ainsi que la plage d'incertitude ±2 mm est représenté en rouge. 197

8.8 Profils d'activités β^+ reconstruits avec l'algorithme MA et la méthode d'estimation par noyau lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec le faisceau de protons Medicyc. 200

8.9 Décalage mesuré en fonction du décalage réel pour plusieurs positions de cible différentes à partir de données expérimentales et simulées. Les décalages sont définis par apport à la position de la première cible (désignée par l'exposant 0). La valeur attendue ainsi que la plage d'incertitude ±2 mm est représenté en rouge. 201

8.10 Profils d'activité β^+ expérimentaux et obtenus par simulation pour différentes positions 202

8.11 Profil reconstruit et profil discret, obtenus après une irradiation de 15 minutes en proton à 65 MeV dans une cible de PMMA pour plusieurs positions de cible situées autour du centre du champ de vue du DPGA (± 2 cm autour du centre géométrique). La proportion de chaque isotope émetteur β^+ est indiquée pour chaque valeur de position reconstruite. 203

8.12 Illustration de différents types de coïncidences. 204

8.13 Schéma de désintégration simplifié du carbone-10. 205

8.14 Illustration d'une coïncidence $\gamma_{annihilation}\gamma_{simples}$ 206

8.15 Profils discrets et profils continus « vrais » d'activités β^+ pour les 4 principaux émetteurs β^+ durant une irradiation de 15 minutes en proton à 65 MeV dans une cible de PMMA pour deux positions de cible différentes. Les lignes pointillées indiquent les contours de la cible. Les quatre premiers profils sont obtenus pour une cible placée à la position de référence, soit dans la partie gauche du détecteur et les quatre dernières sont obtenues pour une cible placée à 20 mm de la position de référence, soit dans la partie droite du détecteur. 207
8.16 Profils d'activités β^+ reconstruits avec l'algorithme MA lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec le faisceau de protons Medicyc. 212
8.17 Différences entre les décalages reconstruits et réels en fonction de la position de la cible de PMMA homogène lors d'une irradiation avec le faisceau de protons Medicyc. 212
8.18 Illustration de l'effet de l'acceptance sur la forme du profil. Pour une cible située dans la partie gauche, l'acceptance sera la plus élevée au niveau du fall-off alors qu'elle sera la moins élevée pour une cible située dans la partie droite. 213
8.19 Biais de reconstruction obtenus à partir de différents paramètres de lissage dans tout le champ de vue du DPGA après une irradiation de 15 minutes en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA. 213
8.20 Évolution de la valeur du biais en fonction du temps d'acquisition pour plusieurs paramètres de lissage et différentes positions de cible autour du centre du champ de vue. 214
8.21 Évolution de la valeur du biais en fonction du temps pour les principaux émetteurs β^+ après sélections et différentes positions de cible autour du centre du champ de vue (h=1,8). 215

9.1 Profils d'activités β^+ reconstruits avec l'algorithme MA lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec un faisceau de protons de 120 MeV pour trois temps d'acquisition : 1, 10 et 30 secondes. Pour chaque temps d'acquisition, les profils d'activités ont été reconstruits pour douze positions de cibles, couvrant 12 cm le long de l'axe du faisceau dans le champ de vue du détecteur. 221
9.2 Biais mesurés pour plusieurs positions de cible différentes à partir de données simulées obtenues lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec un faisceau de protons de 120 MeV. Les décalages sont définis par rapport à la position de la première cible (désignée par l'exposant 0). La valeur attendue ainsi que la plage d'incertitude ±2 mm sont représentées en rouge. 222
9.3 Profil reconstruit et profil discret, obtenus après une irradiation de 1, 10 et 30 secondes en proton à 120 MeV dans une cible de PMMA placée à la position de référence. La proportion de chaque isotope β^+ est indiquée pour chaque valeur de position reconstruite. 223
9.4 Profils discrets et profils continus d'activités β^+ pour les 4 principaux émetteurs β^+ acquis durant une irradiation de 1 et 10 secondes en proton à 120 MeV dans une cible de PMMA pour la position de référence. Les lignes pointillées indiquent le contour de la cible. 226
9.5 Profils discrets et profils continus d'activités β^+ pour les 4 principaux émetteurs β^+ acquis durant une irradiation de 30 secondes en proton à 120 MeV dans une cible de PMMA pour la position de référence. Les lignes pointillées indiquent le bord de la cible. . . 227
9.6 Biais de reconstruction obtenus à partir de différents paramètres de lissage dans tout le champ de vue du DPGA après une irradiation de 1, 10 et 30 secondes en protons à 120 MeV dans une cible de PMMA 229
9.7 Évolution de la valeur du biais en fonction du temps d'acquisition pour plusieurs paramètres de lissage et différentes positions de cible autour du centre du champ de vue. 230

9.8 Évolution de la valeur du biais en fonction du temps pour les principaux émetteurs β^+ acquis après sélections et différentes positions de cible autour du centre du champ de vue (h=2,0). 230
9.9 Irradiation d'une cible de PMMA par un faisceau de protons de 220 MeV avec Geant4. Le pic de Bragg est placé au centre du champ de vue du DPGA. Les protons sont représentés en bleu, les gamma en vert, les électrons en rouge, les positons en violet et les dépôts d'énergie en jaune. 231
9.10 Profils d'activités β^+ reconstruits avec l'algorithme MA lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec le faisceau de protons PROTEUS® ONE de 220 MeV. . . . 232
9.11 Biais mesuré pour plusieurs positions de cible différentes à partir de données simulées obtenues lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec un faisceau de protons de 220 MeV. Les décalages sont définis par rapport à la position de la première cible (désignée par l'exposant 0). La valeur attendue ainsi que la plage d'incertitude ±2 mm sont représentées en rouge. 233
9.12 Profil reconstruit et profil discret, obtenus après une irradiation de 1, 10 et 30 secondes en proton à 220 MeV dans une cible de PMMA placée à la position de référence. La proportion de chaque isotope β^+ est indiquée pour chaque valeur de position reconstruite. 234
9.13 Profils discrets et profils continus d'activités β^+ pour les 4 principaux émetteurs β^+ acquis durant une irradiation de 1 et 10 secondes en proton à 220 MeV dans une cible de PMMA pour la position de référence. La ligne pointillée indique le bord de la cible. . 236
9.14 Profils discrets et profils continus d'activités β^+ pour les 4 principaux émetteurs β^+ acquis durant une irradiation de 30 secondes en proton à 220 MeV dans une cible de PMMA pour la position de référence. La ligne pointillée indique le contour de la cible. . . . 238
9.15 Biais de reconstruction obtenus à partir de différents paramètres de lissage dans tout le champ de vue du DPGA après une irradiation de 1, 10 et 30 secondes en protons à 220 MeV dans une cible de PMMA. 239
9.16 Évolution de la valeur du biais en fonction du temps d'acquisition pour plusieurs paramètres de lissage et différentes positions de cible autour du centre du champ de vue. 240
9.17 Évolution de la valeur du biais en fonction du temps pour les principaux émetteurs β^+ acquis après sélections, pour différentes positions de cible autour du centre du champ de vue (h=2,0). 240

Liste des tableaux

2.1 Propriétés de certains scintillateurs utilisés en imagerie médicale fonctionnelle. Tableau extrait de [16]. Certains paramètres peuvent varier selon la pureté du cristal, les conditions de température et de pression ainsi que de l'hygrométrie ambiante. . 53
2.2 Comparatif des différents systèmes TEP en ligne construits et actuellement en cours de développement. 63

3.1 Caractéristiques des DRS4 tels qu'ils sont utilisés dans l'électronique du DPGA. . . . 85
3.2 Comparaison des caractéristique des systèmes VME et µTCA. 99

4.1 Processus électromagnétiques implémentés dans les « *physics list* » G4EmStandardPhysics.116

5.1 Caractéristiques d'intérêt pour les émetteurs β^+ potentiellement produits lors d'une irradiation de protons à 55 MeV avec une cible de PMMA. 129
5.2 Taux de production des émetteurs β^+ produits dans une cible de PMMA par un faisceau de protons de 55 MeV obtenus expérimentalement par Dendooven *et al.* [8] et par la simulation avec deux modèles hadroniques (BIC et BIC_AllHP). 130
5.3 Taux de production du fluor-17 et de l'azote-13 pour un faisceau de protons de 55 MeV et une cible PMMA obtenus expérimentalement par Dendooven *et al.* [8] et par la simulation avec les deux modèles hadroniques (BIC et BIC_AllHP). 131
5.4 Taux de production des émetteurs β^+ pour des faisceaux de protons de 65, 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA par la simulation avec deux modèles hadroniques (BIC et BIC_AllHP) 132

6.1 Caractéristiques des matériaux modélisés dans Geant4 pour la simulation du DPGA et de sa cible. 145
6.2 Paramètres de la structure temporelle des faisceaux Medicyc et PROTEUS® ONE utilisés dans la simulation. Dans le cas de PROTEUS® ONE, l'intensité du faisceau dépend de l'énergie initiale du faisceau (les taux de transmission (TT) sont de 1,5 % à 120 MeV et de 6,2% à 220 MeV). 147

7.1 Caractéristiques d'intérêt obtenues par simulation pour les principaux isotopes β^+ produits durant une irradiation en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA (5x5x5 cm^3). L'incertitude indiquée correspond à l'écart-type de la distribution. 160
7.2 Caractéristiques des β^+ produits lors d'une irradiation en protons de 65 MeV dans une cible de PMMA, par processus de conversion de $\gamma_{prompts}$. Le parcours moyen total du β^+ comprend la distance entre le lieu de production du γ et celui de création du β^+ et le parcours moyen du β^+. Les incertitudes indiquées correspondent aux écarts-types des distributions. 162
7.3 Production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition, et de leur radioisotope parent durant une irradiation d'une seconde en protons à 65 MeV d'intensité 5 nA dans une cible de PMMA. La ligne « Total Acquisition synchronisée » correspond à la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible obtenue seulement pendant les temps de pause du faisceau. 165

7.4 Caractéristique des émetteurs β^+ qui peuvent émettre un γ de désexcitation après une désintégration β^+. 171
7.5 Caractéristiques d'intérêt obtenues par simulation pour les principaux isotopes β^+ produits durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA. L'incertitude indiquée correspond à l'écart-type de la distribution. 175
7.6 Caractéristiques des β^+ provenant de la conversion des $\gamma_{prompts}$ durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA. Le parcours moyen total du β^+ comprend la distance entre le lieu de production du γ et celui de création du β^+ et le parcours moyen du β^+. L'incertitude indiquée correspond à l'écart-type de la distribution. 177
7.7 Production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition, et de leur radioisotope parent durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 120 MeV dans une cible de PMMA. Le « Total Acquisition synchronisée » correspond à la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible obtenue seulement pendant les temps de pause du faisceau. 179
7.8 Production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition, et de leur radioisotope parent durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 220 MeV dans une cible de PMMA. Le « Total Acquisition synchronisée » correspond à la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible obtenue seulement pendant les temps de pause du faisceau. 179
7.9 Caractéristiques des β^+ provenant de la conversion des $\gamma_{prompts}$ durant une irradiation en protons à 65, 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA de respectivement 5x5x5 cm^3, 5x5x10 cm^3 et 5x5x28 cm^3. Le parcours moyen total du positon comprend la distance entre le lieu de production du γ et celui de création du positon et le parcours moyen du positon. L'incertitude indiquée correspond à l'écart-type de la distribution. 187

8.1 Efficacité relative des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 15 minutes pour une cible de PMMA placée à la position de référence. 209
8.2 Efficacité cumulée des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 15 minutes pour une cible de PMMA placée à la position de référence. 209
8.3 Efficacité relative des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 15 minutes pour une cible de PMMA placée à 20 mm de la position de référence. 210
8.4 Efficacité cumulée des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 15 minutes pour une cible de PMMA placée à 20 mm de la position de référence. 210

9.1 Efficacité relative des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 50 secondes pour une cible de PMMA placée à la position de référence. 228
9.2 Efficacité cumulée des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 50 secondes pour une cible de PMMA placée à la position de référence. 228
9.3 Efficacité relative des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 50 secondes pour une cible de PMMA placée à la position de référence. 237
9.4 Efficacité cumulée des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 50 secondes pour une cible de PMMA placée à la position de référence. 237

Liste des abréviations

CJP	centre Jean Perrin
CPO	centre de protonthérapie d'Orsay
CDB	cassure double brin
CSB	cassure simple brin
DPGA	détecteur pixelisé de grande acceptance
DRS	domino ring sample
EBR	efficacité biologique relative
FDG	fluorodésoxyglucose
FIFO	first in first out
FOV	champ de vue (field of view)
FPGA	circuit logique programmable (field programmable gate array)
FWHM	largeur à mi-hauteur (full width at half maximum)
GANIL	grand accélérateur national d'ions lourds
HIT	Heidelberg Ionenstrahl-Therapiezentrum
IMPT	institut mediterranéen de protonthérapie
LOR	ligne de réponse (line of response)
LYSO	oxyorthosilicate de lutécium et d'ytrium
MLEM	maximum likelihood expectation maximization
OAR	organe à risque
PBS	balayage (pencil-beam scanning)
PMMA	polyméthacrylate de méthyle
PMT	tube photomultiplicateur (photomultiplier tube)
RF	radio fréquence
SCA	mémoire analogique à capacités commutées (switched capacitor array)
SOBP	pic de Bragg étalé (spread out bragg peak)
TDC	convertisseur temps numérique (time to digital converter)
TEL	transfert d'énergie linéique
TEP	tomographie par émission de positons
THOR	trigger - horloge
VME	versa module europa

Introduction

Au fil du temps les maladies dites « cancéreuses », ou plus simplement appelées « cancers », sont devenues un problème de santé publique majeur. En effet, seconde cause de mortalité dans les pays industrialisés, on estime que le cancer touchera au cours de leur vie un homme sur deux et une femme sur trois. Au niveau mondial, environ 12,7 millions de nouveaux patients par an sont atteints d'un cancer. Les estimations statistiques, régulièrement revues à la hausse, prédisent même jusqu'à 26 millions de ces nouveaux patients en 2030.

Afin de résoudre ce problème efficacement, un véritable arsenal thérapeutique a été inventé et déployé au cours des quarante dernières années. Toutefois cet arsenal fait encore l'objet d'intenses recherches afin d'optimiser les traitements pour mieux identifier, cibler et détruire les tissus cancéreux tout en préservant au mieux les tissus sains.

Bien que divers types de thérapies soient pratiqués pour traiter les tumeurs cancéreuses, ce sont plus particulièrement les techniques de radiothérapie externe utilisant des faisceaux d'ions (protons ou ions légers) qui ont suscité un vif intérêt au cours de ces deux dernières décennies. En effet, l'utilisation de ces faisceaux a l'avantage de permettre, lors du traitement, un dépôt d'énergie localisé en fin de parcours dans une zone réduite de l'espace (« pic de Bragg »). De plus, biologiquement, certaines espèces d'ions ont des propriétés cytotoxiques bien supérieures aux techniques de radiothérapie conventionnelle (photons et électrons).

Dès lors, les cibles privilégiées pour la thérapie par faisceaux d'ions, nommée hadronthérapie (ou protonthérapie lorsque qu'il s'agit de protons) sont les tumeurs « radiorésistantes » pour lesquelles les traitements nécessitent une balistique très précise du fait de la présence d'organes à risques à proximité.

Cependant, comme la détermination du parcours des ions et donc de la dose délivrée est dépendante de grandeurs qui restent difficiles à mesurer précisément, d'importantes marges de sécurité doivent être prises lors de la conception du plan de traitement. En effet, toute erreur sur le parcours peut amener à délivrer aux tissus sains une dose potentiellement très importante, ce qui entrainerait des effets secondaires dramatiques. Une erreur peut également entraîner une sous-dose importante dans le volume tumoral réduisant fortement les chances de succès du traitement.

En conséquence, il est nécessaire de mettre en place un système performant de contrôle balistique afin de garantir la qualité du traitement en minimisant les risques. En effet, seul un suivi du déroulement du traitement peut permettre de comprendre comment le traitement est effectivement délivré afin de l'arrêter et de le corriger dans le cas où les mesures seraient en désaccord avec le plan de traitement. Par ailleurs, la réduction des marges de sécurité par un système de contrôle balistique permettrait de pouvoir traiter des cancers pour lesquels il est impossible de concevoir un traitement clinique compte tenu des marges actuellement appliquées en routine clinique.

Une des possibilités pour le contrôle balistique repose sur la mesure en temps réel de la distribution spatiale des radionucléides émetteurs de positons produits par réaction de fragmentation entre le projectile et la cible et donc sur la détection en coïncidence de deux photons. Actuellement, de telles mesures sont basées sur le principe de la Tomographie par Émission de Positons (TEP) couramment utilisée en médecine nucléaire. Cependant l'application de la TEP au contrôle balistique en ligne des traitements par faisceaux d'ions est soumise à plusieurs contraintes :

— Une faible statistique pouvant être acquise puisque l'activité β^+secondaire induite lors des réactions nucléaires est faible.
— Un important bruit de fond provoqué par la production en parallèle d'autres particules secondaires pendant l'irradiation.
— L'utilisation d'un tomographe ayant une forme compatible avec le passage du faisceau et les contraintes d'encombrement propres à la salle de traitement. De plus, généralement développés à partir de deux têtes de détection, ces tomographes disposent ainsi d'une couronne de détection incomplète, source d'important artefacts géométriques.
— La lenteur d'exécution des algorithmes de reconstruction tomographique.

Du fait de ces contraintes, les caméras TEP cliniques ne sont pas adaptées à cet usage. Afin de proposer un nouveau dispositif bien adapté au contrôle balistique en ligne des traitements d'hadronthérapie et à ses contraintes, un premier prototype appelé Détecteur Pixelisé de Grande Acceptance (DPGA) a été conçu puis construit au sein du laboratoire de Physique de Clermont. Le système DPGA comprend une géométrie de détection adaptée au passage du faisceau. De plus, couplé avec un système d'acquisition à grande bande passante, le DPGA permet l'envoi et le traitement des données mesurées directement pendant l'irradiation.

Afin de pallier la lenteur d'exécution des algorithmes de reconstruction tomographique, le DPGA a l'ambition d'utiliser une reconstruction directe (c'est-à-dire l'évaluation directe de la position d'annihilation sans reconstruction tomographique inverse) et donc de pouvoir effectuer un contrôle balistique en ligne et en temps réel.

Si plusieurs tests prometteurs sur différents faisceaux d'ions ont déjà eu lieu pour orienter et valider les choix techniques retenus pour le DPGA, ces tests n'ont pu être effectués qu'avec des versions incomplètes du DPGA. Ce travail s'est donc attaché à caractériser et optimiser les performances du DPGA et à déterminer par simulation son potentiel lors de son utilisation en faisceau clinique.

Pour cela nous avons développé une simulation Monte-Carlo dédiée permettant de comprendre la physique associée, le détecteur et les expériences effectuées sur un faisceau de protons de 65 MeV à l'Institut Méditerranéen de ProtonThérapie – IMPT – de Nice.

Au-delà de la compréhension des expériences actuelles, nous avons également utilisé cette simulation pour évaluer les performances du système DPGA pour les futures expérimentations sur la ligne haute énergies de l'IMPT.

Plan du mémoire

Le premier chapitre de ce manuscrit s'attachera à dresser un état de l'art clinique de la radiothérapie et de l'hadronthérapie, afin de bien comprendre les enjeux cliniques de ces stratégies thérapeutiques. Nous introduirons également la notion de contrôle qualité des traitements.

Dans le deuxième chapitre nous présenterons le principe de la Tomographie par Émission de Positons et les contraintes liées à son utilisation dans le cadre du contrôle qualité des traitements d'hadronthérapie. Si ce chapitre est focalisé sur les différentes solutions techniques qui peuvent être mises en place pour la détection de l'activité des noyaux émetteurs β^+, nous présenterons également d'autres stratégies actuellement étudiées par d'autres groupes de chercheurs.

Puis, dans le troisième chapitre, nous présenterons les caractéristiques techniques de notre détecteur et le site expérimental où il est installé. Nous décrirons également les outils spécifiques utilisés pour le traitement des données.

Le chapitre suivant aura pour objectif de décrire les outils informatiques utilisés pour la simulation du DPGA et de la physique associée. Nous introduirons l'environnement de simulation

Geant4 ainsi que les étapes nécessaires pour développer une simulation d'un système de détection. Enfin nous nous intéresserons à la physique implémentée dans Geant4 et aux modèles les plus pertinents dans le cadre de la protonthérapie.

Afin de choisir le modèle physique le plus adapté à notre application de contrôle en ligne en temps réel par la détection de l'activité β^+ induite au cours de l'irradiation, le cinquième chapitre, présentera une analyse comparative de deux modèles hadroniques avec des données présentes dans la littérature.

Le sixième chapitre sera consacré à détailler la structure générale de la simulation du DPGA avec Geant4.10.4 et les différentes étapes à effectuer avant de pouvoir comparer les données simulées aux données expérimentales.

Le septième chapitre sera entièrement dédié à l'étude par simulation du profil d'activité β^+ dit « vrai », c'est-à-dire le profil issu directement de la position d'annihilation des β^+. Ce profil correspondant à des spectres physiques (bruts) qui seraient mesurés par un détecteur parfait, est une première étape pour comprendre, sans biais de reconstruction et indépendamment de tout instrument, les conditions rencontrées lors des expérimentations réalisées ou à venir.

Le huitième chapitre présentera l'étude de la mesure en ligne des émetteurs de positons induits. Dans un premier temps, ce chapitre comparera les résultats obtenus expérimentalement à ceux obtenus par simulation. Puis, dans un second temps, nous nous efforcerons de comprendre les effets qui affectent la détermination de parcours des protons avec notre méthode de reconstruction directe.

Enfin le dernier chapitre s'attachera à évaluer, par simulation, les performances du système DPGA pour les futures expérimentations sur la ligne haute énergie de l'IMPT.

Première partie

Etat de l’art

Chapitre 1

L'essor de l'hadronthérapie

« Seul le cancer a gardé, dans toutes les langues, son nom astrologique. La frayeur est intacte. »

Amin Maalouf

Préambule

Aujourd'hui première cause de mortalité prématurée en France, le cancer tue environ 150 000 personnes par an. Dans le même temps on diagnostique près de 400 000 nouveaux cas. Les causes de cette maladie, comme le tabac ou encore l'alcool, sont souvent évoquées, mais on nous explique plus rarement ce qu'est cette maladie, les difficultés à la traiter et à contrôler la qualité des traitements. Ce premier chapitre s'attachera donc à définir le cancer et les principaux traitements. L'apport de la protonthérapie et ses défis seront également discutés.

Sommaire

1.1 « Les » cancers **10**
1.2 Protonthérapie **13**
1.2.1 Principes physiques 14
1.2.2 Historique clinique et utilisation actuelle de la protonthérapie à travers le monde 15
1.2.3 Interactions des protons avec la matière 18
1.2.4 Réactions nucléaires 19
1.3 Faisceaux de protons cliniques **20**
1.3.1 Planification du traitement 21
1.3.2 Accélération et distribution du faisceau 21
1.4 Incertitude sur le parcours des protons **23**
1.4.1 Sources d'incertitudes 24
1.4.2 Marges de sécurité appliquées au traitement 25
1.4.3 Impact clinique et contrôle qualité 27
1.5 De la protonthérapie à la hadronthérapie **27**
1.5.1 Quelques notions de radiobiologie 27
1.5.2 Choix du « hadron » idéal 33
1.5.3 Bilan et perspectives 39
1.6 Objectifs **40**

1.1 « Les » cancers

Le cancer est souvent décrit comme un « fléau des temps modernes » [1]. Or les premières traces de cancer trouvées sur le fragment d'os de pied d'un hominidé du paléolithique vieux de 1,7 million d'années [2], sur des momies découvertes dans des pyramides égyptiennes [3] ou encore sur des squelettes étrusques [4], montrent que le cancer est en réalité indissociable de la vie.

Décrit dès l'invention de l'écriture [1], le cancer est une maladie qui tire son nom des mots grecs « καρκίνος (karkinos) » et « καρκίνωμα (karkinôma) ». Ces mots dérivent du mot crabe, car pour le médecin grec Hippocrate (460-377 avant J-C), certaines tumeurs possèdent des prolongements qui rappellent les pattes de l'animal [6].

Comme les premiers traitements efficaces ne commencent à apparaitre qu'avec les progrès de la médecine du début du XXème siècle, le cancer a longtemps été considéré comme une maladie incurable. Ainsi, bien qu'un grand nombre de cancers soient à présent guéris, cette maladie reste encore associée à une épreuve fatale particulièrement douloureuse.

Sur le plan biologique, le cancer est la conséquence d'un dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme. Normalement, les cellules se développent selon un cycle immuable appelé cycle cellulaire. À partir de la synthèse de molécules (protéines, ADN, ARN...), les cellules grossissent, dupliquent leur matériel génétique (interphase), puis se divisent (mitose) pour donner naissance à deux cellules filles identiques qui reproduiront ce cycle. Lorsque des cellules n'ont plus d'utilité pour l'organisme ou bien qu'elles ont subi trop de dommages irréparables, elles peuvent déclencher un processus apoptotique, une autodestruction génétiquement programmée. Or, certaines cellules pourtant altérées par un certain nombre d'anomalies – des mutations –, ne sont pas réparées, ni détruites, par les processus habituels : l'apoptose n'a pas lieu. Elles continuent donc à se multiplier de manière anarchique et à proliférer en constituant une tumeur dite « maligne ». Cette tumeur, d'abord locale, s'étendra dans les tissus voisins entraînant une perte progressive de la fonction des organes et, si elle n'est pas traitée, la mort du patient. Dans certains cas, les cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur d'origine, appelée tumeur primaire, et se propager dans des parties plus éloignées du corps, soit par la circulation sanguine, soit par le système lymphatique pour former des tumeurs « secondaires » appelées métastases.

Sur le plan médical, le mot « cancer » désigne en fait un groupe de maladies très différentes les unes des autres. C'est pourquoi l'Institut National du Cancer (INCa) [7] suggère de ne pas parler du cancer, mais des cancers, au pluriel.

Comprendre la cause du cancer est complexe et, dans la pratique, il est impossible de déterminer la raison exacte pour laquelle une personne a développé un cancer spécifique. Un cancer n'est jamais le résultat d'une cause unique, il faut un ensemble de facteurs, qui plus est susceptibles d'interagir entre eux, pour que la maladie se développe. Ainsi même les personnes les plus saines sont à risque. Cela dit, on sait depuis longtemps qu'une partie de la probabilité de développer un cancer est liée à certains facteurs environnementaux.

Ces principaux facteurs sont la consommation de tabac et d'alcool, le manque d'activité physique, une mauvaise alimentation, les infections et les polluants environnementaux.
On estime que plus de 41% des cancers pourraient être évités par des modifications de nos modes de vie et de notre environnement [8]. Éviter les facteurs de risque connus apparait ainsi comme un moyen d'action essentiel pour prévenir certains cancers. L'INCa conseille de suivre les recommandations de santé suivantes :

1. Ne pas fumer ;
2. Modérer sa consommation d'alcool ;
3. Avoir une alimentation diversifiée et équilibrée ;
4. Surveiller son poids ;

1. Le plus ancien texte connu à ce jour semble être le papyrus chirurgical dit de Edwin Smith qui daterait de l'ancien empire égyptien et qui serait attribué à Imouthes, grand prêtre d' Héliopolis et premier ministre du roi Djoser vers 2800 avant J-C [5].

5. Pratiquer une activité physique régulière ;
6. Éviter l'exposition prolongée aux rayonnements UV.

Toutefois même un mode de vie conforme à toutes les recommandations de santé ne constitue pas une « assurance tous risques » contre les cancers. D'abord, parce qu'on ne peut pas maîtriser tous les facteurs qui jouent un rôle dans la survenue de cancers. Ensuite, parce qu'en l'état actuel des connaissances, une grande part des causes de cancers n'est pas identifiée de façon certaine : dans beaucoup de cas, on suppose l'existence de certains facteurs, sans pour autant l'avoir clairement démontrée.

Aujourd'hui, il est possible de limiter la survenue des cancers du poumon ou des cancers de la peau, par exemple, parce qu'on en connaît la cause principale – respectivement le tabac et le soleil – et que l'on peut agir dessus en modifiant ses habitudes. Mais pour d'autres cancers, dont certaines causes – comme l'âge ou l'hérédité – peuvent difficilement être influencées par un changement de comportements, la prévention n'est pas réellement possible à ce jour. C'est le cas, par exemple, du cancer du sein, pour lequel le dépistage précoce reste le moyen d'agir le plus efficace.

Ainsi, on s'attend à long terme à ce que le nombre de nouveaux cas de cancers (incidence) continue de croître à cause de l'augmentation de l'espérance de vie moyenne de la population et de l'amélioration des techniques de détection du cancer.

L'incidence et le taux de mortalité pour 100 000 individus des types de cancer les plus courants sont donnés à la figure 1.1. Chez les hommes, les trois cancers les plus fréquents sont ceux de la prostate, du poumon et du côlon-rectum. Chez les femmes, ce sont les cancers du sein, du côlon-rectum et du poumon. Toutefois au niveau de la mortalité, chez les hommes, c'est le cancer du poumon qui est au premier rang des décès, devant les cancers colorectaux et celui de la prostate. Tandis que chez la femme, c'est le cancer du sein qui est la première cause de décès par cancer, devant le cancer du poumon et le cancer colorectal.

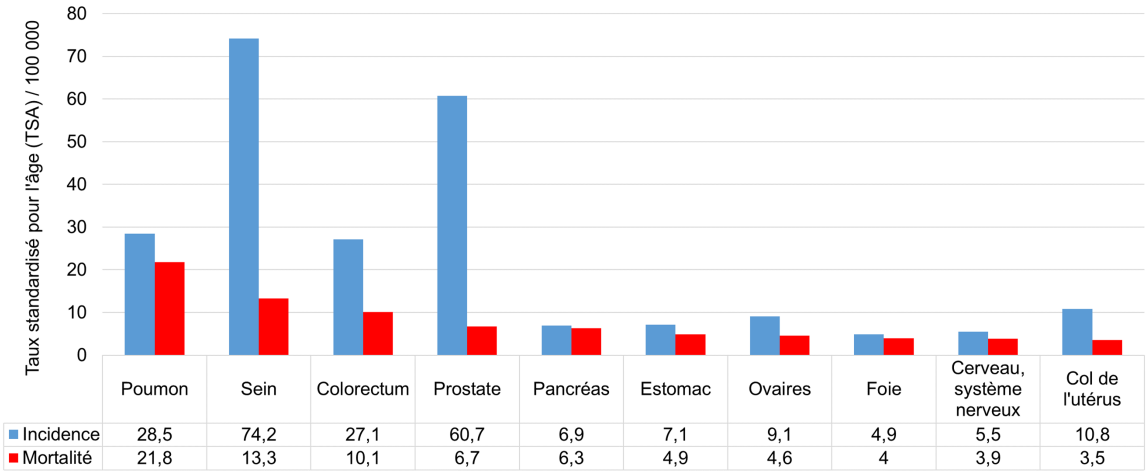


FIGURE 1.1 – Estimations de l'incidence et de la mortalité en fonction des principaux cancers pour les hommes et les femmes dans le monde en 2018. Données issues de GLOBOCAN [9].

Avec la pratique médicale moderne, le cancer est heureusement une maladie très guérissable. La majorité des cancers peut être traitée, souvent jusqu'à la disparition de la tumeur, à l'aide de diverses techniques.

Les trois principaux types de traitements en France sont :

1. La chirurgie (461 298 patients en 2016, +8,7% depuis 2011)
2. La chimiothérapie et l'immunothérapie (316 972 patients en 2016)
3. La radiothérapie (213 204 patients en 2016, +10% depuis 2012)

La méthode exacte de traitement dépend fortement du type de cancer et de son stade de développement au moment du diagnostic.

Par exemple, dans le cas où le cancer s'est métastasé au-delà de la tumeur primaire et la maladie est déjà généralisée dans le corps, la chirurgie et la radiothérapie sont peu utiles (sauf pour du traitement palliatif) et le traitement de prédilection sera la chimiothérapie. Toutefois lorsque la maladie est localisée dans un volume bien défini, la probabilité d'une guérison pour ces patients est considérablement plus élevée.

La chirurgie est actuellement la méthode de traitement du cancer qui connaît le plus grand succès. En pratique clinique, l'objectif est d'enlever toutes les cellules cancéreuses de l'organisme tout en minimisant les effets secondaires sur le patient. La tumeur primaire doit être enlevée et aucune cellule cancéreuse ne doit rester dans le lit tumoral. Comme la plupart des cancers se métastasent en se divisant et en proliférant au-delà de la tumeur primaire, le tissu sain entourant la tumeur primaire est habituellement enlevé en même temps que la tumeur primaire pendant la chirurgie. Parce qu'il s'agit d'une thérapie invasive, la chirurgie implique toujours une période de rétablissement du patient qui dépend de la difficulté de l'intervention.

En pratique, la principale limite de l'approche chirurgicale réside dans son approche invasive. En effet, dans le cas de tumeurs profondes ou de tumeurs situées à proximité d'organes vitaux, il peut être très risqué d'intervenir chirurgicalement. Par exemple, les tumeurs de la tête et du cou sont souvent inopérables puisqu'elles nécessitent une intervention autour de la base du crâne et à proximité d'organes critiques tels que le tronc cérébral ou la moelle épinière.

La radiothérapie est un type de traitement privilégié, administré à environ la moitié des patients cancéreux, soit exclusivement, soit en association avec la chimiothérapie et la chirurgie. Sa popularité est due au fait que, contrairement à la chirurgie, elle est entièrement non invasive : la procédure d'irradiation elle-même est indolore et, dans la plupart des cas, le seul désagrément pour le patient est une brûlure mineure de la peau qui se développe dans les semaines suivant le traitement aux endroits d'entrée et de sortie des rayons. De plus, la radiothérapie est moins coûteuse que la chirurgie si l'on tient compte des coûts associés à l'hospitalisation des patients nécessaire à leur rétablissement après une intervention.

Aujourd'hui, la radiothérapie est donc une option privilégiée pour le traitement du cancer, surtout dans le cas où la chirurgie serait très invasive ou risquée.
De plus, il est actuellement possible de prévoir avec une précision raisonnable l'évolution de la tumeur au cours du traitement et les éventuels effets secondaires. Ces prévisions sont rendues possibles grâce aux données cliniques de plus en plus nombreuses, permettant de guider au mieux le patient et son oncologue dans le choix d'un traitement par radiothérapie.

Dans la suite de cette section, nous discuterons uniquement de la radiothérapie conventionnelle, celle qui utilise des faisceaux de photons de haute énergie (95% des cas) ou d'électrons (5% des cas), afin de faire la distinction avec l'hadronthérapie qui sera discutée dans une prochaine section.

Dans certains cas, la chirurgie et la radiothérapie sont combinées : juste après ablation de la tumeur par une intervention chirurgicale, une irradiation par faisceau d'électrons ou de photons du site tumoral et de ses contours est effectuée. Cette technique, appelée radiothérapie intraopératoire (IORT), est rendue possible par l'évolution des technologies permettant d'atteindre un niveau de précision toujours plus élevé et de la conception de machines commerciales compactes et réactives. Ainsi le médecin peut effectuer la chirurgie et délivrer le rayonnement tout en étant guidé par une imagerie sophistiquée.

Cette technique présente de nombreux avantages : elle évite aux patients 5 à 7 semaines de radiothérapie externe conventionnelle après l'intervention chirurgicale, réduit la toxicité du traitement et fatigue moins les patients. De plus, la réduction de la durée de traitement permet également de réduire le coût du traitement.

Il existe également une technique appelée curiethérapie. Des sources radioactives sont insérées soit chirurgicalement, soit à l'aide d'aiguilles dans le volume tumoral où elles délivrent une dose très localisée au cours de leur vie ou jusqu'à leur retrait.

Lorsqu'un cancer s'est métastasé, la maladie a progressé à un point tel que le cancer est présent dans d'autres parties du corps, on parle alors de cancer métastatique ou plus couramment de

cancer généralisé. Dans ces cas, si la chirurgie ou la radiothérapie restent des options possibles, un traitement médicamenteux systémique - *qui agit dans tout l'organisme* - est préférable. Ce type de traitement est plus couramment appelé **chimiothérapie**.

En effet, comme les cellules cancéreuses prolifèrent rapidement, elles sont plus sensibles à certains médicaments cytotoxiques que les cellules saines. Ainsi ces médicaments détruiront plutôt les cellules cancéreuses que les cellules saines. Cependant, comme ces médicaments doivent être diffusés dans tout l'organisme, les patients ressentent généralement un large éventail d'effets secondaires.

Pour cette raison, le recours à la chimiothérapie seule est limité à des types très spécifiques de tumeurs malignes qui ne représentent qu'une très faible fraction (4%) de l'incidence tumorale totale. Dans la plupart des cas, lorsqu'elle est utilisée seule, la chimiothérapie sert principalement de traitement palliatif. D'un autre côté, après une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie, une proportion importante de patients reçoit une chimiothérapie pour détruire les éventuelles métastases qui pourraient s'être déjà propagées au-delà du site tumoral.

Dans tous les cas, offrir un traitement optimal aux patients atteints de cancer exige souvent un effort multidisciplinaire qui implique une combinaison de diverses méthodes de traitement. Chaque cas de cancer est unique et de nombreux facteurs sont pris en compte dans le choix du traitement. L'âge, l'état de santé physique et mental, le patrimoine génétique du patient, ainsi que l'évolution et l'histologie du cancer doivent tous être pris en compte dans le choix du traitement proposé au patient par l'oncologue.

Au-delà de l'aspect d'aide à la décision, le fait de considérer chaque cancer comme un cas unique est le fruit d'une révolution médicale. Historiquement les traitements ont été conçus pour être adaptés au plus grand nombre afin que, statistiquement, les patients puissent toujours en tirer un bénéfice acceptable. Cependant pour une partie non négligeable, ce bénéfice est limité, voire nul lorsque le traitement provoque des effets indésirables. Pour éviter cela, on cherche maintenant à personnaliser le traitement de chaque patient en prenant en compte efficacement ses spécificités génétiques et biologiques ainsi que son environnement. Dès lors on parle de « médecine personnalisée ».

Dans le cadre de la cancérologie, cette médecine personnalisée passe par un « suivi médical rapproché », autrement dit par l'augmentation de la fréquence des examens d'imagerie pour permettre un diagnostic précoce et, lors du traitement, par le contrôle de son efficacité, l'anticipation des échappements thérapeutiques et autres effets secondaires inhérents aux thérapies. Le médecin et le patient auront ainsi tous les outils pour prendre la décision thérapeutique la plus adaptée à chaque patient.

Développer des méthodes pour mettre en place un contrôle qualité, in vivo, directement pendant le traitement et en temps réel rentre dans le cadre cette médecine personnalisée. Pour ce travail, le développement de ce contrôle qualité s'appliquera à l'hadronthérapie et plus spécifiquement à la protonthérapie.

1.2 Protonthérapie

Actuellement, la radiothérapie est le plus souvent délivrée par des faisceaux de rayons X générés par un accélérateur linéaire (linac). La protonthérapie, qui utilise des faisceaux de protons à la place des rayons X, est une technique optimisée de radiothérapie qui suscite un fort intérêt à travers le monde. Cette optimisation est telle que « la protonthérapie peut être actuellement considérée comme l'aboutissement ultime des techniques d'irradiation à visée anti-tumoral utilisables en routine (clinique) » [10].

Cette optimisation est rendue possible par les nombreuses différences majeures entre la radiothérapie conventionnelle et la protonthérapie. En particulier, les interactions physiques des protons avec la matière permettent de concentrer efficacement la dose dans la tumeur, contrairement à celles des rayons X.

La dose représente une énergie déposée par unité de masse et quantifie l'énergie déposée dans

un tissu biologique pour prévoir les effets déterministes et les effets stochastiques d'une irradiation. Or ce sont ces effets qui vont directement ou indirectement provoquer la mort des cellules. Il est donc indispensable de concentrer au maximum la dose dans les cellules cancéreuses et de la minimiser dans les cellules saines.

1.2.1 Principes physiques

Pour illustrer les différences entre la radiothérapie conventionnelle et la protonthérapie, la figure 1.2 présente, pour des conditions cliniques, la distribution de la dose en fonction de la profondeur dans un corps humain pour les rayons X, les électrons et les protons. On observe que les faisceaux d'électrons déposent leur dose sur les dix premiers centimètres, rendant leur utilisation impossible dans le cas de tumeurs situées à plus de 5 centimètres. Dans le cas des photons et des protons, la figure montre que pour une tumeur située à une profondeur comprise entre 18 cm et 24 cm, le faisceau de protons délivre localement la dose à la tumeur contrairement aux faisceaux de rayons X.

À la différence des particules comme les protons, les rayons X perdent toute leur énergie avec un petit nombre d'interactions, principalement par diffusion Compton. Leur énergie est alors transférée à des électrons secondaires qui, par ionisation, vont déposer localement la dose tout au long de leur trajet. De plus, à l'exception de la zone d'entrée du faisceau, où l'équilibre électronique n'a pas encore été atteint, un faisceau de rayons X délivre moins de dose à de plus grandes profondeurs car les photons sont progressivement absorbés. Lorsque le faisceau est dirigé vers une cible, la plus grande partie de la dose de rayonnement est généralement délivrée à l'extérieur de la tumeur, comme le montre également la figure 1.2.

Pour administrer une dose plus élevée à la tumeur que dans les tissus environnants, il faut utiliser plusieurs faisceaux de rayons X. Les progrès technologiques tels que le collimateur multilames (ou MLC pour MultiLeaf Collimator), la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) [11] et l'Arc Thérapie [12] ont considérablement amélioré la capacité à personnaliser la forme de la distribution tridimensionnelle de la dose délivrée par les rayons X. Bien que ces techniques permettent d'ajuster avec précision la dose à la tumeur, il reste une dose non désirée sur les tissus sains.

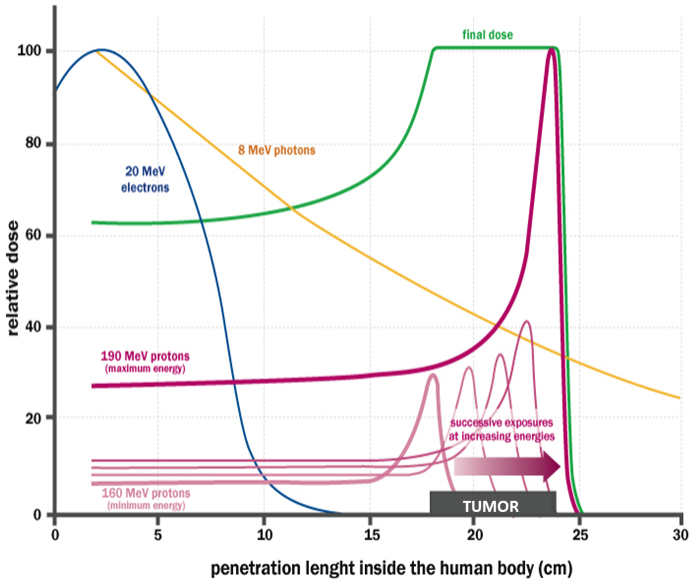


FIGURE 1.2 – Comparaison de la distribution de dose en profondeur pour un faisceau de rayons X de 8 MeV, un faisceau d'électrons de 20 MeV, et un faisceau de protons d'énergie maximale égale à 190 MeV dans les tissus humains. Les faisceaux ciblent un volume tumoral situé entre 18 cm et 24 cm. Adapté de [13].

La dose délivrée par le faisceau de protons, en revanche, peut se conformer à la tumeur en profondeur. En effet comme les protons sont des particules massives et chargées, ils ionisent di-

rectement les atomes présents dans la matière. À chaque interaction, le proton ne perd qu'une petite quantité de son énergie.

La plupart des protons se propagent pratiquement en ligne droite et traversent le corps humain jusqu'à ce que toute leur énergie soit perdue. La profondeur moyenne à laquelle le proton s'arrête dépend de son énergie initiale. La majeure partie de l'énergie des protons est déposée juste avant la fin de son parcours, ce qui se traduit par un pic dans la distribution de la dose en profondeur, connu sous le nom de pic de Bragg [14].

Toutefois, la fine largeur d'un pic de Bragg n'est pas suffisante pour traiter une tumeur. Comme le montre la figure 1.2, il est nécessaire de combiner plusieurs pics de Bragg provenant de faisceaux de protons de différentes énergies pour obtenir un dépôt de dose maximal et uniforme dans la tumeur. Cette combinaison de pic de Bragg est appelée pic de Bragg étalé (Spread Out Bragg Peak : SOBP).

Comparé au faisceau de rayons X, le tissu distal de la tumeur est épargné des effets nocifs du rayonnement et le tissu proximal de la tumeur reçoit beaucoup moins de dose.

De plus, la chute de dose (ou encore fall-off) après le pic de Bragg peut potentiellement offrir un deuxième avantage. S'il est positionné avec précision, il peut être utilisé pour créer un fort gradient de dose entre la tumeur ciblée et un organe à risque situé à proximité, qui doit être épargné par le rayonnement. Néanmoins il est à noter que le gradient de dose latéral d'un faisceau de protons n'est pas aussi net que ce gradient distal.

1.2.2 Historique clinique et utilisation actuelle de la protonthérapie à travers le monde

L'histoire de la protonthérapie débute il y a plus de soixante-dix ans, lorsque Robert Wilson, de l'université de Harvard, publie en 1946 un article dans la revue Radiology où il propose d'utiliser des faisceaux de protons pour le traitement du cancer [15]. Rapidement, plusieurs études sur des souris vont démonter l'action des particules lourdes sur les traitements de l'hypophyse, glande privilégiée pour cette indication car bien localisée et entourée de structures sensibles [16, 17].

Dans la continuité, J.H. Lawrence propose un essai de phase I pour l'irradiation de l'hypophyse chez des patientes. La publication de ces tests préliminaires dans la revue *Cancer* fait forte impression [18, 19]. En parallèle, un programme biomédical de l'université d'Uppsala, en Suède, a permis de développer des techniques radio-chirurgicales utilisant des faisceaux fins de protons de 185 MeV pour le traitement de la maladie de Parkinson et d'autres maladies nerveuses fonctionnelles [20]. Ces travaux ont également démontré sur environ 70 patients que les protons peuvent irradier de façon uniforme une grande variété de volumes tumoraux [21].

Ensuite une collaboration entre le Harvard Cyclotron Laboratory (HCL) et le Massachusetts General Hospital (MGH) permettra de développer les premiers traitements, non fractionnés, en conditions stéréotaxiques, destinés à des patients atteints de malformations artérioveineuses ou d'adénomes hypophysaires. Puis, sous l'impulsion de Suit, Goitein et Gragoudas, les traitements des tumeurs de l'œil et de la base du crâne se sont développés [22]. C'est aussi au MGH, pour les protons, qu'ont été développées les techniques de mise en forme tridimensionnelle du faisceau, les histogrammes dose-volume et les images radiographiques reconstruites (digitally reconstructed radiograph [DRR]).

Malgré cela la protonthérapie a longtemps souffert d'un manque de recherches techniques et cliniques permettant de véritablement fiabiliser les traitements. Le manque de consensus scientifique dans l'utilisation de la protonthérapie a également été un frein sérieux à son développement [10]. En effet, la protonthérapie restera exclusivement dépendante des laboratoires de recherche de physique nucléaire jusqu'en 1990, et l'ouverture des premiers centres hospitaliers dédiés à la protonthérapie comme le Loma Linda University Medical Center (LLUMC) aux États-Unis [23].

Au début des années 2000, seuls quelques dizaines de milliers de patients ont été traités par cette technique. Néanmoins l'applications des travaux de recherches à une échelle industrielle et la construction de centres de protonthérapie, rendant l'utilisation des protons aussi facile que celle des photons dans un cadre clinique, permet petit à petit de démocratiser cette modalité de traitement. On compte en janvier 2019, 68 centres de protonthérapie en fonctionnement à tra-

vers le monde, représentés sur la figure 1.3, 38 en cours de construction et 20 autres en projet. Ces centres, pratiquement tous construits lors de ces trois dernières décennies, ont permis de traiter plus de 170 000 patients entre 1957 et 2017. Même si ce nombre de patients est en forte augmentation, ce n'est encore qu'une très petite fraction des millions de patients dans le monde qui reçoivent une radiothérapie [24].

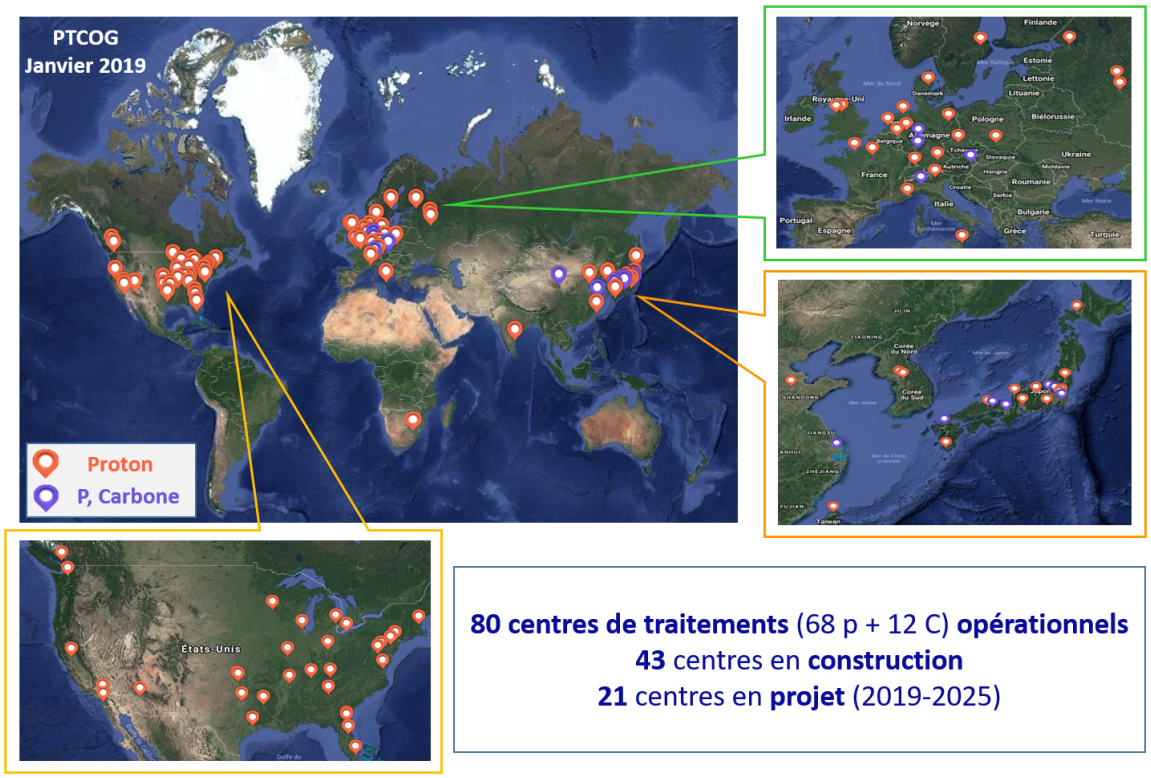


FIGURE 1.3 – Carte des différents centres d'hadronthérapie opérationnels à travers le monde [24].

Malgré cette importante croissance, il reste encore quelques obstacles au développement de la protonthérapie, notamment le coût des appareils et les choix politiques dans le domaine de la santé propres à chaque pays. La situation financière est en nette évolution car la commercialisation de ces appareils à une échelle industrielle a entraîné une baisse des coûts par appareil très significative, en particulier pour la protonthérapie qui nécessite toutefois encore un investissement initial environ dix fois supérieur à la radiothérapie conventionnelle.

Cliniquement, la protonthérapie est particulièrement recommandée dans quatre cas [13] :

1. Dans le cas du traitement curatif des enfants et de jeunes patients, qui devraient avoir une longue espérance de vie et peuvent donc être affectés par des effets secondaires à long terme tels que des tumeurs secondaires radio-induites. En effet, pour une même dose administrée à une tumeur, la dose totale reçue par le patient est réduite d'un facteur de 2 à 3 par rapport à la radiothérapie conventionnelle et la chute brutale du dépôt de dose en fin de parcours permet, bien mieux que les autres rayonnements utilisés en radiothérapie, de protéger les tissus sains situés après le volume cible (voir figure 1.4).
2. Dans le cas du traitement de tumeurs profondes car la profondeur à laquelle la dose est déposée est ajustable (car liée à l'énergie initiale du faisceau, figure 1.5).
3. Dans le cas de tumeurs radiorésistantes puisqu'il reste possible d'augmenter la dose totale reçue par le patient contrairement aux radiothérapies conventionnelles.
4. Dans le cas de tumeurs situées près d'un organe à risque. La protonthérapie est notamment indiquée pour les tumeurs situées près des organes critiques du cerveau, de la tête, du cou, de la colonne vertébrale, de la prostate, des poumons, du pancréas et du rectum.

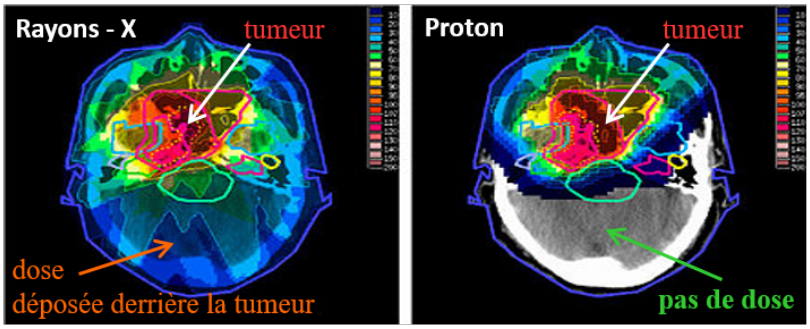


FIGURE 1.4 – Comparaison de distributions de dose sur une coupe scanner dans un traitement intracrânien (carcinome nasopharyngé) par photons (figure de gauche : technique de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT)) et par protons (figure de droite). On remarque que si les conformations à haute dose du volume cible (contours roses au centre) sont assez proches (surfaces rouges), le traitement par photons délivre une dose plus forte dans les tissus sains (taille des isodoses colorées hors du volume cible), en particulier au niveau de l'arrière du crâne (fosse postérieure). Adapté de [25].

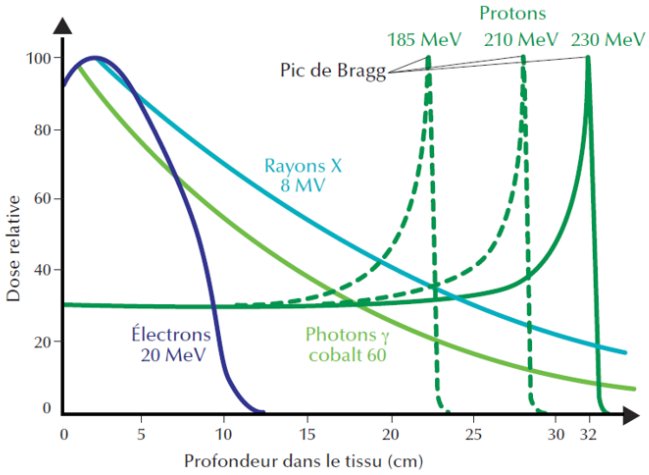


FIGURE 1.5 – Rendements en profondeur de faisceaux de protons monoénergétiques dans du tissu humain, pour trois énergies différentes, comparés à d'autres types de rayonnements utilisés en radiothérapie (photons X ou γ, électrons). Le rendement en profondeur des protons est caractérisé par la présence d'un pic en fin de parcours (pic de Bragg), qui se décale en fonction de l'énergie initiale des protons. Figure adaptée de [26].

Enfin l'INCa [7] souligne dans son rapport d'appui à la décision « Protonthérapie, indication et capacité de traitement » que si beaucoup d'indications pour la protonthérapie sont encore discutées en France par manque d'études cliniques, certains pays comme le Japon et sa population particulièrement vieillissante n'hésitent pas à recourir à ce type de traitement en routine clinique. Ainsi lorsque le Japon dispose d'un centre pour 9 millions d'habitants et d'une ligne de traitement pour 3,9 millions d'habitants, la France ne dispose seulement que d'un centre pour 22 millions d'habitants et d'une ligne de traitement pour 11 millions d'habitants [27]. Au-delà de la politique médicale, le rapport souligne également que le nombre de centres et de lignes de traitement reste insuffisant pour répondre aux indications actuelles entrainant une perte de chances pour les personnes n'ayant pas accès à cette technique. Ces conclusions amènent logiquement les Agences Régionales de Santé (ARS) à (re)déposer des projets de construction de centres de protonthérapie [24].

1.2.3 Interactions des protons avec la matière

La physique du dépôt de dose des protons est bien comprise. Lorsqu'une particule chargée se déplace dans la matière, elle transmet de l'énergie au matériau le long de son trajet en ionisant et excitant les atomes qui le compose. Ces processus sont tels qu'un maximum de dose se produit juste avant que les particules ne s'arrêtent, si bien qu'au-delà, la dose déposée par les protons est nulle. C'est le phénomène du pic de Bragg.

1.2.3.1 Pouvoir d'arrêt

Pour la radiothérapie avec protons, c'est donc le phénomène du pic de Bragg qui est le plus important. Celui-ci est le résultat de la perte d'énergie du proton au fur et à mesure qu'il traverse la matière qui est décrite par le pouvoir d'arrêt :

$$\mathrm{S}(\mathrm{E}) = -\frac{d\mathrm{E}}{dz}$$

où E est l'énergie, et z est la distance parcourue.

Le pouvoir d'arrêt, et par extension la densité d'ionisation, augmente au fur et à mesure que le proton traverse la matière : c'est la courbe de Bragg, nommée d'après William Henry Bragg. Un peu avant la fin du parcours, la perte d'énergie passe par un maximum, le pic de Bragg.

Un exemple de l'évolution du pouvoir d'arrêt des protons dans l'eau en fonction de l'énergie initiale du proton est représenté sur la figure 1.6 pour des énergies allant jusqu'à 230 MeV, énergie maximum en condition clinique des faisceaux de protons. L'augmentation du pouvoir d'arrêt résultant de la diminution de l'énergie des protons avec la profondeur forme le pic de Bragg dans la distribution de dose. Les pouvoirs d'arrêts compris entre 0,5 MeV et 230 MeV peuvent être calculés avec une précision de quelques pourcents à l'aide de la formule de Bethe [28] avec les corrections de Barkas [29] et de Bloch [30]. La perte d'énergie est principalement due aux interactions électromagnétiques des protons, qui ionisent ou excitent les atomes. On peut toutefois noter qu'une petite contribution provient des interactions élastiques avec les noyaux.

1.2.3.2 Parcours moyen

Le parcours (ou range en anglais) d'un proton est défini comme la distance parcourue jusqu'à ce qu'il ait perdu toute son énergie. Une fois que le proton s'est immobilisé, aucune dose de rayonnement ne se dépose en aval du trajet du faisceau. La parcours moyen R d'un proton à une énergie initiale E_p supérieure au MeV peut être approché en intégrant le pouvoir d'arrêt correspondant :

$$\mathrm{R} = \int_0^{\mathrm{E}_p} \frac{1}{\mathrm{S}(\mathrm{E})} d\mathrm{E}$$

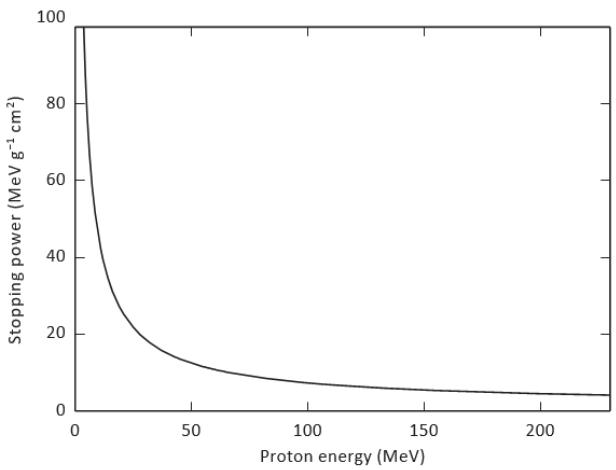


FIGURE 1.6 – Pouvoir d'arrêt des protons dans l'eau, en fonction de l'énergie initiale des protons pour les énergies disponibles en routine clinique. Figure adaptée de NIST [31].

La figure 1.7 montre la relation entre l'énergie des protons et le parcours moyen dans l'eau. Un proton de 230 MeV a un parcours moyen de 33 cm dans l'eau, ce qui correspond à une profondeur suffisante pour atteindre les tumeurs dans tout le corps.

En raison des fluctuations statistiques des processus d'interaction, tous les protons ayant la même énergie n'ont pas un parcours identique. Cet effet d'étalement du parcours se traduit par un gradient de dose à la fin du parcours d'un faisceau de protons.

En clinique, le parcours d'un faisceau est normalement défini par rapport à un point dans la distribution de la dose. Par exemple, le point situé à 80% de la dose maximale dans la partie distale coïncide approximativement avec le parcours moyen. Toutefois pour des raisons historiques certains centres de protonthérapie définissent le parcours moyen des protons à 90% du maximum.

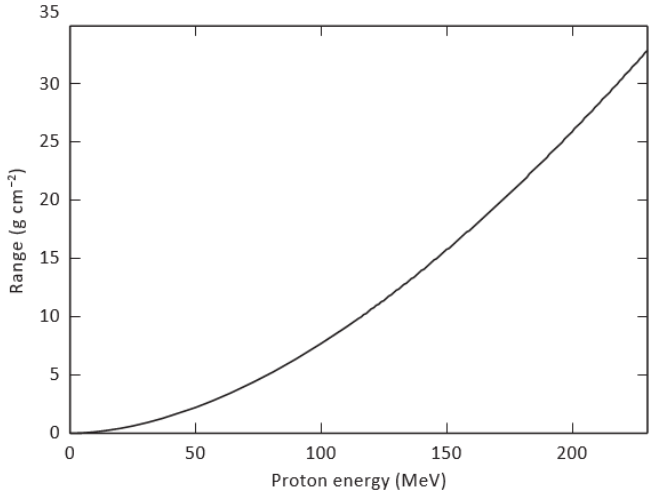


FIGURE 1.7 – Parcours moyen d'un faisceau de protons dans l'eau en fonction de l'énergie initiale des protons pour les énergies disponibles en routine clinique. Figure adaptée de NIST [31].

1.2.4 Réactions nucléaires

Les protons interagissent également avec les noyaux par des réactions élastiques ou inélastiques, non incluses dans le calcul du pouvoir d'arrêt. Pour des énergies supérieures à quelques MeV, des réactions inélastiques peuvent exciter les noyaux présents dans les tissus, tels que le carbone-12 et l'oxygène-16. Pour des protons d'énergie un peu plus élevée, on peut même obser-

ver le phénomène de spallation nucléaire encore appelé fragmentation. En protonthérapie, seule la fragmentation de la cible se produit, entraînant principalement la production de protons ou de neutrons secondaires.

En règle générale, le taux de réactions nucléaires entre les protons et l'eau est de l'ordre de 1% par centimètre d'eau. Par conséquent, seule une faible quantité de protons subit une réaction nucléaire en traversant une cible composée d'eau. L'impact de la perte de protons primaires due aux réactions nucléaires est tout de même à prendre en compte dans le calcul de la distribution de dose, car la fluence des protons dépend de la profondeur. Enfin, les protons secondaires ainsi que, dans une moindre mesure, les neutrons et les rayons γ provenant des réactions nucléaires contribuent également à la dose.

Comme on pourra le voir dans le prochain chapitre, la fragmentation peut être exploitée comme un outil pour suivre *in-vivo* et en temps réel le déroulement du traitement.

1.2.4.1 Diffusion

En raison des interactions avec le champ coulombien, les protons subissent une très faible déviation lorsqu'ils passent près d'un noyau. La distribution angulaire des protons due à ce processus de diffusion coulombienne multiple est bien décrite par la théorie de Molière [32, 33]. Cette distribution angulaire est, pour sa partie principale, presque gaussienne.

Pour les faisceaux cliniques, la diffusion des protons n'est pas à négliger car elle affecte l'extension latérale et le gradient de dose, comme on peut le voir sur la figure 1.8. La dispersion latérale d'un faisceau de protons due à la diffusion a un écart-type d'environ 2% du parcours moyen dans l'eau.

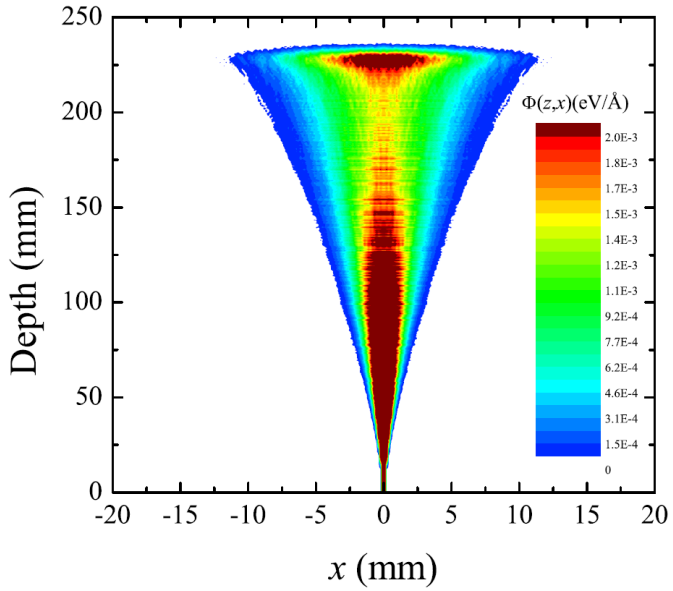


FIGURE 1.8 – Simulation Monte-Carlo de la diffusion longitudinale et latérale d'un faisceau de protons de 160 MeV dans l'eau. Φ(z,x) est la dose à la profondeur z et à la distance latérale x. Figure adaptée d'Abril *et al.* [34].

1.3 Faisceaux de protons cliniques

La plupart des traitements de radiothérapie consistent à fractionner le traitement en plusieurs séances. La dose standard administrée par séance est d'environ 2 Gy à la tumeur, bien que pour certains traitements, des doses plus élevées soient utilisées en contrepartie d'un nombre de séances réduit. Pour chaque séance, plusieurs faisceaux sont émis depuis différentes positions

pour irradier la tumeur. Cette section donne un aperçu des méthodes de planification et de distribution des faisceaux de protons cliniques.

1.3.1 Planification du traitement

Semblable à la radiothérapie conventionnelle, un traitement de protonthérapie est basé sur un plan de traitement soigneusement conçu pour chaque patient. Pour le plan de traitement, une tomodensitométrie (CT) est obtenue avec le patient dans la même position que celle utilisée pendant le traitement. Selon la prescription du médecin, un système de planification du traitement est ensuite utilisé pour concevoir des faisceaux de protons qui, ensemble, offrent un bon compromis entre une distribution de dose sur tout le volume tumoral et la minimisation de la dose pour les organes à risque. Pour la tumeur, l'objectif est généralement de créer un volume de dose élevée et uniforme. Dans le cas des organes à risque, la tolérance à la dose varie selon le type d'organe et l'historique d'exposition aux radiations du patient.

Différentes options existent pour concevoir des traitements de protonthérapie :

— Chaque faisceau peut délivrer une dose uniforme à la tumeur, semblable au faisceau de protons illustré à la figure 1.2.

— Une autre option consiste à utiliser des faisceaux supplémentaires qui délivrent chacun une dose uniforme à une partie différente de la tumeur. Cette option donne plus de possibilités pour épargner les organes à risque, surtout si la tumeur est partiellement enroulée autour d'un tel organe [35].

— Enfin, chaque faisceau peut fournir une distribution de dose non homogène, optimisée pour la tumeur. Cette dernière option est une technique connue sous le nom de protonthérapie avec modulation d'intensité (IMPT) [36]. La dose délivrée par l'ensemble des faisceaux donne alors la dose uniforme souhaitée. La modulation d'intensité offre une grande liberté pour optimiser au mieux le plan de traitement. En raison de la complexité de l'optimisation, ce processus est assisté par des algorithmes informatiques certifiés.

La conception de plans de traitement protons nécessite impérativement de déterminer avec précision le parcours moyen du faisceau de protons. Pour cela, les valeurs du pouvoir d'arrêt des protons doivent être déterminées en fonction de l'anatomie du patient. Un algorithme de conversion est alors utilisé pour déterminer les valeurs du pouvoir d'arrêt à partir d'un scan CT et de valeurs tabulées de la composition des tissus humains [37].

Ainsi, compte-tenu de la physique qui régit les interactions entre les protons et la matière, de la nécessité de s'assurer que les protons auront une énergie initiale suffisante pour qu'ils puissent atteindre la tumeur et de l'anatomie inhomogène propre à chaque patient, il est obligatoire d'étudier pour chaque patient un plan de traitement spécifique.

1.3.2 Accélération et distribution du faisceau

Pour la plupart des tumeurs, les médecins demandent que l'intensité du faisceau de protons puissent atteindre un débit minimum de 2 $Gy.min^{-1}$. Ce débit de dose est voulu par les médecins pour minimiser le temps pendant lequel le patient doit rester immobilisé et maximiser l'intervalle de temps entre deux séances de traitement.

Cependant la radiobiologie des protons reste peu étudiée en comparaison de la radiothérapie conventionnelle et les résultats sont très parcellaires. Il est fortement possible qu'à l'avenir ce débit de dose soit revu en fonction des conclusions des études qui visent à évaluer l'impact sur l'efficacité du traitement d'une modulation de ce débit de dose.

Pour obtenir cette intensité de faisceau, la méthode la plus commune consiste à accélérer des protons à l'aide d'un cyclotron isochrone ou d'un synchrocyclotron. Le premier a l'avantage de fournir une intensité de faisceau plus stable et le deuxième peut accélérer d'autres particules que les protons sur un plus large domaine d'énergie. Néanmoins ces accélérateurs nécessitent l'utilisation d'aimants supraconducteurs lourds et coûteux.

On peut également noter que d'autres méthodes moins conventionnelles suscitent de l'intérêt [38] :

— Le cyclinac, combinaison d'un cyclotron (60 MeV) et d'un accélérateur linaire (60 à 200 MeV) [39] ;

— Les accélérateurs à champ fixe et gradient alterné (FFAG), hybrides entre un synchrocyclotron et un cyclotron [40] ;

— L'accélération de protons par l'interaction de lasers ultra-intenses avec une cible solide [41]. Plus précisément, c'est par la focalisation d'une impulsion laser très intense sur une cible mince solide qu'on provoque une expulsion d'électrons et d'atomes ionisés, tels que des protons, avec une énergie liée à la puissance de l'impulsion ;

— L'accélérateur linéaire compact à paroi diélectrique (DWA) où l'accélération des protons est obtenue par un champ électrique non stationnaire généré dans plusieurs cellules composées de diélectriques [42].

Ces autres méthodes ont en commun de vouloir améliorer la structure temporelle du faisceau délivré, en proposant de meilleurs débits de dose et un temps réduit pour faire varier l'énergie des protons. Les deux premières méthodes ont l'avantage de pouvoir délivrer un faisceau (quasi) continu et les deux dernières de proposer un système économique (prix divisé par deux) et compact en terme de poids et d'espace. Toutefois, en particulier pour les deux dernières, des développements restent encore nécessaires pour maitriser la stabilité et le positionnement du faisceau délivré.

Un seul accélérateur de protons peut desservir une à cinq salles de traitement. Un traitement ne peut avoir lieu que dans une seule salle à la fois. Les salles de traitement peuvent être conçues de deux manières différentes : soit avec des faisceaux fixes pour des traitements spécifiques, soit avec des faisceaux à angles multiples. Ces derniers, obtenus à l'aide d'un bras isocentrique rotatif, permettent aux médecins de personnaliser au mieux le traitement des patients [38]. Le transport du faisceau de protons, de l'accélérateur de particules vers la salle de traitement s'effectue à l'aide d'aimants.

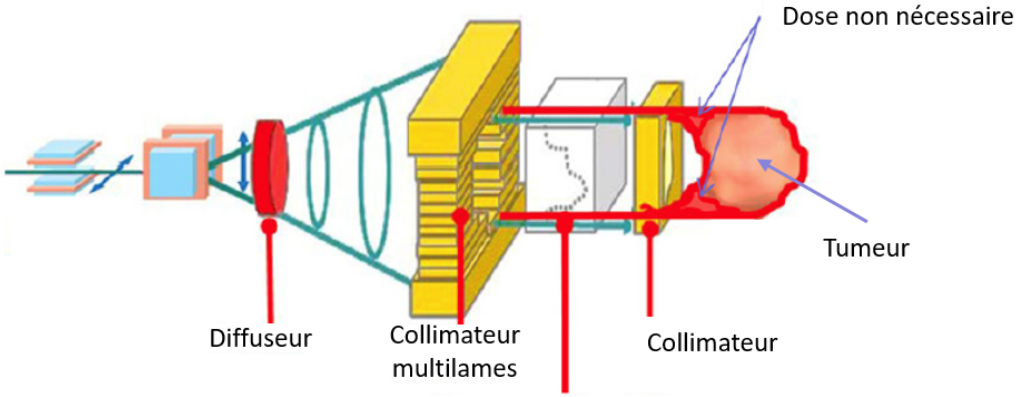
Pour mettre en forme le faisceau délivré, il existe actuellement principalement deux méthodes : une première dit de « diffusion passive » et une autre, active, dite de balayage ou « Pencil Beam Scanning » (PBS).

1. **Diffusion passive :** La diffusion passive d'un faisceau de proton d'énergie fixe, illustrée par la figure 1.9a, est la méthode standard de création d'un pic de Bragg étalé. Un faisceau de protons à énergie fixe pénètre dans la tête de traitement, dans laquelle une série de dispositifs mécaniques modulent l'énergie et élargissent le faisceau [43]. Combinée à un compensateur de parcours et à un collimateur dont le diamètre d'ouverture est usiné sur mesure pour chaque taille de champ de traitement, cette méthode bien établie fournit un faisceau qui est précisément formé au bord distal de la tumeur. Comme la largeur de modulation d'énergie du faisceau de protons est constante dans l'ensemble du champ, l'étendue de la profondeur de la zone de forte dose est fixée pour chaque faisceau. Par conséquent, la diffusion passive ne peut pas entièrement conformer la zone à forte dose du côté proximal de la tumeur. Les neutrons induits par les interactions des protons avec les dispositifs de diffusion et de collimation sont également un inconvénient important [44].

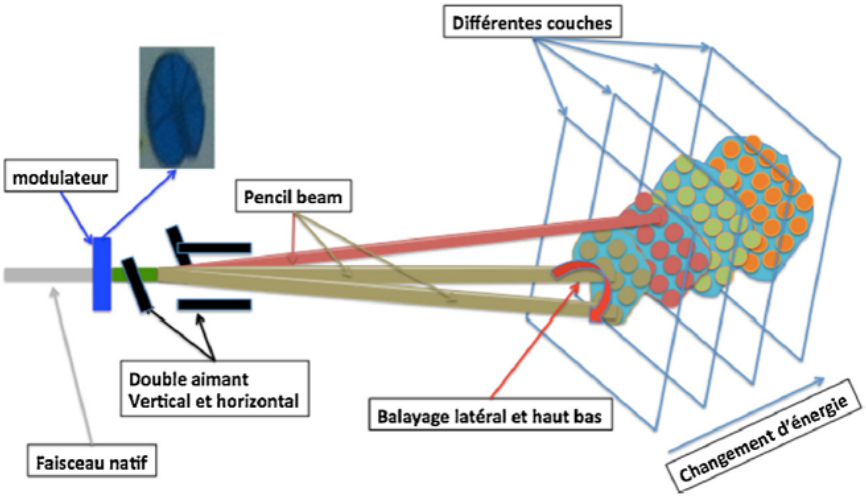
2. **Balayage ou Pencil-beam scanning (PBS) :** Le balayage est une méthode plus récente qui utilise des faisceaux de protons d'énergies différentes directement sur la cible [45]. Une distribution de dose tridimensionnelle est créée en balayant avec un système d'aimants le faisceau dans un plan jusqu'à l'extension du volume cible, tout en modifiant l'énergie des protons pour irradier à de multiples profondeurs. D'une manière plus concrète, l'énergie du faisceau est modulée pour irradier la tumeur « en tranche » ou encore en « couche », chaque tranche correspondant à une énergie des protons. En outre, au niveau de chaque tranche, la tumeur est irradiée par des spots dont la surface est fixe, mais dont le dépôt d'énergie est variable. L'irradiation commence par la couche la plus profonde pour atteindre la couche

la plus superficielle. Chaque dépôt d'énergie prend en compte les dépôts d'énergie précédents. Le principe du PBS est illustré sur la figure 1.9b.

Par rapport à la diffusion passive, le balayage par PBS offre plus de liberté, et permet à la répartition de la dose de se conformer aux surfaces proximale et distale de la cible. Un autre avantage est la réduction de la production de neutrons. Pour la protonthérapie à modulation d'intensité, le PBS est une condition *sine qua non*. La possibilité de modifier la dose délivrée pour chaque point permet d'obtenir des distributions de dose non homogènes. Toutefois le mouvement des organes doit être pris en compte pour que le PBS soit efficace.



(a) Principe de la distribution de la dose par technique passive. Le faisceau traverse un collimateur pour s'adapter à la forme de la tumeur, puis il traverse un compensateur afin d'irradier la tumeur de manière homogène. Adapté de [13].



(b) Principe du Pencil Beam Scanning (PBS), ou distribution de dose par technique active : le faisceau traverse un modulateur qui permet le choix de l'énergie, donc de la couche à traiter, puis passe à travers deux couples d'aimants, qui donnent l'orientation verticale et horizontale du spot. Adapté de [10].

FIGURE 1.9 – Distribution de faisceau par technique passive et active. Le balayage par PBS présente plusieurs avantages par rapport à la diffusion passive, notamment (1) Haute efficacité du faisceau; (2) Couverture uniforme des tumeurs de forme complexe; (3) Adaptation quotidienne du plan de traitement; (4) Aucune dose supplémentaire dans la région proximale; (5) Aucun besoin de bolus et de collimateurs multilames; (6) Production réduite de neutrons.

1.4 Incertitude sur le parcours des protons

La courbe de dose en profondeur illustrée par la figure 1.2 montre le grand potentiel des faisceaux de protons pour délivrer une dose élevée au volume tumoral tout en épargnant les tissus

environnants. Cependant, il s'agit d'une image quelque peu optimiste, car elle ne montre pas les incertitudes inhérentes à la délivrance d'un tel faisceau à un patient. Ce sont ces incertitudes qui représentent un important défi dans le domaine de la protonthérapie. Puisque la fin du parcours des protons correspond à un endroit où le faisceau présente le gradient de dose le plus fort, si on sous-estime le parcours des protons (undershoot), il est possible que le bord distal de la tumeur ne reçoive pas la dose prévue, comme l'indique la figure 1.10. En revanche, si on sur-estime le parcours des protons (overshoot), il est possible que les tissus sains et les organes à risques (OAR) reçoivent une dose supplémentaire importante.

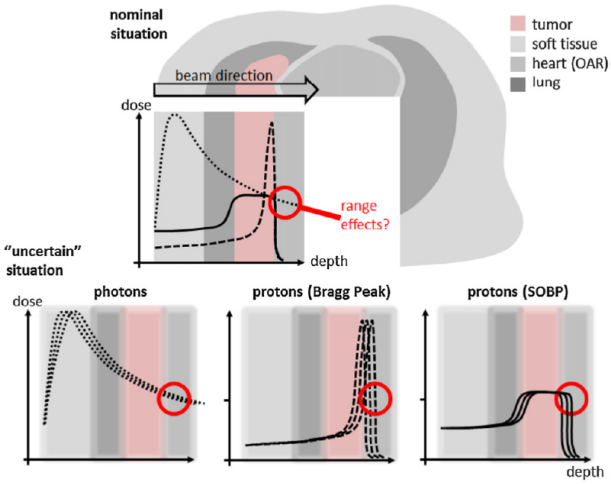


FIGURE 1.10 – Illustration de l'impact des incertitudes sur le parcours des faisceaux de photons et de protons. Si une sur-estimation (overshoot) ou une sous-estimation (undershoot) du parcours avec des faisceaux de photons n'a pour conséquence qu'une petite différence de dose pour les organes à risque, ce n'est pas le cas pour des faisceaux des protons où la différence est considérable. Figure adaptée de [46].

1.4.1 Sources d'incertitudes

Lorsqu'on veut déterminer le parcours des protons, il existe de multiples sources d'incertitudes. Celles-ci ont été examinées par Paganetti [47]. Bien que les différentes sources d'incertitudes ne soient pas précisément quantifiables, des estimations raisonnables peuvent être faites.

Une grande partie de ces sources d'incertitudes concernent la mesure du pouvoir d'arrêt à partir de la tomodensitométrie du patient. Une conversion doit être effectuée entre les mesures d'atténuation des rayons X et le pouvoir d'arrêt des protons. Cependant, les mesures d'atténuation des rayons X nécessitent l'utilisation de certaines hypothèses sur la composition et le potentiel d'ionisation des tissus [48]. De plus, une même valeur d'atténuation des rayons X peut correspondre à des pouvoir d'arrêt différents. Dans une moindre mesure, les incertitudes liées aux bruit de l'image [49], à l'étalonnage et à la résolution spatiale [50] du balayage CT ont également un impact sur le calcul du pouvoir d'arrêt. La méthode utilisée pour déduire les pouvoirs d'arrêt des protons à partir des unités Hounsfield n'est donc pas exacte.

Paganetti [47] a estimé que l'incertitude sur le calcul du parcours due à ces incertitudes est de ±2,7% du parcours du faisceau dans l'eau pour la plupart des sites tumoraux, évaluée à un niveau de confiance de 1,5σ. En réalité, ces incertitudes peuvent être bien plus grandes pour certains cas particuliers comme lorsque le patient porte des implants métalliques. En effet, ces implants provoquent des artefacts qui dégradent la précision de la mesure en unités Hounsfield. En complément, une incertitude aléatoire estimée à ±0,9 mm est attribuée à la reproductibilité du faisceau et au positionnement du patient.

Au-delà de ces incertitudes liées à la détermination des propriétés anatomiques du patient, l'algorithme utilisé pour calculer le parcours des faisceaux de protons peut également être une source d'incertitude. Toutefois, dans des tissus relativement homogènes, l'incertitude supplémen-

taire due au calcul de la dose est presque négligeable. Dans le cas d'interfaces entre tissus de densités différentes, le calcul de diffusion des protons est plus compliqué. Les algorithmes de calcul de dose par pencil beam, qui sont couramment utilisés dans les systèmes cliniques actuels, peuvent introduire une incertitude sur le parcours des protons allant jusqu'à environ 2,5% pour des sites de traitement avec des contraintes spécifiques [47]. Enfin, l'évolution anatomique du patient, comme un changement de poids [51], peut également rajouter des incertitudes puisque dans ce cas le plan de traitement initialement prévu ne correspondra plus à l'anatomie réelle du patient pendant le traitement. Enfin le mouvement associé au cycle respiratoire doit également être pris en compte pour le traitement de certaines tumeurs, comme celles de l'abdomen et des poumons.

Selon les sources d'incertitudes prises en compte dans le calcul de la dose par un algorithme analytique, Paganetti [47] estime alors que ce dernier aboutit à une incertitude totale de :

— 2,7% du parcours + 1,2 mm, si l'on exclut les incertitudes dues à la biologie et celles dues aux inhomogénéités latérales.

— 4,6% du parcours + 1,2 mm, si l'on inclut en plus les incertitudes dues aux inhomogénéités latérales. Ce type d'incertitude est particulièrement important pour les cas qui présentent des géométries complexes.

Paganetti [47] souligne qu'en introduisant un calcul de dose par un code Monte-Carlo, cette incertitude totale peut être réduite à 2,4% + 1,2 mm.

1.4.2 Marges de sécurité appliquées au traitement

Les incertitudes ne sont pas devenues problématiques avec la protonthérapie mais font également partie depuis longtemps du quotidien de la radiothérapie classique par rayons X. Cependant, nous avons pu voir que les distributions de dose délivrées par rayons X sont nettement moins sensibles aux incertitudes que celles obtenues par protons (voir figure 1.10). Cette relative insensibilité des rayons X a permis de gérer avec succès les incertitudes via des marges calculées selon un formalisme simple développé par le « Netherlands Cancer Institute » (NKI) [52]. En protonthérapie, comme les aspects géométriques et dosimétriques sont indissociables, ce formalisme a été adapté pour tenir compte des incertitudes sur la position des OAR et des incertitudes liées à l'imprécision sur les données physiques nécessaires pour prédire la profondeur de parcours en ajoutant une marge de sécurité supplémentaire.

Concrètement pour être sûr de couvrir entièrement la tumeur avec la dose prescrite, lors de la conception du plan de traitement, la partie distale du faisceau est positionnée au-delà de la partie distale de la tumeur, comme on peut le voir sur la figure 1.11 où la partie distale du faisceau est représentée par une ligne pointillée verticale. On peut noter que comme une partie des incertitudes sont aléatoires, le positionnement de la partie distale du faisceau est en réalité une position moyenne.

Afin de préserver les OAR présents autour de la tumeur, les incertitudes de parcours doivent également être prises en compte lors du choix des directions d'irradiation de la cible. Si un OAR est situé juste après la cible dans la direction du faisceau, une marge est nécessaire pour s'assurer que le faisceau n'atteindra pas cet OAR. Cette marge est également dessinée sur la figure 1.11. Ainsi, pour pouvoir concevoir un plan de traitement avec un faisceau dans la direction de l'OAR, une importante séparation peut être nécessaire entre la tumeur et l'OAR.

En réalité, en raison du gradient de dose distal fini ou la présence d'autres organes voisins, il est généralement nécessaire de trouver un compromis entre la couverture de la tumeur et la minimisation de la dose aux OAR et aux tissus sains. En effet, comme on peut le constater sur la figure 1.12 qui présente trois différentes stratégies présentant différents compromis pour concevoir un plan de traitement, il apparait nettement moins risqué d'utiliser plusieurs faisceau pour couvrir la tumeur.

Néanmoins on peut remarquer que si l'utilisation de plusieurs faisceaux opposés permet de couvrir entièrement la tumeur, sans exposer les OAR, cette stratégie peut délivrer une forte dose

aux tissus sains. Dans ce cas, compte tenu des faibles pénombres latérales des faisceaux de protons, il peut être plus intéressant d'utiliser ce que l'on appelle un « patch » (figure 1.12 c). Lorsque la forme de la tumeur est complexe et « entoure » un OAR, la tumeur va être traitée en deux morceaux, pour protéger au maximum l'OAR. Ce type de stratégie reste néanmoins sensible aux incertitudes sur le parcours des protons en raison des gradients de dose potentiellement importants des champs individuels qui sont supposés « patcher » les gradients de dose latéraux des autres faisceaux.

Dans certains cas, il peut donc ne pas être possible de pouvoir concevoir un traitement clinique avec les marges appliquées en routine clinique. De plus, on peut noter que, pour certaines tumeurs, des marges supplémentaires peuvent alors être ajoutées en raison de la difficulté d'immobilisation et d'installation du patient, ou en raison du mouvement du patient pendant le traitement rendant encore plus délicat la conception d'un plan de de traitement.

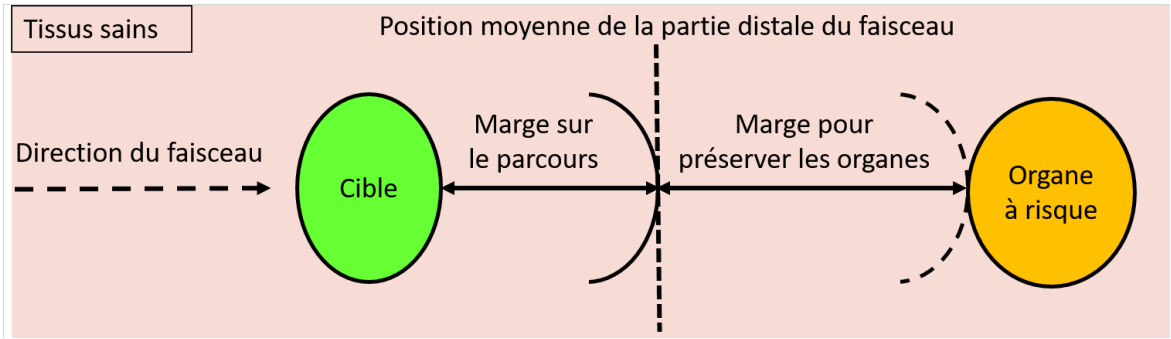


FIGURE 1.11 – Pour être sûr de couvrir entièrement la tumeur en dose, lors de la conception du plan de traitement, la partie distale du faisceau est positionnée au-delà de la partie distale de la tumeur. Dans le même temps, le plan de traitement est également conçu pour minimiser la dose déposée sur les OAR, en imposant une marge entre la position moyenne de la partie distale du faisceau et un OAR en aval. Si l'OAR est situé plus près de la cible, il peut ne pas être cliniquement possible d'utiliser un faisceau dans cette direction.

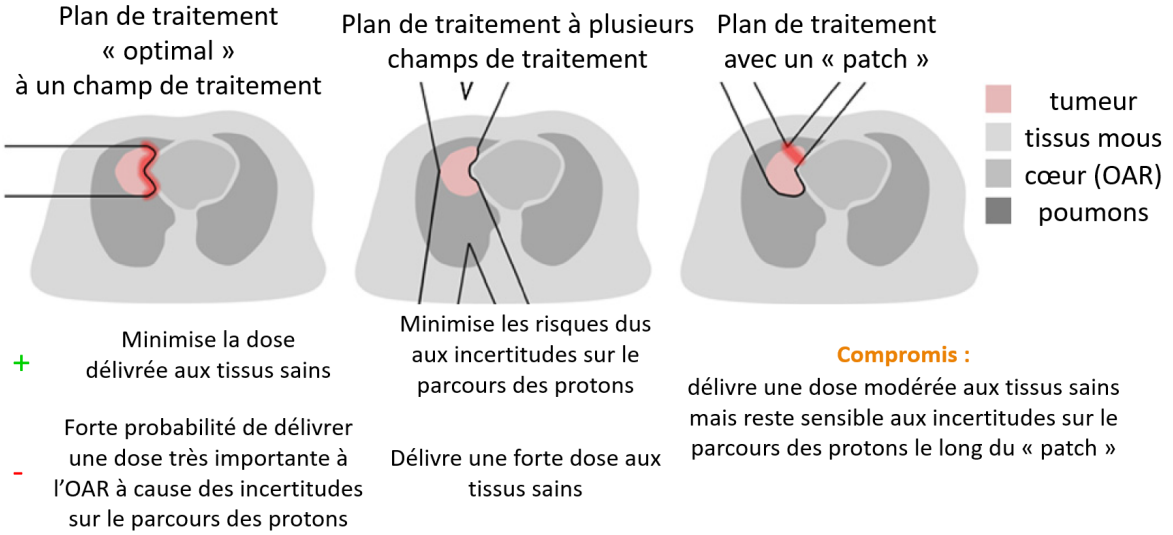


FIGURE 1.12 – Illustration de trois différentes stratégies de planification de traitement en protonthérapie et de leur éventuelle sensibilité aux incertitudes sur le parcours des faisceaux de protons. Figure adaptée de [46].

1.4.3 Impact clinique et contrôle qualité

Concevoir un plan de traitement de protonthérapie robuste face à l'incertitude sur le calcul du parcours moyen des protons a un coût. En effet, en raison des marges à prendre lors de la conception des plans de traitement, une dose supplémentaire est administrée au patient.

Ainsi, la capacité à pouvoir valider l'exactitude d'un plan de traitement sera particulièrement importante pour faire reconnaître et accepter la protonthérapie pour de nombreuses indications. Bien que la précision des systèmes médicaux modernes pour délivrer le faisceau de protons soit exceptionnellement élevée, l'exigence de conformité en thérapie protonique est beaucoup plus stricte qu'en radiothérapie conventionnelle.

Toute erreur sur le parcours peut emmener à délivrer aux tissus sains une dose potentiellement très importante ou entraîner une sous-dose importante dans le volume tumoral. La prévention de telles erreurs dans la protonthérapie est cruciale pour minimiser les complications tout en maintenant le contrôle de la tumeur. L'utilisation des protons en thérapie est une arme à double tranchant : la caractéristique même qui la rend favorable au traitement des tumeurs, à savoir le profil du pic de Bragg en fin de parcours, est la même qui autorise une faible marge d'erreur.

De plus, même si nous avons vu que les incertitudes dans le positionnement du patient, les paramètres de faisceau et les calculs de planification de traitement ne dépassent généralement pas les 3% [47], il est possible que la dose effectivement administrée s'écarte fortement de la dose attendue en raison de changements dans la morphologie du tissu avant irradiation.

De tels changements peuvent survenir à la suite d'un mouvement de l'organe, du remplissage d'une cavité ou d'une réduction (ou d'une augmentation) du volume de la tumeur. Étant donné que les plans de traitement sont généralement fondés sur une seule tomodensitométrie (TDM) à rayons X effectuée au début du traitement et que les schémas de traitement sont habituellement fractionnés sur plusieurs semaines, ces changements quotidiens de la morphologie peuvent ne pas être contrôlés et entraîner de plus importantes erreurs sur la dose administrée que celles qui sont habituellement observées.

Par conséquent, en protonthérapie, il est particulièrement important de pouvoir contrôler la qualité du traitement afin de pouvoir utiliser ce type de thérapie à son potentiel maximum. Dans le contexte de cette thèse, **le contrôle qualité** est défini comme étant toute technique qui permet de s'assurer *in-vivo* que le traitement délivré est conforme au plan de traitement.

1.5 De la protonthérapie à la hadronthérapie

En plus des propriétés balistiques décrites dans les sections précédentes, les ions légers possèdent des propriétés biologiques remarquables. Bien que les noyaux atomiques autres que les protons ne soient pas rigoureusement des hadrons, en médecine, par extension, on parle d'hadronthérapie lorsque les ions sont utilisés. S'il est aisé de comprendre l'intérêt de la protonthérapie par rapport à la radiothérapie conventionnelle, comprendre l'intérêt d'utiliser différents ions nécessite de s'intéresser, en plus des propriétés balistiques, à la radiobiologie et plus particulièrement aux paramètres qui influent sur la mortalité cellulaire. Nous expliquons ici rapidement quelques concepts clés.

1.5.1 Quelques notions de radiobiologie

La radiobiologie est une science interdisciplinaire qui étudie les effets (physiques et biologiques) des rayonnements sur le vivant. Il est bien connu que la mort cellulaire peut être attribuée à des dommages à l'ADN, causés soit directement par l'ionisation de la molécule d'ADN, soit indirectement par l'action des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) formés par des ionisations à proximité de la molécule d'ADN. Les deux peuvent entraîner des dommages à l'ADN sous diverses formes : bases nucléiques altérées ou perdues, réticulations protéiques, cassures simple brin, cassures double brin, et/ou une combinaison des deux (voir figure 1.13). Bien que toutes les cellules vivantes aient des mécanismes de réparation de l'ADN, dans certains cas, les dommages ne sont

pas réparés correctement et la cellule reste capable de se diviser, propageant une mutation de l'ADN à ses cellules filles.

À très faibles doses, les dommages entraînant des cassures simple brin (CSB) ne conduisent pas à la mort ou à la mutation cellulaire puisqu'ils sont facilement réparés par la cellule avant la division cellulaire (mitose). En effet, il existe une copie de l'ADN dans la moitié non endommagée.

À des doses plus élevées, les cassures sur des côtés opposés de l'ADN ou séparées de quelques paires de bases, peuvent conduire à des cassures double brin (CDB).

Contrairement aux CSB, les CDB sont plus difficiles à réparer et peuvent entraîner des aberrations chromosomiques, c'est-à-dire que le nombre ou la structures des chromosomes sont modifiés. Bien qu'une partie de ces aberrations ne soient pas mortelles et puissent être transmises aux cellules filles, beaucoup entraînent la mort cellulaire pendant la mitose. Les études montrent que la majorité des lésions mortelles sont causées par les CDB plutôt que par les CSB. Plus précisément, la probabilité de mort cellulaire est fortement corrélée à la quantité d'aberrations de l'ADN. On peut cependant noter qu'au delà des dommages sur l'ADN, la mort cellulaire peut être provoquée de nombreuses autres manières, par exemple par la destruction de la membrane ou des organelles de la cellule. Cet effet est notamment provoqué par les DRO qui en se recombinant vont former des composants toxiques (comme le peroxyde d'hydrogène) qui vont interagir avec la membrane et/ou les organelles.

Un aspect crucial de la radiobiologie est la quantification de la sensibilité aux rayonnements ionisants des lignées cellulaires malignes et normales. Pour répondre à cette problématique deux approches sont développées et se distinguent dans les centres d'hadronthérapie : l'approche expérimentale et l'approche par la modélisation. Comme les mécanismes biologiques ne sont pas encore tous compris, les résultats obtenus par simulation ne sont pas toujours en accord avec les résultats obtenus expérimentalement. Ainsi dans le domaine de la radiobiologie, les prévisions de survie cellulaire sont généralement obtenues à partir d'une approche empirique.

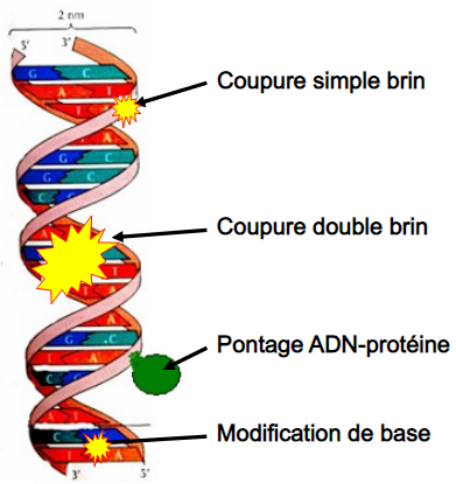


FIGURE 1.13 – Schéma des dommages causés à l'ADN par les rayonnements ionisants.

1.5.1.1 Courbes de survie cellulaires

La radiosensibilité des cellules saines ou d'origine tumorale est déterminée par la réalisation de courbes de survie après irradiation, le plus souvent par la méthode de clonage in vitro. La courbe obtenue permet de définir une équation mathématique de référence donnant la proportion de cellules survivantes après irradiation. Le modèle mathématique qui ajuste au mieux les courbes de survie de cellules de mammifères est le plus souvent le modèle de la cible [53], ajusté par la loi linéaire quadratique d'équation :

$$S = exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

où S est la fraction de survie à la dose considérée D, α et β deux coefficients exprimés respectivement en Gy^{-1} et Gy^{-2}. La figure 1.14 présente le logarithme de la survie, S, en fonction de la dose, D.

La composante linéaire, αD, traduit la mortalité cellulaire induite par un seul événement (événement létal), et le terme quadratique, βD^2, la mort cellulaire résultant de deux événements sublétaux indépendants produits par le passage de particules distinctes. Le coefficient β est généralement petit devant α. Le rapport α/β, qui a la dimension d'une dose, mesure la contribution respective des deux modes de mort cellulaire. Il est grand lorsque αD prédomine sur le terme en βD^2, et inversement.

Différents paramètres calculés à partir de cette équation vont caractériser la radiosensibilité ; le plus fréquemment utilisé est la SF2 : fraction survivante à 2 Gy. Plus la SF2 est grande, moins la lignée cellulaire étudiée est radiosensible.

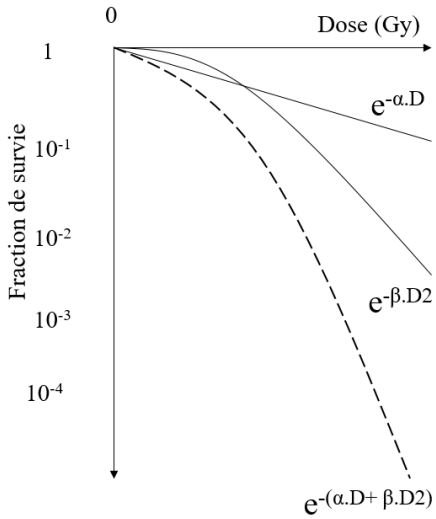


FIGURE 1.14 – Fraction de survie cellulaire en fonction de la dose pour le modèle linéaire-quadratique. La composante linéaire, αD, traduit la mortalité cellulaire induite par un seul événement (événement létal), et le terme quadratique, βD^2, la mort cellulaire résultant de deux événements sublétaux indépendants produits par le passage de particules distinctes. Le rapport α/β, qui a la dimension d'une dose, mesure la contribution respective des deux modes de mort cellulaire. Il est grand lorsque αD prédomine sur le terme en βD^2, et inversement.

1.5.1.2 Transfert d'énergie linéique (TEL)

Le transfert d'énergie linéique d'une particule chargée dans un milieu donné correspond au ratio dE/dl, où dE représente l'énergie moyenne déposée par la particule qui traverse une distance dl dans ce milieu [54]. Le TEL est souvent exprimé en keV/µm. Cette valeur du TEL est une quantité moyennée car, à l'échelle microscopique, le dépôt d'énergie peut varier le long du trajet d'une particule. Le TEL permet de quantifier la densité d'ionisation d'une particule donnée d'énergie connue, et de ce fait, la capacité à produire des dommages biologiques. En radiobiologie, les rayons ionisants sont classés en rayonnement de bas TEL (quelques keV/µm) à faible densité d'ionisation et rayonnement de haut TEL (d'une vingtaine jusqu'à plusieurs centaines de keV/µm). Cette valeur est proportionnelle au carré de la charge de la particule incidente et inversement proportionnelle au carré de sa vélocité.

À titre d'exemple, la figure 1.15 représente les électrons secondaires créés lors du passage de protons ou d'ions carbone à différentes énergies en fonction de la profondeur. Plus l'énergie est faible, plus la densité d'ionisation est forte, impliquant un plus grand dépôt d'énergie par unité de distance. Ainsi les particules de haut TEL, par exemple les ions, qui produisent de grandes densités d'ionisation, favorisent la production de lésions létales par une seule trace d'une particule ionisante et ont donc un grand rapport α/β.

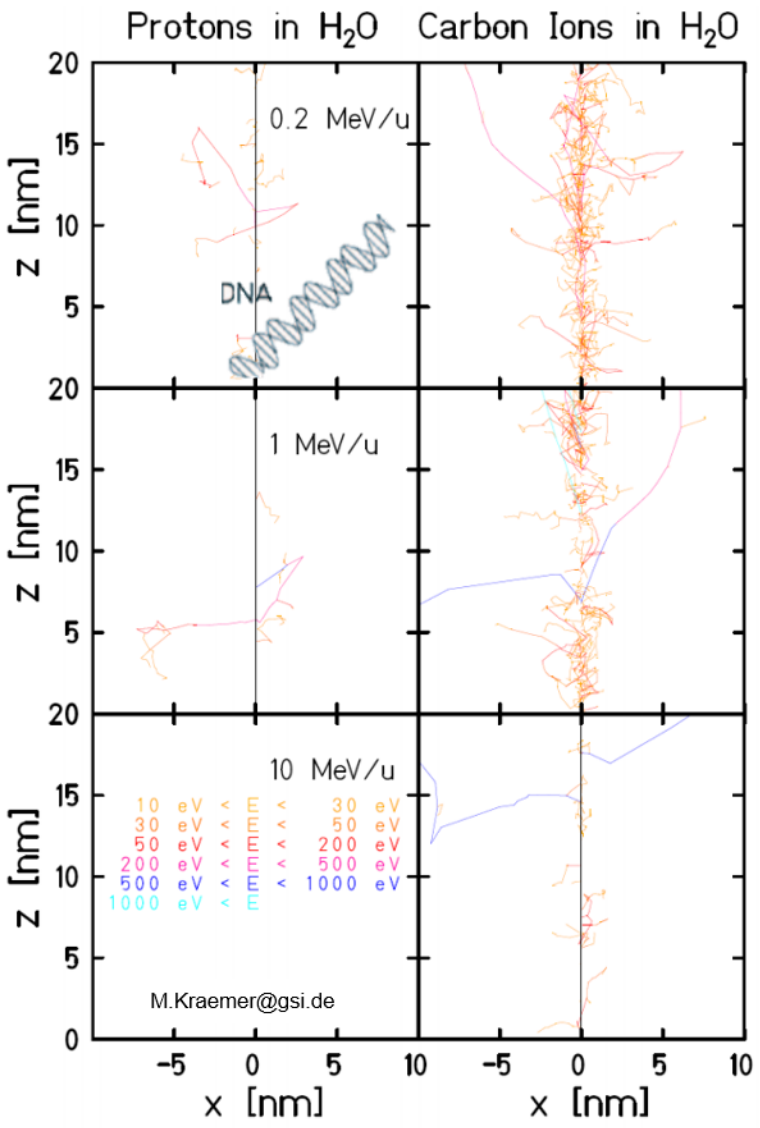


FIGURE 1.15 – Représentation à l'échelle microscopique des électrons secondaires créés lors du passage de protons (à gauche) et d'ions carbone (à droite). Ces traces sont comparées à la taille d'une molécule d'ADN représentée sur la figure en haut à gauche. Ces traces sont représentées à différentes énergies en fonction de la profondeur. À l'énergie la plus élevée, la densité d'ionisation est faible. À 1 MeV/u, une énergie qui correspond à celle des hadrons dans la région du pic de Bragg, la densité d'ionisation est encore faible pour les protons mais forte pour les ions carbone. Finalement, à très faible énergie, les ions carbone produisent plus de dommages locaux qu'il n'en faut pour tuer une cellule (overkill) mais pour les protons, l'EBR commence à augmenter. Figure adaptée de [55].

1.5.1.3 Efficacité biologique relative (EBR)

Pour des conditions expérimentales données, sur un type de cellule, on peut établir une courbe « dose / effet » en comparant l'effet du rayonnement à étudier avec celui d'un rayonnement de référence. L'efficacité biologique relative (EBR) permet de comparer deux rayonnements entre eux en faisant le rapport des doses physiques nécessaires pour obtenir le même taux de survie cellulaire pour deux types de rayonnements (définition proposée par le rapport 40 de l'ICRU (International Commission on Radiation Unit) [56] [2] :

$$\mathrm{EBR} = \left.\frac{\mathrm{D}_{ref}}{\mathrm{D}}\right|_{iso-effet}$$

avec D_{ref} , la dose de référence et D, la dose du rayonnement comparé.

Actuellement, les rayonnements de référence sont les rayons γ du ^{60}Co, si bien qu'en pratique l'EBR des photons est très voisin de 1 [54]. L'EBR est une donnée fondamentale en radioprotection car il permet de quantifier, dans une certaine mesure, la cytotoxicité d'un type de rayonnement sur les tissus biologiques. Ainsi il sert à calculer la dose délivrée au patient lors d'un traitement d'hadronthérapie. Néanmoins, elle s'avère complexe à utiliser car elle dépend d'un certain nombre de facteurs comme le débit de dose, le fractionnement (conditions d'irradiation) et l'oxygénation des tissus (conditions environnementales).

La figure 1.16 représente une compilation de données d'EBR en fonction du TEL sur la base de courbes de survie en culture en 2 dimensions (2D ou monocouche) : plus le TEL augmente, plus l'EBR augmente jusqu'à atteindre un maximum autour de 100 keV/µm. Cette valeur est considérée comme le TEL optimal pour induire des effets biologiques car la distance moyenne entre deux ionisations est estimée à 2 nm, ce qui correspond exactement à la distance entre les deux brins d'ADN. Ceci maximise les chances de cassures double brin de l'ADN. Par ailleurs, les rayons ionisants de bas TEL sont moins efficaces biologiquement car plus de particules doivent traverser l'ADN afin de déposer l'énergie nécessaire pour induire le même nombre de CDB. Pour des rayons ionisants de TEL supérieur à 100 keV/µm, l'EBR décroit progressivement en raison d'un phénomène appelé « overkill » [55]. Une énergie excessive est délivrée à la cellule sans pour autant augmenter l'effet sur la double hélice d'ADN (voir figure 1.15).

Comme l'efficacité biologique est variable entre les différents rayonnements, il est devenu nécessaire de la prendre en compte pour pouvoir adapter au mieux la prescription de la dose lors d'un traitement. Pour cela, la communauté médicale a introduit la notion de dose biologique correspondant au produit de l'EBR et de la dose physique :

$$\mathrm{D}_{bio} = \mathrm{EBR} \times \mathrm{D}_{phys}$$

avec D_{phys} , la dose physique [Gy] et D_{bio} , la dose biologique, en gray équivalent [GyE].

En pratique, l'énergie des faisceaux est modulée de manière à ce que la dose biologique soit uniforme sur l'intervalle défini par l'étalement longitudinal de la tumeur. Comme on peut le voir sur la figure 1.17, la diminution de la dose physique avec la profondeur lors d'une irradiation avec un SOBP (représentée par la courbe noire) est compensée par l'augmentation de l'EBR le long du parcours du hadron.

1.5.1.4 L'effet oxygène, un radiosensibilisateur

De nombreuses molécules ou substances peuvent augmenter ou diminuer les effets des rayonnements ionisants sur les cellules. Les premières ont un pouvoir radiosensibilisateur, et les secondes un pouvoir radioprotecteur.

L'oxygène est le plus connu des radiosensibilisateurs. Les cellules hypoxiques - peu oxygénées - sont beaucoup moins sensibles au rayonnement que les cellules bien oxygénées. Cette observation a conduit à la notion d'effet oxygène, qui est mesuré par une quantité appelée Oxygen Enhancement Ratio (OER) définie de la façon suivante : soit D_0 la dose nécessaire pour obtenir un

2. On peut définir l'effet biologique pour un taux de mortalité donné : 10%, 90% ...

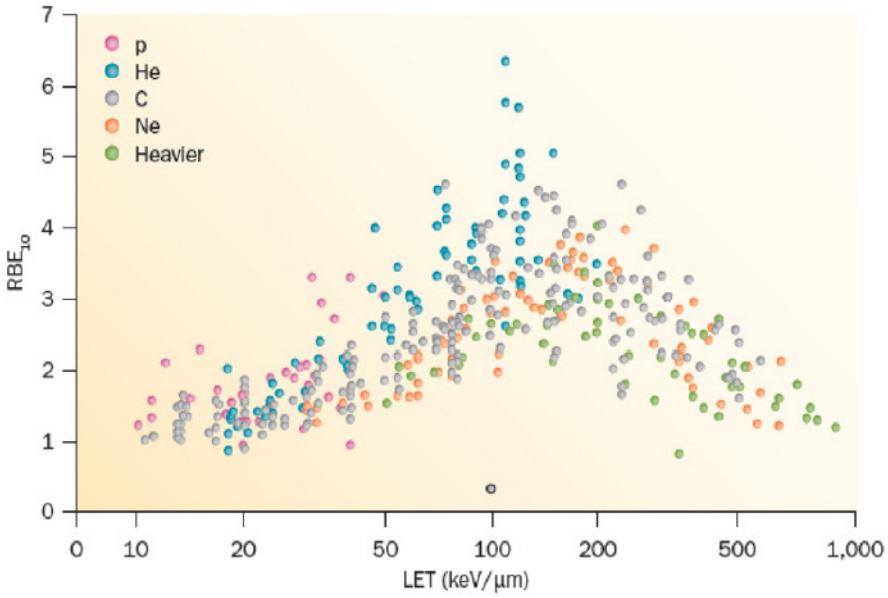


FIGURE 1.16 – Évolution de l'EBR avec le TEL pour différents hadrons, obtenue à partir d'expériences sur des lignées cellulaires in vitro. L'EBR est défini pour un taux de mortalité à 90 %, les valeurs de TEL sont données en keV.µm^{-1} dans l'eau. Des couleurs différentes indiquent les différents ions, des protons aux ions lourds. Les points de données sont extraits de la base de données Particle Radiation Data Ensemble (PIDE) [57], qui contient plus de 800 courbes de survie pour les cellules exposées aux photons (rapport α/β entre 1 et 30) et aux ions. PIDE est disponible en ligne à l'adresse www.gsi.de/bio-pide. Figure adaptée de [58].

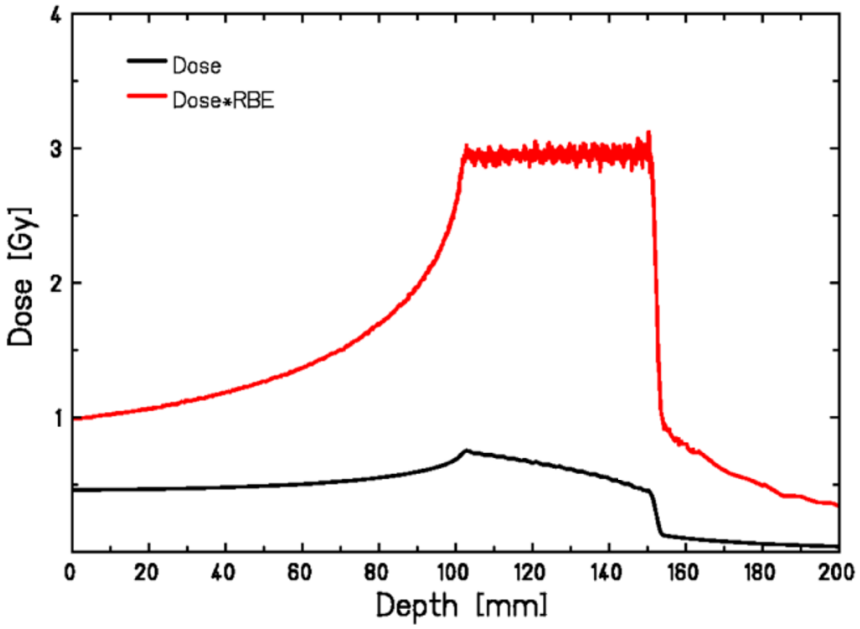


FIGURE 1.17 – Dose physique (courbe noire) et dose biologique (courbe rouge) pour une irradiation avec pic de Bragg étalé d'un faisceau d'ions carbone de 290 MeV/n. Figure adaptée de [59].

certain effet sur les cellules (par exemple taux de mortalité de 50 %) en absence d'oxygène et D la dose pour obtenir le même effet en présence d'oxygène. L'OER est défini par le rapport :

$$\mathrm{OER} = \frac{\mathrm{D}}{\mathrm{D}_0}$$

Cet effet, dont le mécanisme exact est mal connu, peut s'expliquer par la grande affinité électronique de la molécule d'oxygène pour former l'ion moléculaire négatif O^{2-}, qui va « piéger » les électrons secondaires émis par les rayonnements ionisants. Ainsi, les possibilités de réparations par recombinaison électronique des molécules biologiques ionisées sont fortement diminuées.

Les cellules tumorales étant très souvent mal oxygénées et hypoxiques, la possibilité d'augmenter la radiosensibilité par des radiosensibilisateurs serait une voie de traitement intéressante en radiothérapie. Si de nombreux composés ont été proposés, la difficulté principale reste de pouvoir enrichir uniquement la zone tumorale. Pour cela le radiosensibilisateur doit être aussi spécifique que possible des cellules tumorales pour une application en radiothérapie [60, 61, 62, 63, 64, 65].

La valeur de l'OER dépend principalement du TEL. D'une manière générale, la valeur maximale de l'OER est comprise entre 2 et 4 pour les rayonnements à faible TEL tels que les rayons X, les particules β et les rayons gamma. L'OER des faisceaux de protons est également dans le même ordre de grandeur mais reste, dans des conditions comparables, inférieur à celui des rayons X [66]. Enfin dans le cas des hadrons, l'OER est proche de 1 [67, 68]. L'hadronthérapie possède donc un avantage contre les cellules hypoxiques résistantes aux rayonnements conventionnels.

1.5.2 Choix du « hadron » idéal

Les ions lourds s'arrêtent brusquement au pic de Bragg où ils délivrent un maximum de dose. Le rapport de dose relative, ou plus exactement le rapport des valeurs du TEL entre le pic de Bragg et le plateau est d'environ 4. De plus, le fort pouvoir ionisant des ions lourds augmente l'efficacité biologique relative (EBR) et donc la mortalité cellulaire. En effet, si l'EBR utilisée pour les protons pour les irradiations de la tumeur de l'œil n'est que de 1,1 environ, elle est trois fois plus grande pour les ions carbone C^{6+} utilisés en hadronthérapie [57].

Les courbes de survies cellulaires obtenues par irradiations d'ions lourds ne présentent pratiquement pas d'épaulement à l'origine, elles sont presque linéaires. Cette propriété permet de concevoir des protocoles utilisant un hypofractionnement de la dose. Comme la dose totale nécessaire pour détruire une tumeur est plus petite du fait de l'EBR augmenté, l'utilisation de doses par séance plus élevées qu'en étalement de fractionnement dit « conventionnel », permet de réduire considérablement le nombre de séances de traitement.

Cependant, contrairement aux protons, les ions lourds peuvent se fragmenter en fin de parcours. En effet comme on peut le voir sur la figure 1.18, on observe l'apparition d'une queue au-delà du pic de Bragg pour les ions. Cette queue de fragmentation est principalement due aux protons et aux particules alpha qui ont un parcours plus élevé que les ions. Ils peuvent donc aller beaucoup plus loin que la cible initiale et occasionner d'importants dégâts dans des tissus sains.

Par conséquent, si le TEL, et donc l'EBR, augmentent avec le numéro atomique Z des ions, comme l'énergie initiale des ions augmente également (elle varie comme Z^2), le taux de réaction nucléaire et la production d'ions secondaires augmentent aussi (voir figure 1.18). La fragmentation nucléaire devient alors de plus en plus néfaste pour le ciblage de la tumeur puisqu'elle dégrade la balistique.

Il est donc important de choisir un compromis entre l'efficacité, l'énergie et la fragmentation. D'un point de vue financier, plus l'énergie à fournir aux ions est élevée, plus le prix de l'installation est élevé. D'un point de vue médical, un taux de fragmentation élevé peut entraîner des cancers secondaires. Ce dernier point est d'ailleurs jusqu'à présent l'une des raisons principales à l'utilisation très limitée des ions pour les cancers pédiatriques [69].

Néanmoins ce sont tout de même 29 289 patients qui ont été traités par des faisceaux d'ion lourds entre 1957 et 2017. Si plusieurs ions ont été utilisés (^{4}He, ^{12}C, ^{14}N, ^{16}O, ^{22}Ne, ^{28}Si,^{40}Ar) [70],

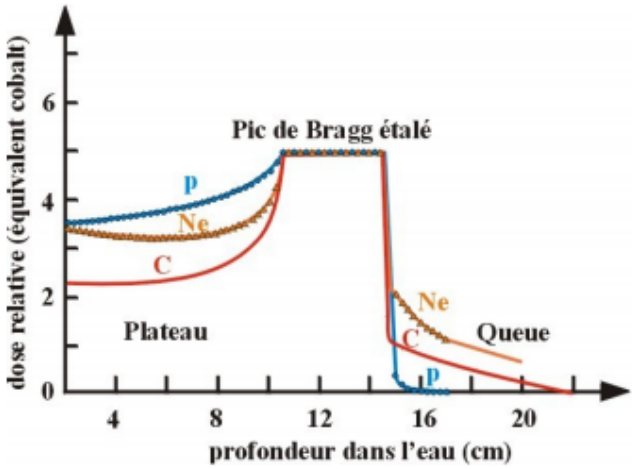


FIGURE 1.18 – Superposition des courbes de dose en fonction de la profondeur dans l'eau pour différents ions. Pour une même dose déposée dans la tumeur, les ions carbone déposeront moins de dose avant le pic de Bragg que les protons mais déposeront plus de dose après le pic de Bragg. En effet, contrairement aux protons, les ions lourds peuvent se fragmenter en fin de parcours et former une queue au-delà du pic de Bragg. Cette queue de fragmentation est principalement due aux protons et aux particules alpha qui ont un parcours plus élevé que les ions. Ils peuvent donc aller beaucoup plus loin que la cible initiale et occasionner d'importants dégâts dans des tissus sains. Adapté de [13].

historiquement c'est la thérapie par ions carbone qui a été développée. En effet ces ions ont été considérés comme un bon compromis entre l'énergie, l'efficacité et la fragmentation. Ainsi le seul ion véritablement disponible actuellement en routine clinique est l'ion C^{6+} et son utilisation reste marginale devant les protons.

Pourtant si l'on compare la diffusion latérale des différents ions, comme sur la figure 1.19, il ressort clairement que l'hélium possède des gradients de dose plus nets que ceux des protons. En effet lorsqu'on compare les plans de traitements pour un chordoma situé à la base du crâne [71], comme sur la figure 1.20, l'hélium fournit des gradients de dose plus prononcés et donc de meilleurs plans de traitement. L'hélium semble donc être une alternative très intéressante aux protons. Une meilleure concentration de la dose permettrait de privilégier l'hélium pour les tumeurs proches des organes à risque, où des gradients de dose aigus sont nécessaires. D'autre part, contrairement aux ions carbone, les inquiétudes liées à la fragmentation ne s'appliquent pas à l'hélium. Plus de 2000 patients ont été traités à l'hélium à Berkeley, et leur utilisation clinique a déjà été validée.

Pour les tumeurs les plus radiorésistantes, l'oxygène peut apparaître comme une alternative intéressante aux ions carbone. En effet, malgré une fragmentation plus importante, l'oxygène possède un OER fortement réduit [3] et donc la possibilité de surmonter la résistance de tumeurs très hypoxiques. De plus il peut également améliorer l'efficacité de l'hypofractionnement, où la réoxygénation est réduite voire absente pour les traitements à forte dose à fraction unique. On peut également noter que l'oxygène dispose d'une diffusion latérale réduite mais qu'à haute énergie, les interactions nucléaires inélastiques réduisent significativement la dose déposée au niveau du pic de Bragg (voir figure 1.21).

Toutefois la réalité est un peu plus complexe, puisque si on compare l'effet des ions pour un même cas typique, les résultats dépendront de la géométrie du faisceau, du modèle d'EBR, de la sensibilité (rapport α/β) de la tumeur et du tissu normal.
Cette étude a été effectuée par Tommasino *et al.* [74] et est présentée sur la figure 1.22. Tommasino a comparé deux cas de sensibilité différentes : un premier (A et D sur la figure 1.22) où la sensibilité

3. Pour l'oxygène le TEL le long de la SOBP est supérieur à 100 keV.μm^{-1}, et à cette valeur , l'OER devrait chuter à 1 [72, 73].

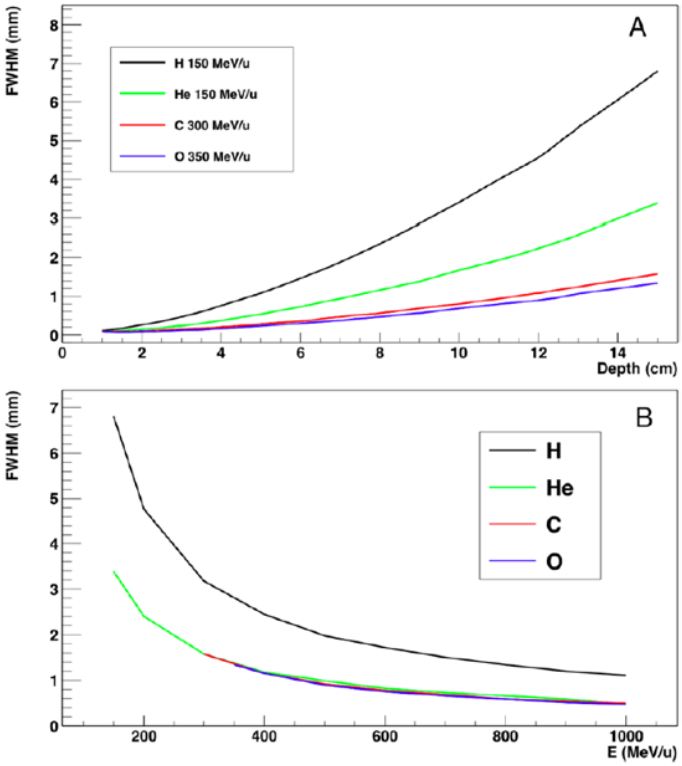


FIGURE 1.19 – Diffusion latérale de différents ions dans l'eau. Les calculs ont été effectués à l'aide du code de Monte Carlo Geant4, et l'axe des ordonnées montre la largeur à mi-hauteur obtenue pour des faisceaux gaussiens. (A) Diffusion latérale en fonction de la profondeur pour des faisceaux de différentes énergies, ayant le même parcours (15 cm dans l'eau). (B) Diffusion latérale en fonction de l'énergie des différents faisceaux après avoir traversé 15 cm dans l'eau [13].

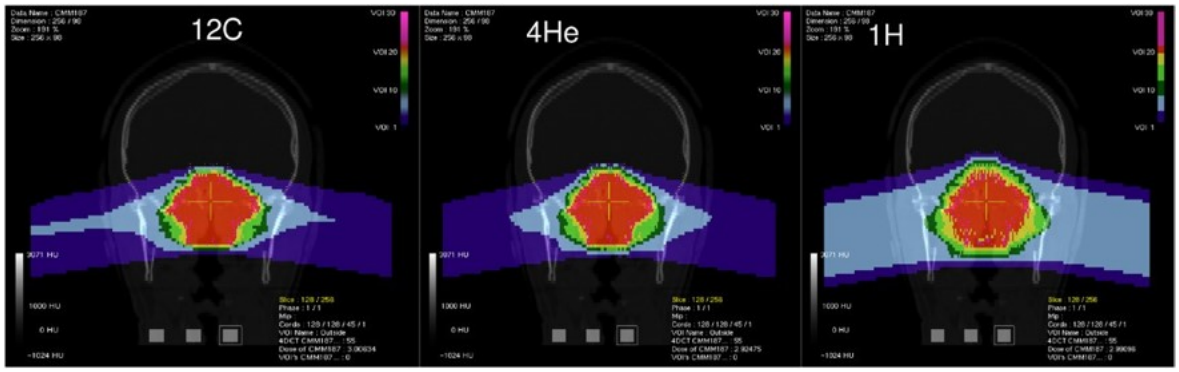


FIGURE 1.20 – Plan de traitement d'un chordome de la base du crâne pour les protons, l'hélium et les ions carbone. Les plans sont calculés avec TRiP98/LEM en supposant α/β = 2 Gy pour la toxicité tardive dans le cerveau et la cible tumorale [71].

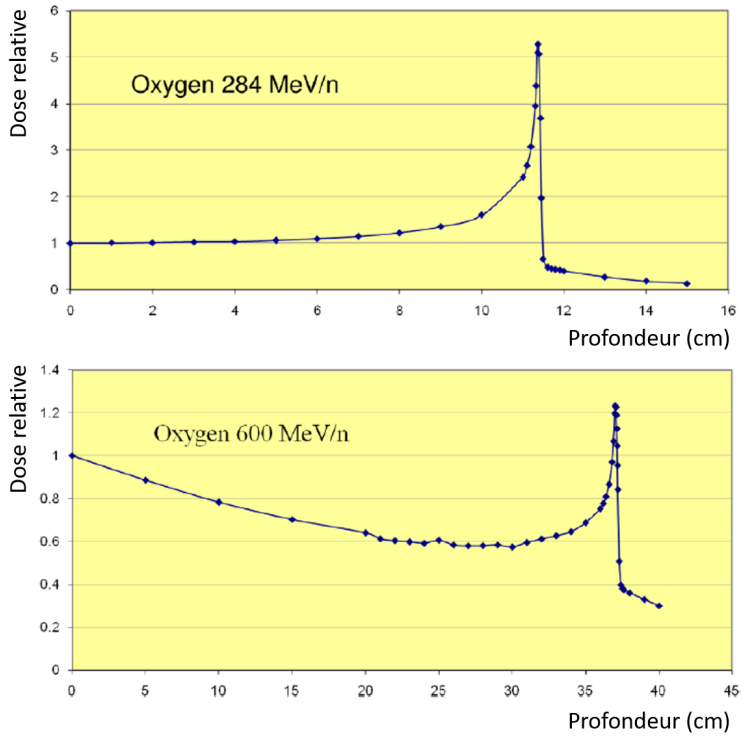


FIGURE 1.21 – Courbes de Bragg mesurées pour des ions oxygène de 284 et 600 MeV/n dans un polyéthylène haute densité (ρ = 0,97 $g.cm^{-3}$). Courbes mesurées au Space Radiation Laboratory de la NASA du Brookhaven National Laboratory (Upton, NY, USA) [13].

de la cible (target) et du tissu sain (NT) sont identiques (α/β(cible) = α/β (tissu normal) = 2 Gy) et un deuxième (1.22- C) où la cible est plus sensible que les tissus normaux (α/β(cible) = 10 Gy, α/β (tissu normal) = 2 Gy). Dans les deux cas, la tumeur est irradiée par deux champs opposés, comme sur la figure 1.20.

— Pour la figure 1.22(A), la dose physique libérée par les différents ions est comparée pour la délivrance d'une dose homogène de 2 Gy à la cible. Dans ce cas, pour une même dose à la cible, nous remarquons qu'une dose significativement plus élevée est délivrée aux tissus normaux environnants par le carbone et l'oxygène comparativement aux protons et à l'hélium.

Un calcul de la dose biologique a également été réalisé pour les deux configurations de tissus cibles et normaux décrites ci-dessus.

— Pour la figure 1.22(B) (même radiosensibilité pour les tumeurs et les tissus normaux), nous observons que les tissus sains sont mieux préservés avec les ions hélium. On observe également que ce sont les protons qui donnent la dose biologique la plus élevée à l'entrée, tandis que dans la région proche de la cible, nous pouvons observer que les courbes de carbone et d'oxygène se croisent avec le profil des protons donnant une dose biologique supérieure.

— Pour la figure 1.22(C) (tumeur radiosensible), la situation change radicalement. Dans ce cas, des résultats similaires sont obtenus avec les protons et l'hélium, au contraire des ions carbone et oxygène qui donnent des doses nettement plus élevées dans les tissus normaux.

— Enfin, la figure 1.22(D) montre le TEL pondéré par la dose moyenne pour un faisceau unique pour un calcul de dose physique (lignes pleines) et biologique (lignes pointillées). On constate ainsi que dans le cas de faisceaux simples, la dose biologique est supérieure à la dose physique en particulier pour les ions les plus lourds. De plus on peut remarquer que dans la cible le TEL de l'oxygène est supérieur à 100 keV.µm^{-1}. Or à cette valeur, l'OER devrait atteindre 1. [72, 73].

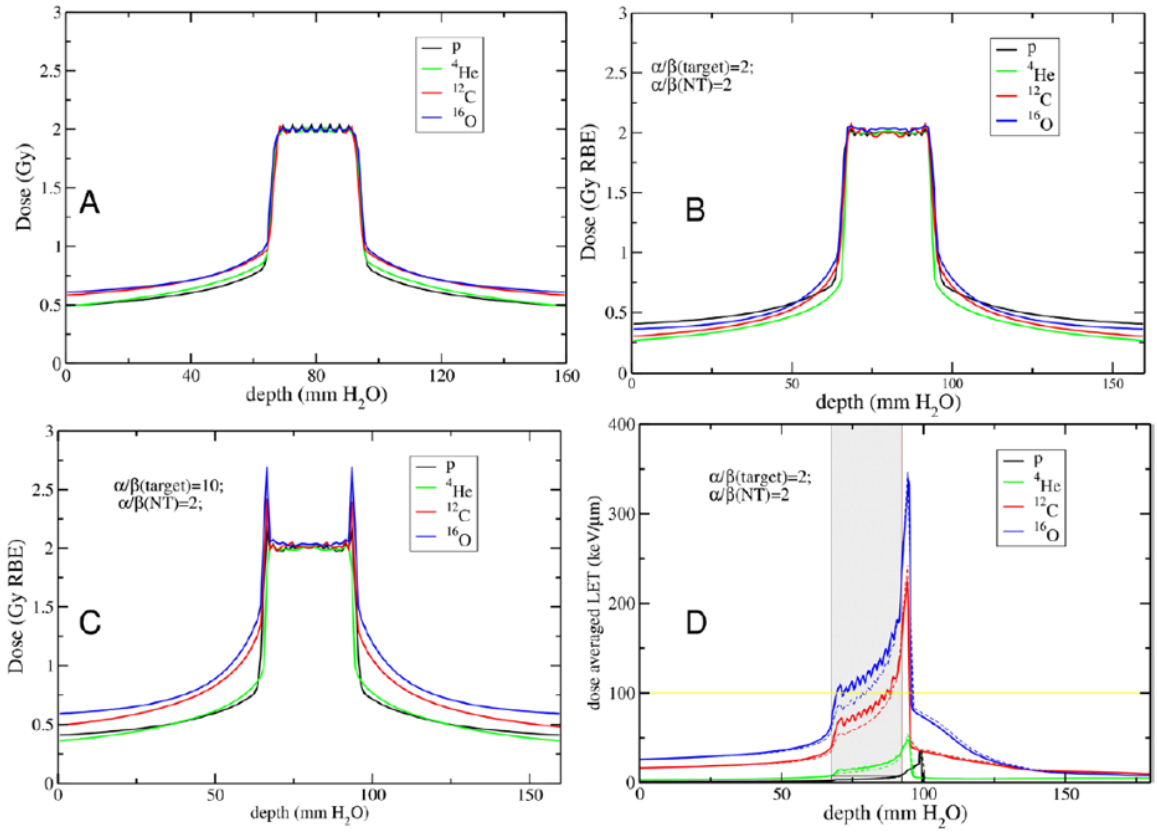


FIGURE 1.22 – Double irradiation en champ opposé d'une géométrie idéalisée simulant un cas typique de cancer de la tête et du cou. La tumeur, en forme de cube, ($25 \times 25 \times 25$ mm^3) est centrée dans un volume d'irradiation de 16 cm de longueur. En (A) l'optimisation de la dose physique a été effectuée. En (B) et (C) l'optimisation de la dose pondérée par l'EBR est effectuée pour différents scénarios de sensibilité. Le TEL pondéré par la dose moyenne obtenu par un seul faisceau est indiqué dans la sous-figure (D) pour l'optimisation de la dose physique (ligne pointillée) et biologique (ligne pleine). Figure adaptée de Tommasino *et al.* [74].

Ces résultats suggèrent que non seulement la physique des différents faisceaux d'ions mais aussi les aspects biologiques influencent fortement les profils de dose résultants. Le choix de l'ion optimal dépend donc de la configuration tumorale spécifique [75, 76, 71, 74]. Ainsi il n'existe pas de « hadron idéal » mais, selon la tumeur, certaines particules peuvent être plus adaptées que d'autres. L'optimisation multi-ions dans le plan de traitement est faisable [76], et peut conduire à des améliorations spécifiques. Ceci justifie donc les efforts actuels de mise en œuvre des ions hélium et oxygène au centre d'hadronthérapie d'Heidelberg, au CNAO, en Italie et à MedAustron, en Autriche.

Ces résultats, repris par Durante *et al.* [13], peuvent laisser penser que les protons pourraient être supplantés par des ions dès lors que des essais cliniques valideront les protocoles de traitement. Là encore la réalité est bien plus complexe. En effet, de nouvelles techniques sont expérimentées pour les protons, qui permettraient d'un côté de diminuer drastiquement la toxicité de la protonthérapie pour les tissus sains et de l'autre d'augmenter l'EBR dans la tumeur. Cette optimisation est particulièrement attendue dans le domaine de la pédiatrie et pour les patients dont la tolérance aux rayonnements est limitée.

Actuellement il existe notamment deux grands projets prometteurs pour réduire la toxicité :

1. « Protonthérapie par mini-faisceaux de protons (pMBRT) » qui a pour but de développer une technique d'irradiation basée sur l'utilisation du fractionnement spatial de la dose. Actuellement si la protonthérapie utilise des faisceaux larges tels que la dose soit répartie uniformément sur la zone à traiter, la pMBRT utilise des faisceaux étroits de 500-700 µm espacés les uns des autres. Or les faisceaux de protons submillimétriques s'élargissent avec la profondeur en raison de la diffusion à petit angle et permettent donc, contrairement à la radiothérapie par micro-faisceaux de rayons X (TRM), l'irradiation homogène d'une tumeur. Ainsi, entre chaque faisceau submillimétrique de larges zones de tissus sains sont épargnées. De plus, des études effectuées sur des cerveaux de rats montrent que la toxicité de l'irradiation aux tissus sains est également moindre (figure 1.23). Il semble qu'un certain nombre d'effets radiobiologiques basés sur le principe de l'effet dose-volume [77], permettent aux cellules épargnées et non irradiées de contribuer à une récupération plus rapide des parties fortement irradiées [78, 79].

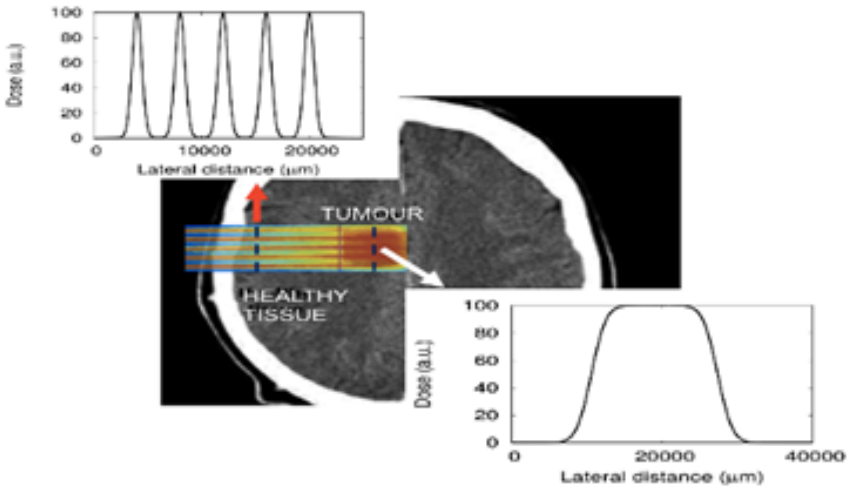


FIGURE 1.23 – Au centre : représentation de la dose relative sur le CT. En haut à gauche : distribution spatiale des doses selon la méthode des minifaisceaux (pMBRT) en entrée des faisceaux : les tissus sains sont plus épargnés. En bas à droite : distribution spatiale de la dose au niveau de la tumeur : la distribution de la dose reste homogène [78].

2. « FLASH » qui a également pour but de développer une technique d'irradiation. Dans ce cas c'est l'utilisation de courtes impulsions de protons à très haut débit de dose (FLASH) qui permettrait de réduire la toxicité pour les tissus sains tout en gardant la même efficacité que les traitements à débit de dose classique. Comme les conditions d'irradiation requises pour

les expérimentations FLASH, 40 Gy/s avec un temps d'irradiation inférieur à 500 ms, correspondent à un débit de dose bien supérieur au débit clinique (2 Gy/min), une série de développements technologiques a dû être effectuée. Actuellement, des études pré-cliniques de protonthérapie FLASH sur de petits animaux, en particulier d'irradiation pulmonaire chez la souris, sont en cours [80, 81, 82, 83, 84].

Pour augmenter l'EBR à la tumeur, on peut également citer deux grands projets prometteurs :

1. Protonthérapie par fusion proton-bore (PBCT) qui consiste à injecter directement dans la tumeur des atomes de bore-11 qui, sous faisceau clinique et par la réaction nucléaire de fusion proton-bore $p + {}^{11}\mathrm{B} \rightarrow 3\alpha$ vont générer des particules α à TEL élevé, qui vont déposer leur dose localement dans la tumeur. Ainsi la dose totale déposée, et par extension la mortalité cellulaire augmentent. En effet, une étude mené par Cirrone *et al.* [85] a montré que la PBCT peut augmenter significativement la mortalité cellulaire et le nombre d'aberrations chromosomiques. Ces résultats ont été obtenus en irradiant avec un faisceau clinique de 62 MeV des cellules cancéreuses (lignée humaine d'un carcinome de prostate DU145) avec du borocaptate de sodium ($Na_2B_{12}H_{11}SH$ ou « BSH »), un agent clinique permettant de concentrer le bore dans les cellules cancéreuses.

   Dans le même esprit, cette méthode est applicable aux neutrons induits pendant l'irradiation avec l'utilisation de bore-10 et de gadolinium-157. En effet durant l'irradiation les atomes de bore-10 et de gadolinium-157 préalablement injectés dans la tumeur captent les neutrons radio-induits. Dans le cas du bore ce sont des particules de TEL élevée, He^{2+} et Li^{3+} qui vont être émises et induire efficacement la mort cellulaire. Dans le cas du gadolinium ce sont des électrons de conversation interne et Auger qui sont émis. Cette méthode est appelée Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (NCEPT) [86].

2. La photoactivation de nanoparticules qui consiste à injecter dans la tumeurs des éléments de numéro atomique élevé, qui vont se comporter comme un radiosensibilisateur, augmentant ainsi localement la mortalité cellulaire. En effet une étude, publiée par Kim *et al.* [87] en 2012, a montré l'efficacité thérapeutique de nanoparticules métalliques (or et fer) sur des souris porteuses de tumeurs sous-cutanées avec un faisceau de proton de 40 MeV.

   D'après les auteurs, cette efficacité en présence de nanoparticules métalliques serait associée à la production d'un grand nombre de photons et électrons de basse énergie, issus des relaxations atomiques des atomes composant les nanoparticules après ionisation, qui seraient responsables d'une augmentation locale de dose importante. C'est ce qu'ils appellent la PIRT pour *particle induced radiation therapy*.

   Une autre équipe a également démontré in vitro l'amélioration thérapeutique des faisceaux de protons en présence de AuNP [88]. En irradiant des cellules cancéreuses (lignée humaine d'un carcinome de prostate DU145) avec des AuNP internalisées (environ 1 ng d'or par cellule), les auteurs ont obtenu une augmentation de l'EBR de la protonthérapie jusqu'à 20% par rapport à l'irradiation sans AuNP.

   Au-delà des effets sur l'ADN, les nanoparticules présentes dans le cytoplasme de la cellule affectent fortement, après exposition aux rayonnements, les organites et en particulier la mitochondrie siège de nombreuses fonctions importantes pour la survie de la cellule [89].

Seules ou combinées, ces techniques pourront permettre d'optimiser la protonthérapie en donnant aux protons un net avantage radiobiologique par rapport aux photons ou aux électrons, en évitant les inconvénients des ions lourds. Cette version optimisée de la protonthérapie pourra donc permettre, par rapport au protocole de traitement conventionnel, d'augmenter la dose à la tumeur sans toxicité supplémentaire ou bien de diminuer la dose délivrée en gardant la même efficacité.

1.5.3 Bilan et perspectives

Si les bases physiques associées à la hadronthérapie sont bien comprises, il est indispensable de pouvoir contrôler la délivrance du faisceau en réduisant les incertitudes. En ce qui concerne

les interactions électromagnétiques, décrites par la formule de Bethe-Bloch avec plusieurs corrections, la principale source d'incertitude reste la détermination du potentiel d'ionisation moyen du matériau cible. Pour décrire la diffusion latérale du faisceau, il existe des méthodes Monte-Carlo ou des formules semi-empiriques incluant la diffusion coulombienne et nucléaire. En revanche si des modèles de fragmentation sont disponibles, ils restent dépendants de la fiabilité des mesures de sections efficaces dans les gammes d'énergies cliniques. S'il existe quelques données pour les protons et les ions carbone dans les bases de données de référence en physique nucléaire, ce n'est pas encore le cas pour les autres ions. Or ces données sont essentielles pour la mise en œuvre d'autres ions en thérapie.

Parmi les ions, deux semblent prometteurs : les ions hélium-4 et oxygène-16. L'oxygène peut jouer un rôle majeur pour les tumeurs hypoxiques très radiorésistantes, tandis que l'hélium peut trouver de larges applications, car sa diffusion latérale est beaucoup plus faible que celle des protons et le risque de complications au niveau des tissus sains est inférieur à celui du carbone. Les projets « pMBRT » , « FLASH », « PBCT » , « PIRT » et de manière plus globale toutes les études radiobiologiques qui promettent des réductions de toxicité sur les tissus sains et/ou une augmentation de l'EBR à la tumeur, pourront permettre à la protonthérapie de proposer des traitements cliniques nettement plus efficaces que les photons avec un bien meilleur rapport qualité/prix. Néanmoins on peut idéalement penser qu'à long terme ce sont des traitements multi-ions « optimisés » qu'il faudrait pouvoir mettre en place.

1.6 Objectifs

Dans ce travail, nous étudions la réduction de l'incertitude du parcours longitudinal des faisceaux de protons. Notre objectif est de développer des méthodes basées sur la physique pour réduire l'incertitude du parcours en vérifiant *in-vivo* et en temps réel, le parcours pendant le traitement. L'objectif de ces développements est de réduire les incertitudes actuelles, qui s'élèvent à environ 3% du parcours dans l'eau. D'après Knopf et Lomax [46], on peut espérer réduire ces incertitudes, par des méthodes de vérification, à environ 1-2 mm indépendamment de l'énergie.

Comme il sera difficile d'éliminer complètement plusieurs sources d'incertitude dans le processus de planification du traitement, nous croyons que la vérification *in-vivo* et en temps réel du parcours longitudinal des protons deviendra à terme indispensable pour minimiser ces sources d'incertitudes. En plus de minimiser ces sources d'incertitudes et de fiabiliser le traitement, ce type de vérification pourrait permettre d'adapter entre chaque séance le plan de traitement et ainsi augmenter sensiblement la qualité du traitement.

Même s'il existe de nombreuses possibilités pour effectuer cette vérification, possibilités qui seront discutées dans le chapitre suivant, la solution retenue dans le cadre de ce travail repose sur la mesure en temps réel de la distribution spatiale des radionucléides émetteurs de positons produits par des réactions de fragmentation entre le projectile et les atomes « cibles », et donc sur la détection en coïncidence de deux photons.

Pour cela, un prototype de détecteur appelé Détecteur Pixélisé de Grande Acceptance (DPGA), a été conçu puis construit au sein du laboratoire de physique de Clermont. Ce DPGA est couplé avec un système d'acquisition à grande bande passante autorisant l'envoi et le traitement des données mesurées directement pendant l'irradiation. Ce travail s'est donc attaché à caractériser les performances du DPGA et à déterminer son potentiel lors de son utilisation en faisceau clinique. Pour cela nous avons développé une simulation Monte-Carlo dédiée permettant de comprendre la physique associée, le détecteur et les expériences effectuées sur un faisceau de protons de 65 MeV à l'Institut Méditerranéen de Protonthérapie de Nice.

Au-delà de la compréhension des expériences actuelles, la simulation a également été conçue pour anticiper des conditions d'irradiations variées.

Bibliographie

[1] P. Pinell, Fléau moderne et médecine d'avenir, Actes de la Recherche en Sciences Sociales 68 (1) (1987) 45–76 (1987). doi:10.3406/arss.1987.2373. 10

[2] E. J. Odes, P. S. Randolph-Quinney, M. Steyn, Z. Throckmorton, J. S. Smilg, B. Zipfel, T. N. Augustine, F. d. Beer, J. W. Hoffman, R. D. Franklin, L. R. Berger, Earliest hominin cancer : 1.7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave, South Africa, South African Journal of Science 112 (7/8) (2016) 5–5 (Jul. 2016). doi:10.17159/sajs.2016/20150471. 10

[3] E. Molto, P. Sheldrick, Paleo-oncology in the Dakhleh Oasis, Egypt : Case studies and a paleoepidemiological perspective, International Journal of Paleopathology 21 (2018) 96–110 (2018). doi:10.1016/j.ijpp.2018.02.003. 10

[4] J. C. Wright, Cancer Chemotherapy: Past, Present, and Future—Part I, Journal of the National Medical Association 76 (8) (1984) 773–784 (Aug. 1984).
URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2609825/ 10

[5] Thierry Bardinet, Les Papyrus médicaux de l'Egypte pharaonique. Trad. intégrale et comment. (Paris : Fayard, 1995), Revue d'histoire des sciences 50 (4) (1997) 486–486 (1997).
URL https://www.persee.fr/doc/rhs_0151-4105_1997_num_50_4_1305_t1_0486_0000_2 10

[6] A. Karpozilos, N. Pavlidis, The treatment of cancer in Greek antiquity, European Journal of Cancer 40 (14) (2004) 2033–2040 (Sep. 2004). doi:10.1016/j.ejca.2004.04.036. 10

[7] Institut National Du Cancer.
URL https://www.e-cancer.fr/ 10, 18, 76

[8] C. Marant Micallef, K. D. Shield, J. Vignat, I. Baldi, B. Charbotel, B. Fervers, A. Gilg Soit Ilg, P. Guénel, A. Olsson, L. Rushton, S. J. Hutchings, E. Cléro, D. Laurier, P. Scanff, F. Bray, K. Straif, I. Soerjomataram, Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures, International Journal of Hygiene and Environmental Health 222 (1) (2019) 22–29 (Jan. 2019). doi:10.1016/j.ijheh.2018.07.015. 10

[9] New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 | UICC.
URL https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018 11

[10] G. Noël, D. Antoni, Protonthérapie, Cancer/Radiothérapie 20 (6) (2016) 508–512 (Oct. 2016). doi:10.1016/j.canrad.2016.06.003.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321816301962 13, 15, 23

[11] A. Brahme, J. E. Roos, I. Lax, Solution of an integral equation encountered in rotation therapy, Phys Med Biol 27 (10) (1982) 1221–1229 (Oct. 1982). 14

[12] C. X. Yu, Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation : an alternative to tomotherapy, Phys Med Biol 40 (9) (1995) 1435–1449 (Sep. 1995). 14

[13] M. Durante, H. Paganetti, Nuclear physics in particle therapy : a review, Rep. Prog. Phys. 79 (9) (2016) 096702 (Aug. 2016). doi:10.1088/0034-4885/79/9/096702. 14, 16, 23, 34, 35, 36, 38, 48

[14] W. H. Bragg, R. Kleeman, LXXIV. On the ionization curves of radium, The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science 8 (48) (1904) 726–738 (Dec. 1904). doi:10.1080/14786440409463246. 15

[15] R. R. Wilson, Radiological Use of Fast Protons, Radiology 47 (5) (1946) 487–491 (Nov. 1946). doi:10.1148/47.5.487. 15

[16] P. D. Rosahn, C. A. Tobias, J. H. Lawrence, Effects on the White Mouse of a Single Whole-Body Exposure to 190 mev. Deuterons, Am J Pathol 28 (1) (1952) 37–49 (Feb. 1952).
URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1937284/ 15

[17] C. A. Tobias, D. C. Van Dyke, M. E. Simpson, H. O. Anger, R. L. Huff, A. A. Koneff, Irradiation of the pituitary of the rat with high energy deuterons, Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 72 (1) (1954) 1–21 (Jul. 1954). 15

[18] J. H. Lawrence, Proton irradiation of the pituitary, Cancer 10 (4) (1957) 795–798 (Aug. 1957). 15

[19] J. H. Lawrence, C. A. Tobias, J. L. Born, R. K. McCOMBS, J. E. Roberts, H. O. Anger, B. V. Low-Beer, C. B. Huggins, Pituitary irradiation with high-energy proton beams : a preliminary report, Cancer Res. 18 (2) (1958) 121–134 (Feb. 1958). 15

[20] B. Larsson, L. Leksell, B. Rexed, P. Sourander, W. Mair, B. Andersson, The High-Energy Proton Beam as a Neurosurgical Tool, Nature 182 (4644) (1958) 1222 (Nov. 1958). doi:10.1038/1821222a0. 15

[21] S. Graffman, A. Brahme, B. Larsson, Proton radiotherapy with the Uppsala cyclotron. Experience and plans, Strahlentherapie 161 (12) (1985) 764–770 (Dec. 1985). 15

[22] E. S. Gragoudas, M. Goitein, A. M. Koehler, L. Verhey, J. Tepper, H. D. Suit, R. Brockhurst, I. J. Constable, Proton irradiation of small choroidal malignant melanomas, American Journal of Ophthalmology 83 (5) (1977) 665–673 (May 1977). 15

[23] J. D. Slater, J. M. Slater, S. Wahlen, The potential for proton beam therapy in locally advanced carcinoma of the cervix, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 22 (2) (1992) 343–347 (1992). 15

[24] PTCOG - Home.
URL https://www.ptcog.ch/ 16, 18

[25] Z. Taheri-Kadkhoda, N. Pettersson, T. Björk-Eriksson, K.-A. Johansson, Superiority of intensity-modulated radiotherapy over three-dimensional conformal radiotherapy combined with brachytherapy in nasopharyngeal carcinoma : a planning study, Br J Radiol 81 (965) (2008) 397–405 (May 2008). doi:10.1259/bjr/36110151. 17

[26] R. Ferrand, La protonthérapie, technique de pointe à l'interface entre la physique et la médecine, Reflets de la physique (26) (2011) 4–9 (Oct. 2011). doi:10.1051/refdp/20112604.
URL http://www.refletsdelaphysique.fr/10.1051/refdp/20112604 17

[27] I. I. N. du Cancer, Protonthérapie, indications et capacité de traitement, Appui à la décision / Soins, 2016, ref : ADPROTONTHERAPIE16 (Sep. 2016). 18

[28] H. Bethe, Bremsformel für Elektronen relativistischer Geschwindigkeit, Z. Physik 76 (5) (1932) 293–299 (May 1932). doi:10.1007/BF01342532. 18

[29] W. H. Barkas, J. N. Dyer, H. H. Heckman, Resolution of the Σ^--mass anomaly, Phys. Rev. Lett. 11 (1963) 26–28 (Jul 1963). doi:10.1103/PhysRevLett.11.26.
URL https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.11.26 18

[30] F. Bloch, Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie, Annalen der Physik 408 (3) (1933) 285–320 (1933). doi:10.1002/andp.19334080303.
URL https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/andp.19334080303 18

[31] M. Berger, J. Coursey, M. Zucker, J. Chang, Stopping-Power & Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions (Oct. 2017).
URL https://dx.doi.org/10.18434/T4NC7P 19

[32] G. Molière, Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen II. Mehrfach- und Vielfachstreuung, Zeitschrift Naturforschung Teil A 3 (1948) 78–97 (Feb. 1948). doi:10.1515/zna-1948-0203. 20

[33] B. Gottschalk, A. M. Koehler, R. J. Schneider, J. M. Sisterson, M. S. Wagner, Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms 74 (4) (1993) 467–490 (Jun. 1993). doi:10.1016/0168-583X(93)95944-Z. 20

[34] I. Abril, P. de Vera, R. Garcia-Molina, I. Kyriakou, D. Emfietzoglou, Lateral spread of dose distribution by therapeutic proton beams in liquid water, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms 352 (2015) 176–180 (Jun. 2015). doi:10.1016/j.nimb.2014.11.100. 20

[35] M. R. Bussière, J. A. Adams, Treatment planning for conformal proton radiation therapy, Technol. Cancer Res. Treat. 2 (5) (2003) 389–399 (Oct. 2003). doi:10.1177/153303460300200504. 21

[36] A. J. Lomax, T. Boehringer, A. Coray, E. Egger, G. Goitein, M. Grossmann, P. Juelke, S. Lin, E. Pedroni, B. Rohrer, W. Roser, B. Rossi, B. Siegenthaler, O. Stadelmann, H. Stauble, C. Vetter, L. Wisser, Intensity modulated proton therapy : a clinical example, Med Phys 28 (3) (2001) 317–324 (Mar. 2001). doi:10.1118/1.1350587. 21

[37] U. Schneider, E. Pedroni, A. Lomax, The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning, Phys Med Biol 41 (1) (1996) 111–124 (Jan. 1996). 21

[38] J. B. Farr, J. B. Flanz, A. Gerbershagen, M. F. Moyers, New horizons in particle therapy systems, Med Phys 45 (11) (2018) e953–e983 (Nov. 2018). doi:10.1002/mp.13193. 22

[39] S. Ghithan, G. Roy, S. Schuh, Design study of beam transport lines for BioLEIR facility at CERN, JINST 12 (09) (2017) P09019 (Sep. 2017). doi:10.1088/1748-0221/12/09/P09019. 22

[40] S. L. Sheehy, Fixed-Field Alternating-Gradient Accelerators, arXiv :1604.05221 [physics]ArXiv : 1604.05221 (Apr. 2016).
URL http://arxiv.org/abs/1604.05221 22

[41] M. Scisciò, M. Migliorati, L. Palumbo, P. Antici, Design and optimization of a compact laser-driven proton beamline, Scientific Reports 8 (1) (2018) 6299 (Apr. 2018). doi:10.1038/s41598-018-24391-2. 22

[42] Y. Shen, W. Wang, Y. Liu, L. Xia, H. Zhang, H. Pan, J. Zhu, J. Shi, L. Zhang, J. Deng, A compact 300 kV solid-state high-voltage nanosecond generator for dielectric wall accelerator, Rev Sci Instrum 86 (5) (2015) 055110 (May 2015). doi:10.1063/1.4921396. 22

[43] A. M. Koehler, R. J. Schneider, J. M. Sisterson, Range modulators for protons and heavy ions, Nuclear Instruments and Methods 131 (3) (1975) 437–440 (Dec. 1975). doi:10.1016/0029-554X(75)90430-9. 22

[44] H. Jiang, B. Wang, X. G. Xu, H. D. Suit, H. Paganetti, Simulation of organ-specific patient effective dose due to secondary neutrons in proton radiation treatment, Phys Med Biol 50 (18) (2005) 4337–4353 (Sep. 2005). doi:10.1088/0031-9155/50/18/007. 22

[45] T. Kanai, K. Kawachi, Y. Kumamoto, H. Ogawa, T. Yamada, H. Matsuzawa, T. Inada, Spot scanning system for proton radiotherapy, Med Phys 7 (4) (1980) 365–369 (Aug. 1980). doi:10.1118/1.594693. 22

[46] A.-C. Knopf, A. Lomax, In vivoproton range verification : a review, Physics in Medicine and Biology 58 (15) (2013) R131–R160 (Jul. 2013). doi:10.1088/0031-9155/58/15/R131. vii, 24, 26, 40

[47] H. Paganetti, Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations, Phys Med Biol 57 (11) (2012) R99–R117 (Jun. 2012). doi:10.1088/0031-9155/57/11/R99. 24, 25, 27, 48

[48] B. Schaffner, E. Pedroni, The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning : experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power, Phys Med Biol 43 (6) (1998) 1579–1592 (Jun. 1998). 24

[49] A. V. Chvetsov, S. L. Paige, NOTE : The influence of CT image noise on proton range calculation in radiotherapy planning, Physics in Medicine and Biology 55 (2010) N141–N149 (Mar. 2010). doi:10.1088/0031-9155/55/6/N01. 24

[50] S. España, H. Paganetti, Uncertainties in planned dose due to the limited voxel size of the planning CT when treating lung tumors with proton therapy, Phys Med Biol 56 (13) (2011) 3843–3856 (Jul. 2011). doi:10.1088/0031-9155/56/13/007. 24

[51] F. Albertini, A. Bolsi, A. J. Lomax, H. P. Rutz, B. Timmerman, G. Goitein, Sensitivity of intensity modulated proton therapy plans to changes in patient weight, Radiother Oncol 86 (2) (2008) 187–194 (Feb. 2008). doi:10.1016/j.radonc.2007.11.032. 25

[52] M. van Herk, P. Remeijer, C. Rasch, J. V. Lebesque, The probability of correct target dosage : dose population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 47 (4) (2000) 1121–1135 (Jul. 2000). doi:10.1016/s0360-3016(00)00518-6. 25

[53] D. Mihailescu, E. Al, Biophysical models in hadrontherapy, Journal of Advanced Research in Physics 3 (1) (Jun. 2017).
URL http://stoner.phys.uaic.ro/jarp/index.php?journal=jarp&page=article&op=view&path[]=59 28

[54] R. Ardaillou, Radiobiologie - Maurice Tubiana, Med Sci (Paris) 24 (12) (2008) 1105–1106 (Dec. 2008). doi:10.1051/medsci/200824121105. 29, 31

[55] M. Krämer, G. Kraft, Calculations of heavy-ion track structure, Radiation and Environmental Biophysics 33 (2) (1994) 91–109 (Jun. 1994). doi:10.1007/BF01219334. 30, 31

[56] B. J. Mijnheer, L. J. Goodman, E. J. Hall, H. G. Menzel, C. J. Parnell, J. Rassow, P. Wootton, ICRU Reports, J ICRU os23 (2) (1989) 86–88 (Nov. 1989). doi:10.1093/jicru/os23.2.86. 31

[57] T. Friedrich, U. Scholz, T. Elsässer, M. Durante, M. Scholz, Systematic analysis of RBE and related quantities using a database of cell survival experiments with ion beam irradiation, J. Radiat. Res. 54 (3) (2013) 494–514 (May 2013). doi:10.1093/jrr/rrs114. 32, 33

[58] J. S. Loeffler, M. Durante, Charged particle therapy–optimization, challenges and future directions, Nat Rev Clin Oncol 10 (7) (2013) 411–424 (Jul. 2013). doi:10.1038/nrclinonc.2013.79. 32

[59] C. Divay, Etude de la fragmentation du ^{12}C pour la hadronthérapie, phdthesis, Normandie (Oct. 2017).
URL http://www.theses.fr/2017NORMC250 vii, 32, 49, 128, 168

[60] E. Lartigau, Radiosensibilisateurs des cellules hypoxiques : passé, présent et avenir, Cancer/-Radiothérapie 2 (6) (1998) 775–780 (Dec. 1998). doi:10.1016/S1278-3218(99)80022-5. 33

[61] E. Brun, Vers la compréhension de l'effet radiosensibilisateur de nanoparticules d'or soumises à un rayonnement X, phdthesis, Paris 11 (Jan. 2009).
URL http://www.theses.fr/2009PA112075 33

[62] E. Nolte, Etude du potentiel pro-apoptotique et radiosensibilisateur de quatre candidats-médicaments régulateurs des microtubules, sur des cellules de cancer du sein, phdthesis (Feb. 2019).
URL http://www.theses.fr/s172025 33

[63] N. Sadeghi, R. Kok, C. Bos, M. Zandvliet, W. Geerts, G. Storm, C. T. W. Moonen, T. Lammers, R. Deckers, Hyperthermia-triggered release of hypoxic cell radiosensitizers from temperature-sensitive liposomes improves radiotherapy efficacy in vitro, Nanotechnology (2019). doi:10.1088/1361-6528/ab0ce6. 33

[64] S. Rawal, M. M. Patel, Threatening cancer with nanoparticle aided combination oncotherapy, Journal of Controlled Release (Mar. 2019). doi:10.1016/j.jconrel.2019.03.015. 33

[65] M. Mirrahimi, M. Khateri, J. Beik, F. S. Ghoreishi, A. S. Dezfuli, H. Ghaznavi, A. Shakeri-Zadeh, Enhancement of chemoradiation by co-incorporation of gold nanoparticles and cisplatin into alginate hydrogel, Journal of Biomedical Materials Research Part B : Applied Biomaterials 0 (0). doi:10.1002/jbm.b.34356. 33

[66] H. Iwata, H. Ogino, S. Hashimoto, M. Iwana, H. Shibata, Y. Keisuke, T. Toshito, C. Omachi, K. Tatekawa, Y. Manabe, J. Mizoe, Y. Shibamoto, Oxygen Enhancement Ratio of Proton Beams : The Precise Report of the Same Institution's Experiments Using the Clinical Equipments, International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics 90 (1) (2014) S779 (Sep. 2014). doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.2254. 33

[67] L. Antonovic, E. Lindblom, A. Dasu, N. Bassler, Y. Furusawa, I. Toma-Dasu, Clinical oxygen enhancement ratio of tumors in carbon ion radiotherapy : the influence of local oxygenation changes, Journal of Radiation Research 55 (5) (2014) 902–911 (Sep. 2014). doi:10.1093/jrr/rru020. 33

[68] C. Laurent, Oxidative Stress in Hadrontherapy, Novel Prospects in Oxidative and Nitrosative Stress (May 2018). doi:10.5772/intechopen.73238. 33

[69] W. D. Newhauser, M. Durante, Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy, Nat. Rev. Cancer 11 (6) (2011) 438–448 (Jun. 2011). doi:10.1038/nrc3069. 33

[70] J. R. Castro, Results of heavy ion radiotherapy, Radiat Environ Biophys 34 (1) (1995) 45–48 (Mar. 1995). 33

[71] D. Grün, A. Lyubimova, L. Kester, K. Wiebrands, O. Basak, N. Sasaki, H. Clevers, A. van Oudenaarden, Single-cell messenger RNA sequencing reveals rare intestinal cell types, Nature 525 (7568) (2015) 251–255 (Sep. 2015). doi:10.1038/nature14966. 34, 35, 38

[72] E. Scifoni, W. Tinganelli, W. K. Weyrather, M. Durante, A. Maier, M. Krämer, Including oxygen enhancement ratio in ion beam treatment planning : model implementation and experimental verification, Phys Med Biol 58 (11) (2013) 3871–3895 (Jun. 2013). doi:10.1088/0031-9155/58/11/3871. 34, 36

[73] W. Tinganelli, M. Durante, R. Hirayama, M. Krämer, A. Maier, W. Kraft-Weyrather, Y. Furusawa, T. Friedrich, E. Scifoni, Kill-painting of hypoxic tumours in charged particle therapy, Scientific Reports 5 (2015) 17016 (Nov. 2015). doi:10.1038/srep17016. 34, 36

[74] F. Tommasino, E. Scifoni, M. Durante, New Ions for Therapy, International Journal of Particle Therapy 2 (3) (2015) 428–438 (Oct. 2015). doi:10.14338/IJPT-15-00027.1. 34, 37, 38

[75] N. B. Remmes, M. G. Herman, J. J. Kruse, Optimizing normal tissue sparing in ion therapy using calculated isoeffective dose for ion selection, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 83 (2) (2012) 756–762 (Jun. 2012). doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.006. 38

[76] M. Krämer, E. Scifoni, F. Schmitz, O. Sokol, M. Durante, Overview of recent advances in treatment planning for ion beam radiotherapy, Eur. Phys. J. D 68 (10) (2014) 306 (Oct. 2014). doi:10.1140/epjd/e2014-40843-x. 38

[77] H. R. Withers, J. M. Taylor, B. Maciejewski, Treatment volume and tissue tolerance, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14 (4) (1988) 751–759 (Apr. 1988). 38

[78] C. Peucelle, C. Nauraye, A. Patriarca, E. Hierso, N. Fournier-Bidoz, I. Martínez-Rovira, Y. Prezado, Proton minibeam radiation therapy : Experimental dosimetry evaluation, Medical Physics 42 (12) (2015) 7108–7113 (Dec. 2015). doi:10.1118/1.4935868. 38

[79] C. Guardiola, C. Peucelle, Y. Prezado, Optimization of the mechanical collimation for minibeam generation in proton minibeam radiation therapy, Medical Physics 44 (4) (2017) 1470–1478 (2017). doi:10.1002/mp.12131. 38

[80] A. Patriarca, C. Fouillade, M. Auger, F. Martin, F. Pouzoulet, C. Nauraye, S. Heinrich, V. Favaudon, S. Meyroneinc, R. Dendale, A. Mazal, P. Poortmans, P. Verrelle, L. De Marzi, Experimental Set-up for FLASH Proton Irradiation of Small Animals Using a Clinical System, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 102 (3) (2018) 619–626 (Nov. 2018). doi:10.1016/j.ijrobp.2018.06.403. 39

[81] P. G. Maxim, P. Keall, J. Cai, FLASH radiotherapy : Newsflash or flash in the pan?, Medical Physics 46 (10) (2019) 4287–4290 (2019). doi:10.1002/mp.13685. 39

[82] P. Symonds, G. D. D. Jones, FLASH Radiotherapy : The Next Technological Advance in Radiation Therapy?, Clinical Oncology 31 (7) (2019) 405–406 (Jul. 2019). doi:10.1016/j.clon.2019.05.011. 39

[83] N. W. Colangelo, E. I. Azzam, The Importance and Clinical Implications of FLASH Ultra-High Dose-Rate Studies for Proton and Heavy Ion Radiotherapy, Radiation Research (Oct. 2019). doi:10.1667/RR15537.1. 39

[84] E. S. Diffenderfer, I. I. Verginadis, M. M. Kim, K. Shoniyozov, A. Velalopoulou, D. Goia, M. Putt, S. Hagan, S. Avery, K. Teo, W. Zou, A. Lin, S. Swisher-McClure, C. Koch, A. R. Kennedy, A. Minn, A. Maity, T. M. Busch, L. Dong, C. Koumenis, J. Metz, K. A. Cengel, Design, Implementation, and in Vivo Validation of a Novel Proton FLASH Radiation Therapy System, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 106 (2) (2020) 440–448 (Feb. 2020). doi:10.1016/j.ijrobp.2019.10.049. 39

[85] G. a. P. Cirrone, L. Manti, D. Margarone, G. Petringa, L. Giuffrida, A. Minopoli, A. Picciotto, G. Russo, F. Cammarata, P. Pisciotta, F. M. Perozziello, F. Romano, V. Marchese, G. Milluzzo, V. Scuderi, G. Cuttone, G. Korn, First experimental proof of Proton Boron Capture Therapy (PBCT) to enhance protontherapy effectiveness, Scientific Reports 8 (1) (2018) 1141 (Jan. 2018). doi:10.1038/s41598-018-19258-5. 39

[86] M. Safavi-Naeini, A. Chacon, S. Guatelli, D. R. Franklin, K. Bambery, M.-C. Gregoire, A. Rosenfeld, Opportunistic dose amplification for proton and carbon ion therapy via capture of internally generated thermal neutrons, Sci Rep 8 (1) (2018) 16257 (Nov. 2018). doi:10.1038/s41598-018-34643-w. 39

[87] J.-K. Kim, S.-J. Seo, H.-T. Kim, K.-H. Kim, M.-H. Chung, K.-R. Kim, S.-J. Ye, Enhanced proton treatment in mouse tumors through proton irradiated nanoradiator effects on metallic nanoparticles, Phys Med Biol 57 (24) (2012) 8309–8323 (Dec. 2012). doi:10.1088/0031-9155/57/24/8309. 39

[88] J. C. Polf, L. F. Bronk, W. H. P. Driessen, W. Arap, R. Pasqualini, M. Gillin, Enhanced relative biological effectiveness of proton radiotherapy in tumor cells with internalized gold nanoparticles, Appl Phys Lett 98 (19) (2011) 193702 (May 2011). doi:10.1063/1.3589914. 39

[89] S. Zein, Simulations Monte Carlo des effets des photons de 250 keV sur un fantôme 3d réaliste de mitochondrie et évaluation des effets des nanoparticules d'or sur les caractéristiques des irradiations, phdthesis, Clermont Auvergne (Sep. 2017).
URL http://www.theses.fr/2017CLFAC036 39

Chapitre 2

Application du contrôle qualité à l'hadronthérapie

Préambule

Dans ce travail, nous étudions la réduction de l'incertitude sur le parcours longitudinal des faisceaux de protons en mesurant ce parcours en temps réel pendant le traitement. Pour réduire cette incertitude, il existe plusieurs possibilités liées à la détection de rayonnements ou de particules secondaires produits pendant l'irradiation, lors des réactions nucléaires de fragmentation entre les ions incidents et les noyaux du milieu d'interaction. Nous pouvons citer les noyaux émetteurs β^+, les gamma prompts, les neutrons et les protons secondaires. Nous nous focaliserons ici sur la possibilité retenue dans le cadre de ce travail : la détection de l'activité des noyaux émetteurs β^+.

Sommaire

2.1 Introduction **48**
2.2 Mesure de l'activité β^+ induite par l'irradiation **49**
2.3 La Tomographie par émission de positons (TEP) **51**
2.3.1 Principe général de l'imagerie TEP 51
2.3.2 Limites de la mesure de l'activité β^+ avec un système TEP 52
2.3.3 TEP à temps de vol 56
2.4 Application de la TEP au contrôle balistique des traitements d'hadronthérapie . **58**
2.5 Autres stratégies étudiées par d'autres groupes de chercheurs **65**
2.5.1 Les gamma prompts 65
2.5.2 Les systèmes hybrides 65
2.5.3 Les ondes acoustiques 66
2.6 Bilan **68**

2.1 Introduction

Dans le chapitre précédent nous avons pu voir que la position du pic de Bragg peut être parfaitement déterminée si les compositions et les propriétés physiques des matériaux sont connues. En réalité, comme il existe de nombreuses sources d'incertitudes principalement liées à la détermination des propriétés de l'anatomie du patient, les plans de traitements cliniques utilisent des marges de sécurité importantes allant jusqu'à 4,6 %+1 mm [1] autour de la tumeur. Autrement dit, des volumes contenant uniquement des tissus sains sont volontairement irradiés à forte dose pour être sûr que la tumeur reçoive la dose prévue.

Afin d'utiliser pleinement les avantages balistiques et dosimétriques des faisceaux d'ions, il devient donc indispensable de pouvoir déterminer *in vivo* le parcours des hadrons dans les tissus.

Idéalement, en cas d'écarts importants entre le traitement prévu et le traitement effectivement appliqué, nous devrions être capables de pouvoir arrêter le plus rapidement possible la délivrance du faisceau. Ainsi, il devient indispensable que le parcours puisse être mesuré durant le traitement (en ligne) et en temps réel.

En complément, hors ligne, une analyse plus poussée des données acquises durant une séance d'irradiation pourrait permettre de comparer le traitement réellement appliqué au plan de traitement prévu, afin d'ajuster éventuellement le plan de traitement des séances suivantes.

Comme les faisceaux de hadrons primaires sont complètement arrêtés dans la tumeur, il n'est pas possible d'évaluer leur parcours directement avec des techniques non invasives. Néanmoins, durant le parcours du faisceau dans la matière, il se produit différents processus physiques qui génèrent un signal, mesurable à l'extérieur du patient, qui transporte des informations sur ce parcours.

Actuellement, les méthodes les plus prometteuses sont basées sur les interactions nucléaires dans les tissus [2, 3, 4, 5, 6] (figure 2.1). Plus particulièrement, c'est la possibilité de mesurer les émetteurs β^+ produits lors de l'irradiation qui a fait l'objet d'études approfondies. La détection des photons issus de l'annihilation des β^+ est basée sur une technologie largement éprouvée en routine clinique. Néanmoins, comme le temps de production de ces gamma d'annihilation dépend de la demi-vie des émetteurs β^+ produits, il existe un décalage entre l'information mesurée et le faisceau réellement délivré. Pour minimiser ce décalage, il a été proposé d'utiliser, alternativement ou en complément, les gamma prompts provenant de la désexcitation rapide des noyaux excités après une interaction nucléaire.

Ce chapitre passera en revue les principaux instruments réalisés jusqu'à présent, ainsi que les développements en cours visant à améliorer les performances des instruments spécifiquement adaptés aux défis que représente le contrôle balistique en hadronthérapie.

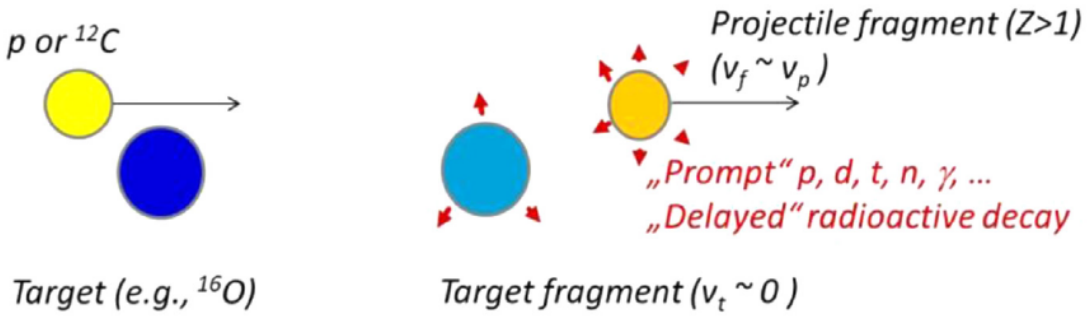


FIGURE 2.1 – Illustration schématique de la fragmentation nucléaire résultante de l'interaction entre un hadron et un atome de la cible. Cette fragmentation conduit à la production de rayonnements rapides (prompts) et retardés. Les gamma prompts ou les gamma d'annihilation retardés issus des désintégrations β^+ peuvent être détectés à l'extérieur du patient et être utilisés pour déterminer le parcours des hadrons en ligne. Adapté de [5].

2.2 Mesure de l'activité β^+ induite par l'irradiation

L'utilisation de la tomographie par émission de positons (TEP) pour le contrôle balistique en hadronthérapie a d'abord été mise au point dans le contexte de la thérapie par ions lourds ($Z \leq 5$). Initialement, l'idée était d'utiliser une faible dose d'un faisceau d'ions radioactifs β^+ (par exemple du néon-19) pour vérifier *in vivo* le parcours des ions. Cependant il devint rapidement évident qu'un faisceau d'ions, même non radioactif, produisait par des réactions de fragmentation nucléaire entre le faisceau incident et le tissu traversé, une petite quantité de noyaux émetteurs β^+ [7]. De plus, il est également apparu que la forme des profils d'activité mesurés dépendait fortement du hadron primaire.

La figure 2.2 illustre les différences entre les profils d'activité β^+ mesurés pour des irradiations avec différents faisceaux de hadrons dans une cible de PMMA. On observe que pour les ions lourds, le profil d'activité associé présente un pic à proximité immédiate du pic de Bragg. En effet, si l'activité induite dans le cas des faisceaux d'ions légers provient uniquement des isotopes générés par la fragmentation des noyaux cibles, pour les ions plus lourds, il y a une contribution supplémentaire des isotopes émetteurs β^+ provenant de la fragmentation du projectile primaire. On peut également noter que les ions lourds présentent une queue d'activation après le pic de Bragg. Cette dernière est attribuable à des fragments de projectiles, qui peuvent être directement des émetteurs de positons ou qui peuvent à leur tour produire des émetteurs β^+.

La distribution longitudinale de l'activité β^+ produite lors de l'irradiation est corrélée avec la distribution de dose. Cette corrélation est d'autant plus forte que l'ion est lourd. La forme du profil d'activité de ces ions est fortement dépendante de la composition isotopique des matériaux et de leurs sections efficaces associées.

À l'échelle d'un plan de traitement, le principe du contrôle consiste à simuler, pendant la planification dosimétrique, la distribution de l'activité β^+ attendue puis à comparer cette distribution théorique à la distribution mesurée au cours de l'irradiation avec un détecteur adapté. En raison de l'absence de corrélation directe avec la distribution de dose à cause de notre méconnaissance des modèles hadroniques, l'activité β^+ est donc utilisée pour un contrôle balistique en quantifiant des erreurs de parcours et non pour un contrôle dosimétrique à proprement parler.

Nous pouvons donc noter que la précision du contrôle balistique dépend autant de la qualité des mesures de l'activité β^+ que de l'exactitude de la simulation. Les incertitudes considérables sur la production d'isotopes obtenue par simulation Monte-Carlo représentent ainsi une importante limitation. Les sections efficaces pertinentes ne sont pas connues avec une précision suffisante principalement à cause du manque de données expérimentales disponibles. En effet, les expériences menées dans les laboratoires utilisent des faisceaux de haute énergie et se concentrent généralement sur des cibles minces plutôt que sur des cibles épaisses. Or, seule l'étude des cibles épaisses permet d'obtenir des données sur une large gamme d'énergie contre une seule pour une cible mince. Ainsi les sections efficaces ne sont donc obtenues que pour quelques énergies [8, 9] alors que pour un patient il est impératif de tenir compte des distributions d'énergies complètes de toutes les particules.

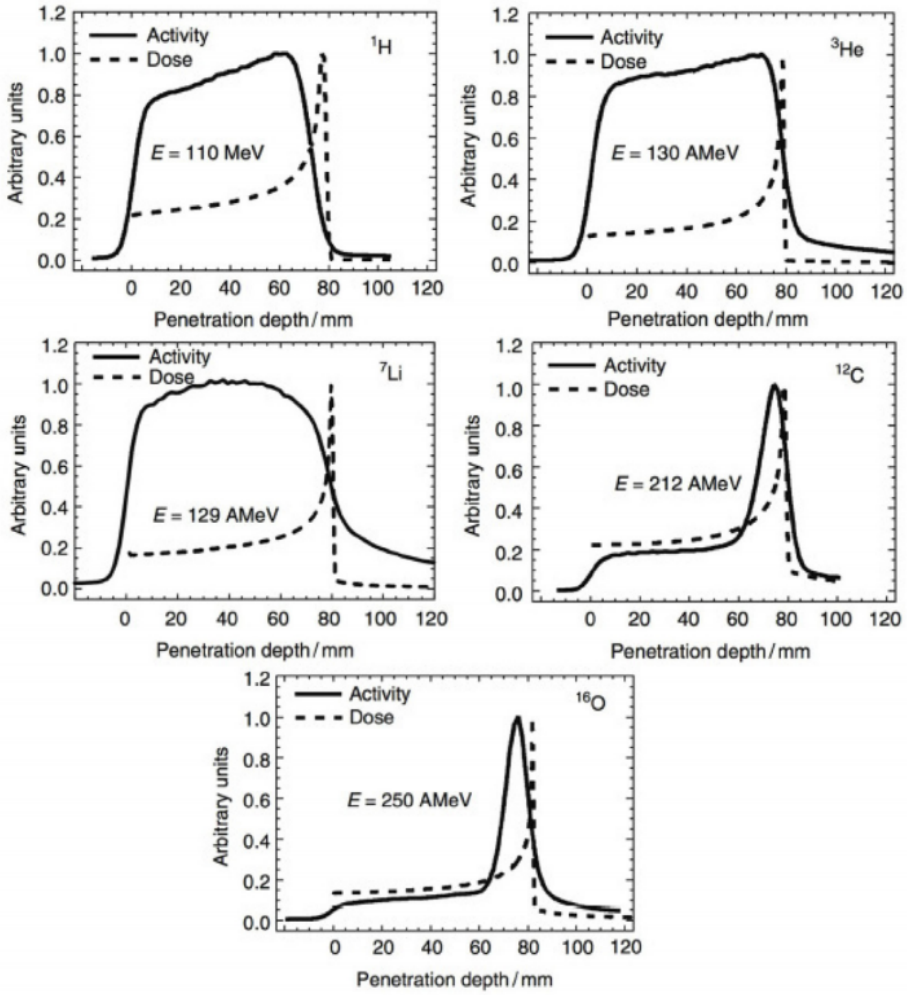


FIGURE 2.2 – Profils d'activités β^+mesurés pour des irradiations avec différents faisceaux de hadrons dans une cible de PMMA et profil de dose correspondant (pic de Bragg). Adapté de [10].

2.3 La Tomographie par émission de positons (TEP)

2.3.1 Principe général de l'imagerie TEP

La Tomographie par Émission de Positons (TEP) est une méthode d'imagerie médicale dite fonctionnelle, c'est-à-dire qu'elle permet d'obtenir une information sur la fonction des organes, des tissus ou des cellules. Elle est couramment utilisée en médecine nucléaire. Elle consiste à détecter la distribution spatiale d'un traceur, une molécule choisie pour ses propriétés biologiques, radio-marquée par un élément émetteur β^+ généralement de courte durée de vie.

La TEP est principalement utilisée en cancérologie dans un but de diagnostic ou pour du suivi thérapeutique. Le principal radiopharmaceutique utilisé en TEP est le fluoro-déoxyglucose associé au fluor-18 (^{18}F-FDG). En effet, comme le FDG est analogue au glucose il est prioritairement consommé par les cellules ayant un fort métabolisme glucidique, comme les cellules cancéreuses. Néanmoins, pour certains type de cancers ou d'examens, mettant en jeu des processus physiologiques particuliers, le radiopharmaceutique utilisé peut présenter des caractéristiques différentes [11] (par exemple pour les examens de la thyroïde ou des cancers des os).

La TEP est basée sur la désintégration des radionucléides émetteurs β^+. Après un bref parcours (en moyenne inférieur à 5 mm [12]), le positon émis s'annihile avec un électron de la matière, entraînant l'émission simultanée de deux rayons γ de même énergie (511 keV), de directions quasi-identiques et de sens opposés (figure 2.3). Les systèmes de détection utilisés en TEP sont généralement constitués d'un ensemble de détecteurs disposés en anneau autour d'un patient, d'un animal ou d'un fantôme. La détection en coïncidence temporelle de ces paires de photons définit une ligne de réponse (« Line Of Response » en anglais, ou LOR) qui contient des informations sur la position de l'annihilation (figure 2.4c). Avec une couverture angulaire complète du patient, l'information recueillie dans chaque LOR est traitée et utilisée pour produire des images tridimensionnelles de la distribution du radiotraceur *in vivo*.

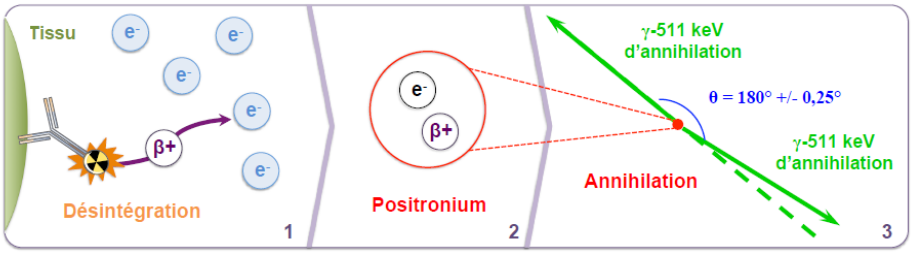


FIGURE 2.3 – Schéma représentant les différentes étapes de la désintégration à la génération des photons gamma de 511 keV : 1) désintégration et parcours du positon jusqu'à la rencontre avec un électron du milieu; 2) création du positronium; 3) annihilation du positronium et création des photons gamma de 511 keV. Adapté de [13].

Les anneaux d'une TEP sont constitués de centaines de scintillateurs, généralement des cristaux de petites dimensions entourés par un matériau réfléchissant comme le téflon. Ces scintillateurs ont pour fonction de convertir les photons incidents de haute énergie en photons lumineux d'énergies plus faibles (quelques eV). Ces photons lumineux sont ensuite transmis, éventuellement via un guide de lumière, à un photomultiplicateur qui va les convertir en un signal électrique exploitable.

Pour obtenir un signal, la caméra TEP doit détecter, dans un intervalle de temps très court, deux interactions localisées dans deux cristaux indépendants. Cette information temporelle est obtenue grâce à un circuit de coïncidence établi entre les différents cristaux qui composent le tomographe. En plus de la sélection temporelle, une fenêtre étroite de sélection en énergie est normalement appliquée autour de 511 keV. Cette première sélection permet d'éliminer les photons provenant du rayonnement ambiant et les photons d'annihilation ayant été fortement diffusés pour ainsi déterminer des coïncidences vraies. Les paramètres de sélection temporelle et énergétique dépendent des caractéristiques des scintillateurs utilisés dans le système TEP. Lorsqu'on

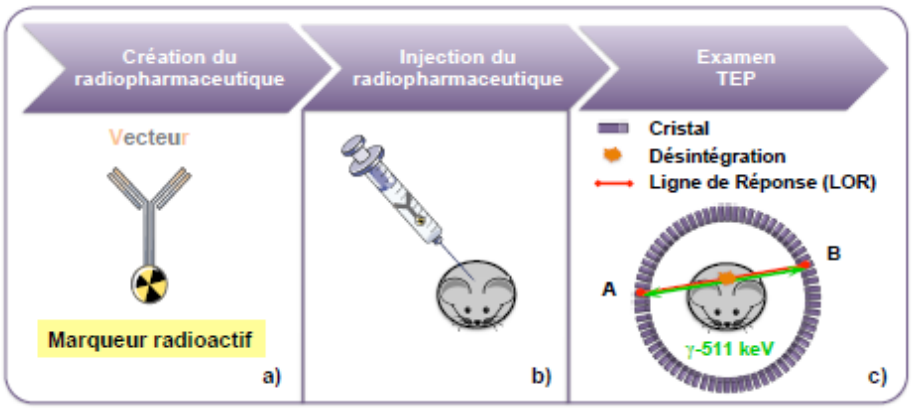


FIGURE 2.4 – Schéma représentant le principe d'un examen TEP : a) création du radiopharmaceutique ; b) injection du radiopharmaceutique ; c) détection de l'information sur un anneau TEP. Adapté de [13].

détecte une coïncidence vraie, on suppose qu'une annihilation a eu lieu quelque part le long de la LOR entre les deux cristaux. Pour obtenir l'image médicale finale, on procède à une reconstruction tomographique de l'ensemble des informations mesurées à partir des LOR enregistrées durant l'acquisition.

Le cristal idéal devrait posséder les caractéristiques suivantes [14] :

1. Une densité élevée : la probabilité d'absorber totalement les photons gamma de 511 keV incidents est directement liée à la densité.
2. Une efficacité de conversion lumineuse importante, c'est-à-dire un nombre de photons de scintillation important par photon gamma détecté. Ce paramètre influe directement sur la résolution en énergie des scintillateurs, et donc sur le taux de coïncidences diffusées détectées.
3. Une faible constante de décroissance, c'est-à-dire l'émission rapide des photons de scintillation ; elle conditionne la résolution temporelle du système de détection et réduit le temps mort relatif à chaque mesure.
4. Une bonne transparence par rapport aux photons de scintillation, afin que ceux-ci ne soient pas atténués dans le milieu avant la surface d'entrée du PMT. Par ailleurs, le spectre d'émission des photons de scintillation doit être compatible avec la réponse spectrale de la photocathode du PMT.
5. Des propriétés physiques favorables : il est préférable que les scintillateurs soient non hygroscopiques, insensibles à la température et facilement produits et usinés.

Lorsqu'on observe le tableau 2.1 qui résume les caractéristiques des principaux cristaux actuellement utilisés en imagerie TEP, on constate que le cristal idéal n'existe pas encore et que le choix du cristal est un compromis entre les différents critères. Les choix de la forme, des dimensions et de la segmentation du cristal sont également un compromis entre sensibilité et résolution spatiale [15].

L'ensemble de ces compromis constituent une partie des limites physiques inhérentes à la mesure d'activité en imagerie TEP.

2.3.2 Limites de la mesure de l'activité β^+ avec un système TEP

2.3.2.1 Les différents types de coïncidences enregistrées

Les résolutions énergétique et temporelle du système ont pour conséquences directes quelques limitations dans la technique de détection des coïncidences qui causent la dégradation de l'image en TEP. En effet, bien que la fenêtre de mise en coïncidence temporelle permette d'apparier deux photons-γ issus d'une même annihilation (coïncidences vraies), elle peut aussi apparier deux

TABLEAU 2.1 – Propriétés de certains scintillateurs utilisés en imagerie médicale fonctionnelle. Tableau extrait de [16]. Certains paramètres peuvent varier selon la pureté du cristal, les conditions de température et de pression ainsi que de l'hygrométrie ambiante.

	NaI(Tl)	BaF_2	BGO	LSO	GSO	LYSO	$LaBr_3$	LFS	LuAP	LuI_3
Numéro atomique (Z)	51	54	74	66	59	60	47	63	65	60
Atténuation linéique (cm^{-1})	0.34	0.44	0.92	0.87	0.62	0.86	0.47	0.82	0.9	~0.56
Densité ($g.cm^{-3}$)	3.67	4.89	7.13	7.4	6.7	7.1	5.3	7.3	8.34	5.6
Indice de réfraction	1.85	–	2.15	1.82	1.85	1.81	1.88	1.78	1.95	
Rendement lumineux (% NaI(Tl))	100	5	15	75	30	80	160	77	16	190
Longueur d'onde d'émission maximale (nm)	410	220	480	420	430	420	370	430	365	470
Décroissance (ns)	230	0.8	300	40	65	41	25	35	18	30
Hygroscopique	Oui	Légèrement	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui

photons-γ issus de différentes annihilations. L'information contenue dans ce type de coïncidence est erronée et conduit à une mauvaise localisation de l'annihilation.

La figure 2.5 illustre les principaux types de coïncidences :

— **Coïncidences vraies** (figure 2.5a) : elles correspondent à la détection de deux photons de 511 keV provenant du même point d'annihilation et qui sont détectés à 180° l'un de l'autre de façon quasi simultanée.

— **Coïncidences diffusées** (figure 2.5b) : elles correspondent à une mise en coïncidence des deux photons gamma d'une annihilation dont l'un au moins a subi une ou plusieurs diffusions Compton successives dans le milieu. Dans ce cas il est possible que lesdits photons gamma aient changé de direction, ce qui peut entraîner une erreur dans la position reconstruite. Néanmoins, comme la diffusion produit des pertes d'énergie, le nombre d'événements diffusés peut être considérablement réduit par des critères de sélection en énergie. De plus, des méthodes de correction de l'effet de diffusion existent et sont décrites dans les travaux de Moreau [13].

— **Coïncidences fortuites** (figure 2.5c,d) : elles correspondent à l'enregistrement de deux photons issus de deux annihilations différentes mais qui arrivent simultanément et qui sont détectés en opposition l'un de l'autre.

— **Coïncidences multiples** (figure 2.5e) : elles correspondent à des événements pour lesquels trois photons ou plus sont détectés simultanément dans la fenêtre de coïncidence temporelle. Ces événements d'empilement (pile-up) causent une ambiguïté dans la reconstruction de la LOR et, par conséquent, sont habituellement éliminés des données reconstruites.

2.3.2.2 Résolution spatiale de la TEP

La résolution de la TEP est limitée par le fait que les positons effectuent un certain parcours dans la matière avant de rencontrer un électron et de s'annihiler. La distance entre le point de création du positon (le vertex) et le point d'annihilation dépend de l'énergie initiale du positon et des matériaux traversés. Puisque l'imagerie TEP reconstruit les sites d'annihilation et non les points d'émission de positons, le parcours des positons est l'un des principaux facteurs limitant la résolution spatiale [17] (voir la figure 2.6). Les émetteurs β^+de faible énergie donnent une meilleure résolution (voir la figure 2.7).

Le fait que tous les positons ne sont pas au repos lors de l'annihilation affecte également les performances de la technique TEP. La variation angulaire résultante de cet excès d'énergie est d'environ 0,25° entre les deux photons de 511 keV.

La combinaison des deux effets affecte la résolution spatiale intrinsèque de la technique d'imagerie TEP. Par exemple, pour le fluor-18 cette limite est de 0,6 mm dans l'eau, contre 2,7 mm pour l'oxygène-15. Néanmoins, la principale contribution à la résolution spatiale reste la résolution spatiale intrinsèque de la caméra TEP.

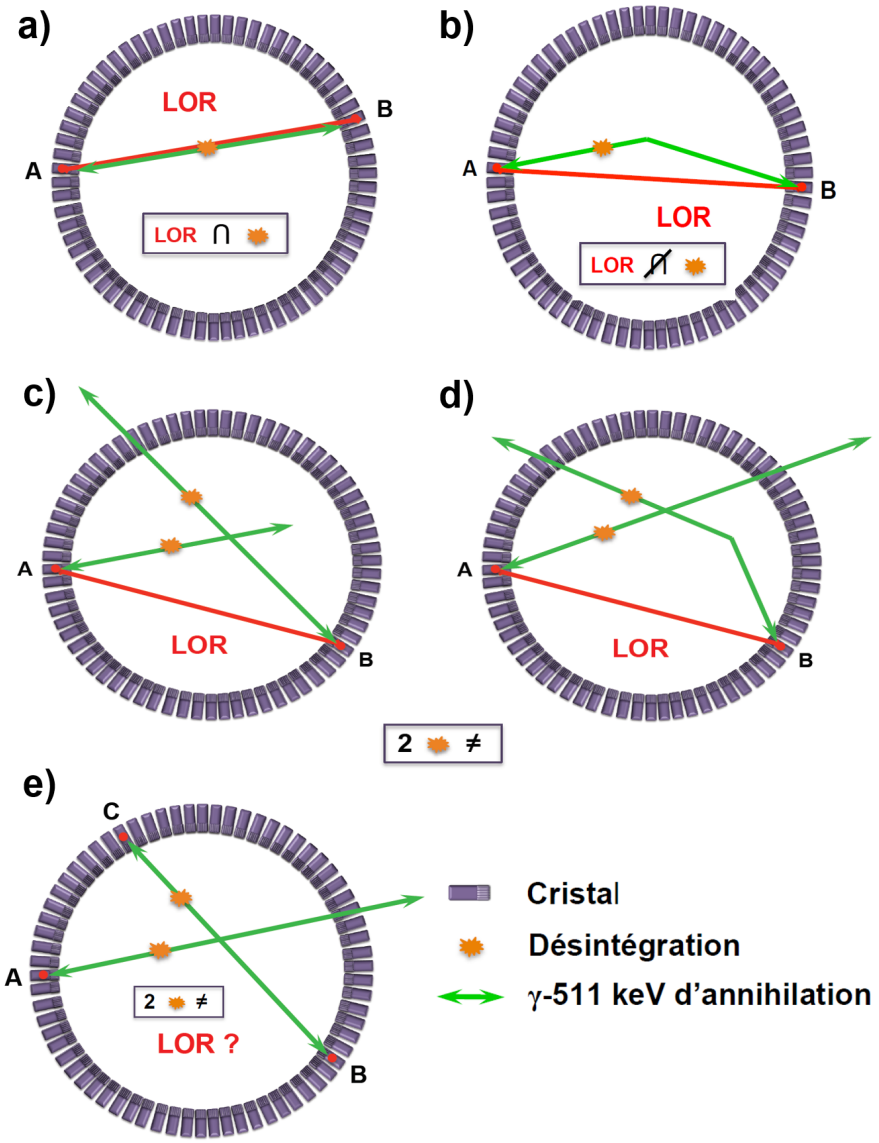


FIGURE 2.5 – Illustration des principaux types de coïncidences : a) vraie; b) diffusée; c) et d) fortuites; e) multiple. Adapté de [13].

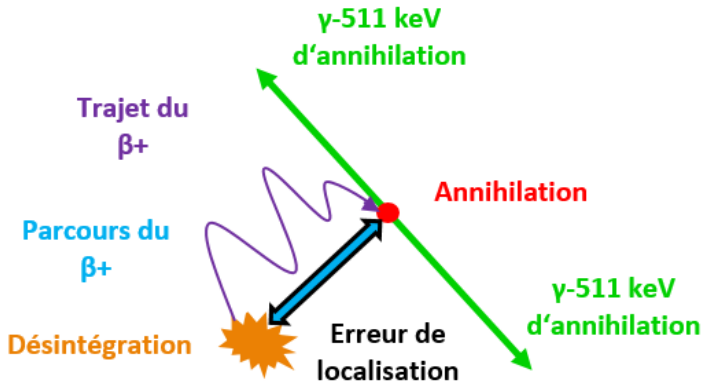


FIGURE 2.6 – Schéma représentant l'erreur de localisation liée au parcours du positon dans la matière. Adapté de [13].

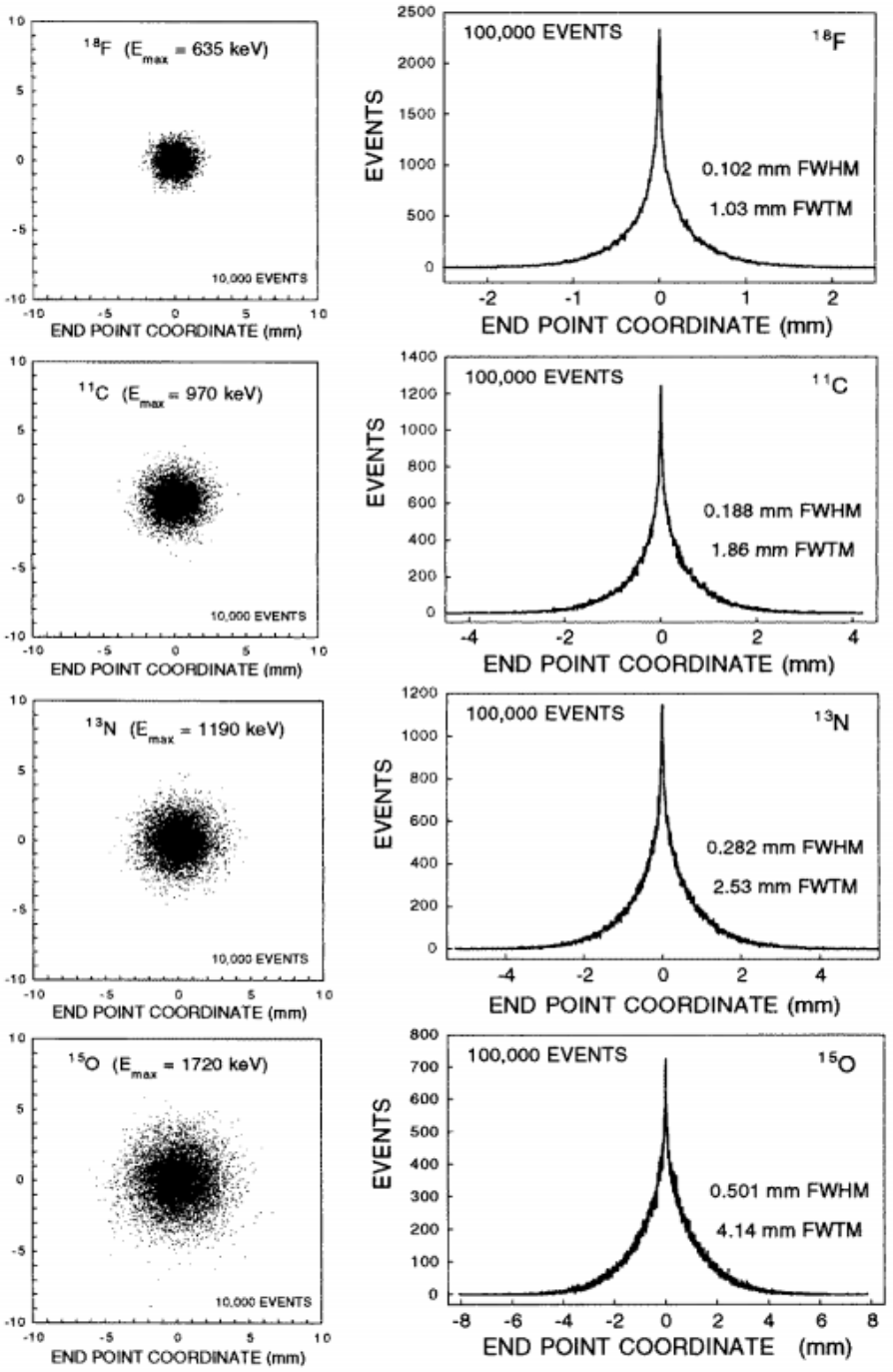


FIGURE 2.7 – À gauche : distribution des lieux d'annihilation par rapport à la position de la source (0,0) dans le cas du fluor-18, du carbone-11, de l'azote-13 et de l'oxygène-15. À droite : projection selon l'axe x de la distribution des points d'annihilation du positon. L'utilisation de l'oxygène-15 qui émet un positon avec un libre parcours moyen 4,5 fois supérieur à celui du positon émis par le fluor-18 donnera donc une résolution spatiale quatre fois inférieure. Adapté de [17].

2.3.3 TEP à temps de vol

Dans le cas de la TEP, il existe une probabilité uniforme que le point d'émission se situe sur toute la longueur de la LOR. Néanmoins la mesure précise des temps d'arrivée des deux photons γ de 511 keV permet de déterminer la position de l'annihilation le long de la LOR. L'exploitation de la différence de temps Δt entre les deux photons détectés est une technique qui s'appelle mesure du temps de vol (ou « Time Of Flight » (TOF) en anglais). Cette technique sera désignée par la suite par son acronyme anglais de TOF-PET (Positron Emission tomography - Time Of Flight). La figure 2.8 illustre le principe de base de la technique TOF-PET. L'information temporelle correspond à la position du point d'annihilation par rapport au centre du champ de vue selon la formule :

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

où c est la vitesse de la lumière. La plupart des systèmes TOF-PET utilisés actuellement en routine clinique atteignent des résolutions temporelles de l'ordre de quelques centaines de picosecondes (300 - 900 ps) ce qui correspond à une résolution sur la position de l'annihilation de 4,5 à 13,5 cm (FWHM) le long de la LOR [18, 19]. Si ces résolutions sur la position ne sont pas suffisantes pour améliorer significativement la résolution spatiale ou pour ne plus avoir besoin d'utiliser une technique de reconstruction tomographique, la TOF permet de réduire la fenêtre de coïncidence temporelle en focalisant la détection sur le volume à imager et non plus sur l'ensemble du champ de vue du détecteur. Cela permet de réduire drastiquement le taux de détection de coïncidences fortuites provenant de l'extérieur du volume d'intérêt.

Introduite dès les années 1960, la TOF n'a été implémentée dans un système TEP qu'en 1980. Abandonnée dix ans plus tard, cette technique connait un nouvel essor au début des années 2000 avec le développement de nouveaux cristaux à scintillation rapide, comme le LYSO. L'intégration de nouveaux photodétecteurs, d'une électronique rapide et de techniques de reconstruction tomographique plus performantes ont également permis d'améliorer les système TOF-PET. Les cristaux LYSO combinés aux SiPMs ont montré un grand potentiel avec la possibilité d'obtenir des résolutions temporelles pouvant aller jusqu'à 200 ps [20, 21].

Sur la base de cette technologie, Philips Healthcare [22] a présenté en 2013, une TEP/CT à semi-conducteurs SiPM incluant un système de comptage numérique de photons (dSiPM ou DPC en anglais). Le détecteur dSiPM diffère des détecteurs SiPM analogiques : chaque pixel fait partie d'un réseau fonctionnant comme un compteur numérique. La lecture du signal numérique permet donc de compter directement le nombre de photons de scintillation détectés sans traitement analogique (figure 2.9) [23, 24, 25].

Le système TEP commercialisé par Philips Healthcare utilisant des scintillateurs LYSO individuellement couplés à des détecteurs dSiPM permet d'obtenir un résolution temporelle de 332 ps (FWHM) [26]. Par rapport à un système conventionnel, cette technologie apporte des améliorations significatives avec une résolution volumétrique, un gain de sensibilité et une précision quantitative deux fois supérieure.

Néanmoins pour obtenir une résolution spatiale submillimétrique, il est nécessaire que la résolution temporelle soit bien inférieure à 10 ps ce qui reste encore difficile à réaliser pour les dimensions de cristaux utilisés en TEP.

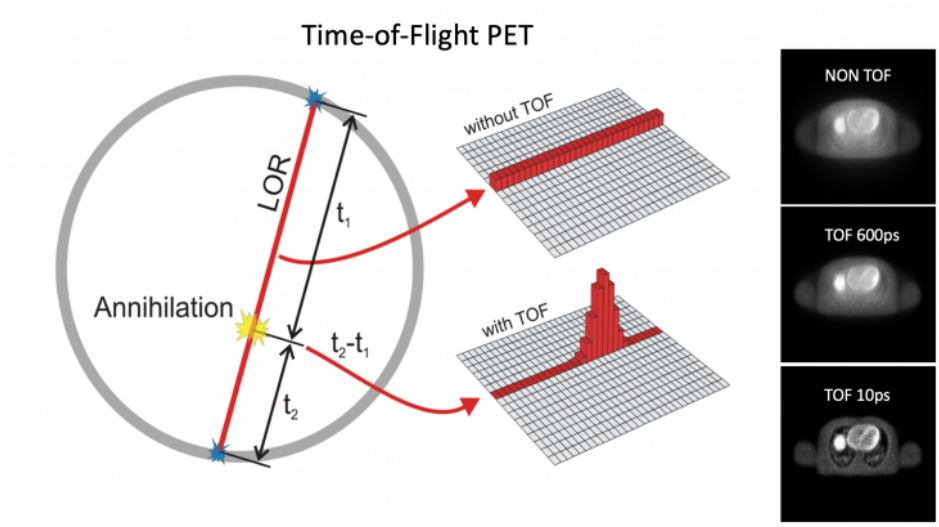


FIGURE 2.8 – Comparaison entre la TEP conventionnelle et la TOF-PET. La différence de temps de vol mesurée entre les photons en TOF-PET permet de contraindre le point d'annihilation le long de la LOR. Adapté de [27].

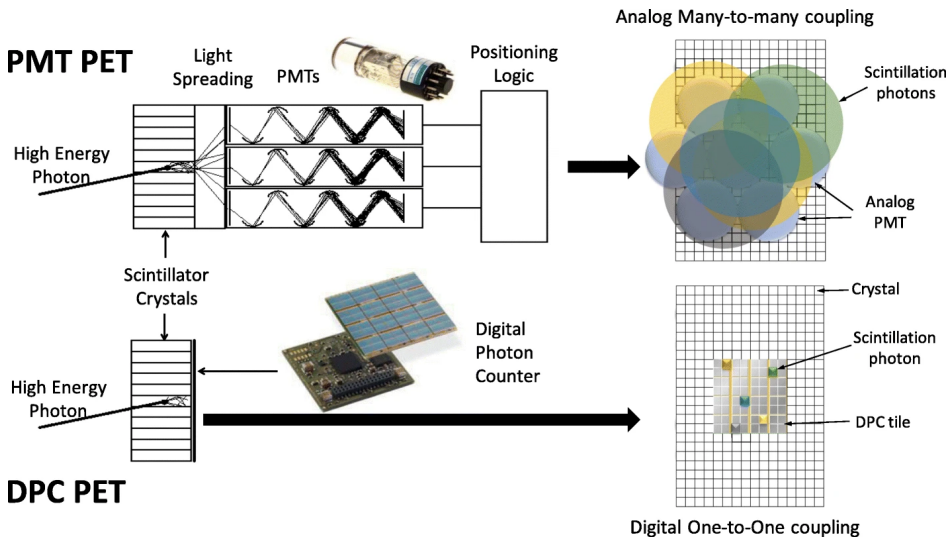


FIGURE 2.9 – Comparaison de l'approche des détecteurs TEP PMT et des détecteurs dSiPM. Pour la TEP PMT, les scintillateurs sont couplés à de multiples PMT. La mesure de la position du photon incident est alors obtenue par un traitement analogique des signaux acquis ce qui provoque un temps mort significatif. Les SiPM assemblés en matrice suivent la même logique de traitement. Pour les dSiPM PET, le couplage 1 :1 d'un scintillateur et d'un détecteur numérique permet d'obtenir directement sous la forme d'un signal numérique et pratiquement sans temps mort la position d'interaction des photons incidents. Adapté de [26].

2.4 Application de la TEP au contrôle balistique des traitements d'hadronthérapie

Lors d'un traitement d'hadronthérapie, contrairement aux examens TEP conventionnels, l'image est prise en utilisant uniquement l'activation du patient résultante du traitement, sans injection d'un radiotraceur supplémentaire. Comme les tissus humains sont essentiellement composés d'oxygène et de carbone, les principaux émetteurs β^+ produits sont le carbone-11, l'oxygène-15 et l'azote-12. Compte tenu de leurs demi-vies très différentes, respectivement 20 min, 2 min et 11 ms, trois stratégies d'acquisition ont été définies [28] :

— La TEP en ligne : les données sont acquises directement pendant le traitement à l'aide d'un système TEP compatible avec le passage du faisceau.

— La TEP en salle : les données sont acquises après le traitement à l'aide d'une caméra TEP placée dans la salle de traitement.

— La TEP hors salle : les données sont acquises après le traitement à l'aide d'une caméra TEP conventionnelle située hors de la salle de traitement.

Lorsque le plan comporte plusieurs champs d'irradiation, l'activité β^+ des différents champs se superpose et seule la TEP en ligne permet de contrôler distinctement chaque champ d'irradiation. En effet, même s'il est possible d'imager en et hors salle le patient entre chaque champ d'irritation, le temps de traitement est alors allongé de manière rédhibitoire.

Historiquement, plusieurs caméras TEP ont été testées en ligne sur des faisceaux radioactifs [29], de protons [30] et d'ions hélium-4 [31]. Ces caméras étaient basées sur des détecteurs plans à deux têtes constitués de scintillateurs déjà éprouvés, comme le BGO [30] ou le NaI [29], couplés à des PMTs. Bien que les premiers résultats obtenus aient été très prometteurs, les systèmes ont connu de nombreuses difficultés techniques comme un vieillissement prématuré du couple scintillateur/PMT et des pannes électroniques. En effet, contrairement à un examen TEP conventionnel, durant un traitement de hadronthérapie les instruments sont soumis à un important bruit de fond en partie induit par des neutrons.

Par la suite, une expérience plus complète effectuée en Allemagne au GSI, l'expérience BASTEI (Beta Activity Measurements at the Therapy with Energetic Ions), a permis d'obtenir des résultats importants dans le cadre de l'utilisation de la TEP pour du contrôle balistique en carbonethérapie en suivant le traitement de 450 patients entre 1997 et 2008 [2, 32].

Le système BASTEI était constitué d'une caméra TEP à double tête, assemblée à partir de blocs détecteurs BGO provenant d'une caméra TEP Siemens Ecat Exact, commercialisée pour la médecine nucléaire (figure 2.10). La géométrie de BASTEI a été spécifiquement étudiée pour ne pas gêner les rotations du portique et les mouvements de la table patient.

Le protocole de contrôle balistique utilisé pour l'expérience BASTEI, présenté sur la figure 2.11, est le suivant :

1. Simulation de la distribution de l'activité β^+ à partir du plan de traitement.
2. Comparaison de la distribution d'activité β^+ théorique à la distribution mesurée durant l'irradiation.
3. En cas de différence significative, une nouvelle planification peut être faite afin de compenser cette différence lors des séances suivantes.

Si les mesures réalisées avec le détecteur BASTEI étaient suffisamment précises pour identifier de manière quasi systématique des erreurs de parcours de l'ordre de quelques millimètres, les publications associées à BASTEI mentionnent deux principales difficultés inhérentes à la conception d'un tel système :

1. La géométrie du détecteur : une couronne de détection incomplète associée à un algorithme de reconstruction conventionnel entraînent des artefacts géométriques lors de la reconstruction à cause de la perte de symétrie du détecteur.

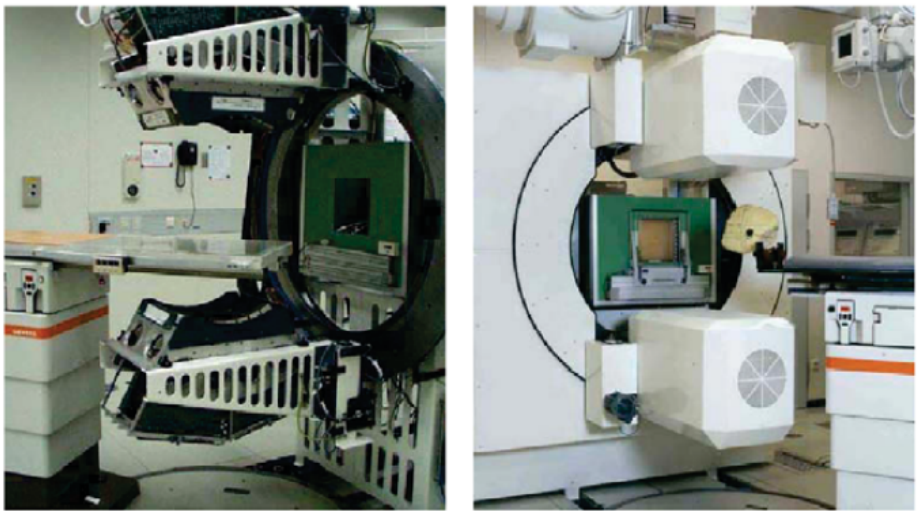


FIGURE 2.10 – Vue déshabillée (à gauche) et globale (à droite) du détecteur BASTEI utilisé au GSI. Adapté de [2].

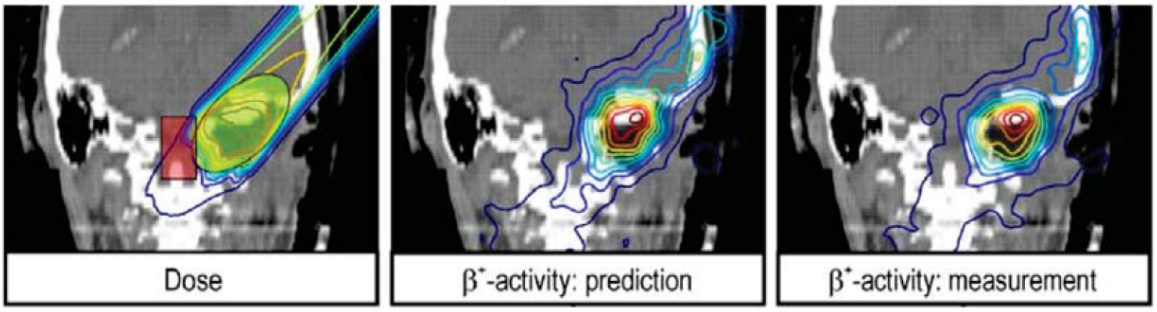


FIGURE 2.11 – Principe de contrôle du dépôt de la dose en carbonethérapie à travers la mesure de l'activité β^+secondaire induite par l'irradiation d'une tumeur de la base du crâne. Comparaison entre l'activité mesurée avec le dispositif BASTEI pendant l'irradiation (droite), l'activité simulée (milieu), et la dose planifiée lors de la conception du plan de traitement (gauche). Comme on peut le voir à partir de la répartition des doses superposées sur le tomodensitomètre, les ions carbone ne doivent pas atteindre le tronc cérébral qui est un organe à risque. La comparaison des distributions d'activité prévues avec les distributions d'activité mesurées β^+montrent que cette exigence a été satisfaite lors du traitement. Les raies d'isodose et d'isoactivité sont colorées selon une palette « arc-en-ciel » et indiquent des niveaux de 5%, 15%, ..., 95% du maximum de dose. Adapté de [2].

2. Le bruit de fond pendant les temps de déversements du faisceau : afin de le limiter, les données doivent être acquises uniquement pendant les temps de pauses du faisceau, ce qui selon la structure du faisceau, peut fortement limiter la statistique disponible. Dans le cadre de BASTEI, les caractéristiques temporelles du GSI étaient très favorables (2 s de pause pour 3 s de déversement). De plus, l'acquisition se poursuivait 40 minutes après la fin du traitement.

Il est possible de trouver une solution commune pour résoudre ces deux difficultés en utilisant des détecteurs ayant une résolution temporelle inférieure à 200 ps [33]. En effet, une telle résolution permet d'utiliser efficacement la méthode de mesure du temps de vol en localisant le point d'annihilation sur la LOR et en améliorant la discrimination des événements fortuits. Toutefois il est actuellement difficile d'atteindre cette résolution avec un système multi-voies.

En plus de son utilisation clinique, le système BASTEI a permis de mesurer les taux de productions des différents émetteurs β^+à longue durée de vie produits au cours de l'irradiation de différents matériaux [3].

Peu après la fin de l'expérience BASTEI, un autre système similaire, basé sur une technologie BGO haute résolution, a été intégré dans le portique à protons du National Cancer Center Hospital East à Kashiwa, au Japon, et régulièrement utilisé en routine clinique [34]. Toutefois, à cause de la structure temporelle du cyclotron (1 paquet de protons toutes les 9,6 ns) et de la mise en forme du faisceau par diffusion passive, les données sont acquises pendant 200 secondes immédiatement après la fin de l'irradiation. Ce système de contrôle longitudinal est actuellement commercialisé par une entreprise japonaise.

Comme l'intégration au portique et le développement de système TEP sont particulièrement onéreux, quelques centres ont préféré installer hors salle une caméra TEP conventionnelle. Dans ce cas, les données ne peuvent être acquises qu'après que le patient ait été transporté de la salle de traitement à la salle où est installée la caméra TEP. Selon le temps écoulé, l'activité β^+peut être considérablement réduite à cause de la décroissance radioactive et délocalisée à cause de la diffusion métabolique des émetteurs β^+. Pour obtenir une statistique suffisante il devient nécessaire d'acquérir des données pendant plusieurs dizaines de minutes [35]. Les performances de ce type d'examen à basse statistique, même optimisé [36], restent néanmoins en deçà des autres stratégies d'acquisition.

Les TEP en salle sont apparues comme un bon compromis entre une TEP intégrée financièrement inabordable et une TEP hors salle peu performante. Pour résoudre les problèmes liés au bruit de fond présent lors de l'irradiation, un prototype de système TEP sur roues et pouvant être facilement déplacé dans la salle de traitement après irradiation a été développé au Massachusetts General Hospital [37]. Dédié à la neuro-imagerie, le NeuroPET possède un petit champ de vue adapté à l'imagerie cérébrale ou aux cas pédiatriques. Dans ce cas, les données peuvent être acquises en seulement cinq minutes, deux minutes après la fin de l'irradiation.

Malgré des résultats initiaux prometteurs, les stratégies d'acquisition en salle et hors salle sont limitées par des imprécisions supplémentaires dues au repositionnement du patient ou à des changements anatomiques [2, 4, 34, 38].

D'autre part, les TEP conventionnelles sont conçues et optimisées pour mesurer des concentrations d'activités de plusieurs kBq/ml alors que les activités moyennes mesurées en carbonethérapie sont de l'ordre de quelques dizaines de Bq/ml [38]. Dans ses travaux [5], Parodi souligne qu'il est difficile de conclure sur les stratégies à adopter pour le contrôle balistique en hadronthérapie car aucune des expériences cliniques rapportées jusqu'à présent ne s'est appuyée sur une instrumentation optimale.

En effet, toutes les études cliniques effectuées jusqu'à présent tendent à montrer que pour concevoir un système TEP en ligne temps réel fonctionnel pour tous les types de traitements, il ne suffit pas d'adapter une TEP conventionnelle mais bien de concevoir et développer entièrement de nouveaux systèmes TEP innovants.

Les principales caractéristiques des systèmes de TEP en ligne actuellement construits et en développement sont rassemblées dans le tableau 2.2 et sont détaillées ci-dessous :

— Comme alternative aux géométrie à deux têtes, le National Institute of Radiological Science a développé un prototype, « AS-SROP » constitué d'un ensemble de modules disposés en anneau tout autour du patient mais décalés axialement les uns des autres (figure 2.12) [39]. Cette géométrie dite « ouverte » a été baptisée OpenPET et permet d'obtenir un large champ de vue pendant le traitement sans gêner le passage du faisceau. De plus, l'intégration d'un mécanisme de décalage axial permet de pouvoir former la géométrie cylindrique de la TEP, ce qui augmente considérablement l'efficacité du système (figure 2.13).

L'irradiation d'une cible de PMMA par un faisceau de carbone-11 de 340 MeV/n et pour une dose d'environ 2,5 Gy, a montré qu'une estimation du parcours des ions carbone est obtenue avec moins d'une minute d'acquisition. Néanmoins l'algorithme de reconstruction ne permet pas une reconstruction en ligne et une version plus rapide est en cours de développement.

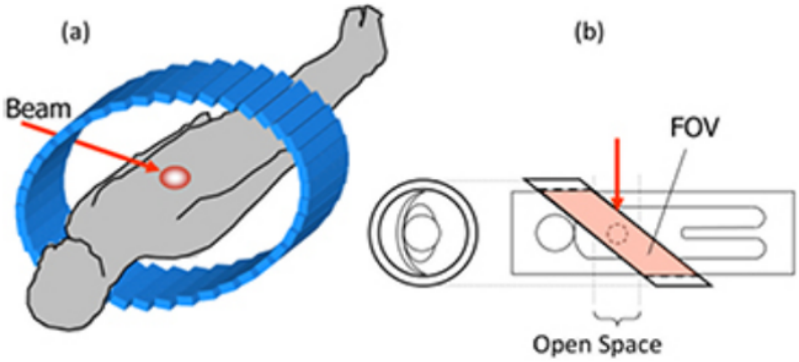


FIGURE 2.12 – Illustrations schématiques de la géométrie du AS-SROP; vue 3D (a) et vue de dessus (b). Adapté de [39].

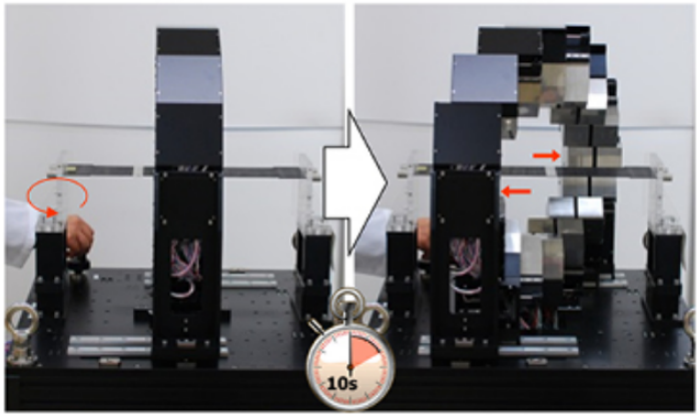


FIGURE 2.13 – Photographies du petit prototype AS-SROP prises de profil en mode fermé (PET classique) à gauche et en mode ouvert (OpenPET) à droite. Le passage du mode fermé au mode ouvert s'effectue en dix secondes. Adapté de [39].

— Le système de détection DoPET est basé sur deux têtes de détection fixes, chacune couvrant une surface d'environ 16x16 cm^2 et composée de 9 modules indépendants. Chaque module se compose d'une matrice de 23 x 23 cristaux de LYSO (pas de 2 mm) couplée à un photomultiplicateur Hamamatsu H8500 8 x 8 multi-anodes. Le front-end qui effectue la lecture du signal est basé sur une lecture multiplexée permettant de réduire le nombre de signaux acquis des 64 anodes à seulement 4 signaux par module. Des cartes électroniques compactes dédiées sont utilisées pour l'amplification et la numérisation du signal. L'ensemble est connecté à un système d'acquisition de données (DAQ) basé sur un FPGA. Les événements sont acquis à une fréquence de 50 kHz. Les données sont enregistrées en mode liste

sur un serveur hôte. Chaque événement enregistré est horodaté, ce qui permet d'analyser les différentes fenêtres temporelles d'acquisition et de distinguer les différents émetteurs β^+ [40, 41]. Une description plus détaillée du système DoPET se trouve dans [42, 43, 44]. Une photo du DoPET au Cyclotron Centre Bronowice, Institut de physique nucléaire de Cracovie (CCB IFJ PAN), Pologne, est présentée sur la figure 2.14. Sur la gauche se trouve la malle de transport qui contient la DAQ et l'alimentation haute tension : la compacité de l'ensemble du système PET permet un transport et une préparation aisés pour l'acquisition de données.

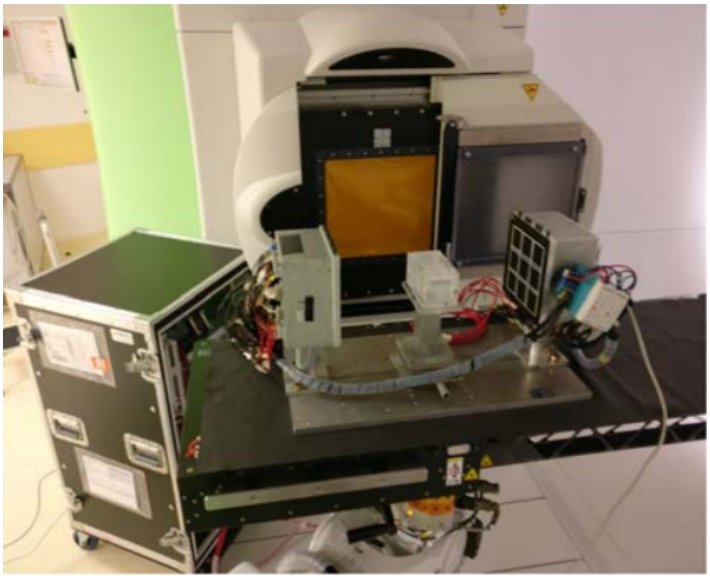


FIGURE 2.14 – Photographie du système DoPET au CCB. Les deux têtes fixes et le fantôme sont placés devant la bride du faisceau, sur la table de traitement. Sur la gauche se trouve la malle de transport contenant toute l'électronique d'acquisition de données et l'alimentation HV. Adapté de [45].

— Le détecteur TEP d'INSIDE est constitué de deux modules de détection opposés de 5,12 x 5,12 cm^2 de surface de détection, placés à 50 cm l'un de l'autre. Un module se compose d'une matrice de cristaux de silicate fin de lutécium (LFS) de 16 x 16 pixels (1 cristal = 3,2 x 3,2 x 20 mm^3) couplée individuellement à une matrice de photomultiplicateurs en silicium (SiPM) de 16 x 16, fabriqués sur mesure par la société Hamamatsu Photonics [46]. Les modules sont maintenus à une température de 18°C par un système de refroidissement par eau. Chaque module est lu par quatre circuits intégrés (ASICs) développés spécifiquement pour des applications TEP. La carte front-end est constituée de 64 voies [47] et est connectée à une DAQ basée sur un FPGA. Deux capteurs de température sont présents sur les cartes front-end pour surveiller la température du système de lecture qui est maintenue à 36° au moyen de ventilateurs. Les cristaux LFS couplés à des SiPM permettent au détecteur d'être compact et d'avoir un temps de réponse très rapide avec un temps mort réduit. La numérisation du temps d'interaction et de l'énergie déposée est effectuée avec une fréquence de 100 kHz par voie. Le système d'acquisition est conçu avec un temps mort non extensible et permet de sauvegarder les données sur le disque dur d'un PC. L'analyse des données de coïncidence a été effectuée hors ligne avec un logiciel basé sur C++/BOOST. Un système de monitoring en ligne basé sur le protocole UDP a également été développé et testé avec succès. Le moniteur en ligne est doté d'une interface utilisateur graphique (GUI) qui permet de visualiser en temps réel les grandeurs physiques et les paramètres d'évaluation des performances pertinents [48]. Une illustration du montage expérimental au CNAO est présentée sur la figure 2.15.

— Le détecteur Philips Digital Photon Counting TOF-PET [49] est constitué de deux modules d'une surface de 66 mm x 66 mm placés l'un en face de l'autre, de sorte que la distance entre les faces avant des cristaux est de 121 mm. Le dispositif est donc un système TOF-PET avec une géométrie à deux têtes. Au centre du champ de vue, la couverture angulaire est de 2 x 50°

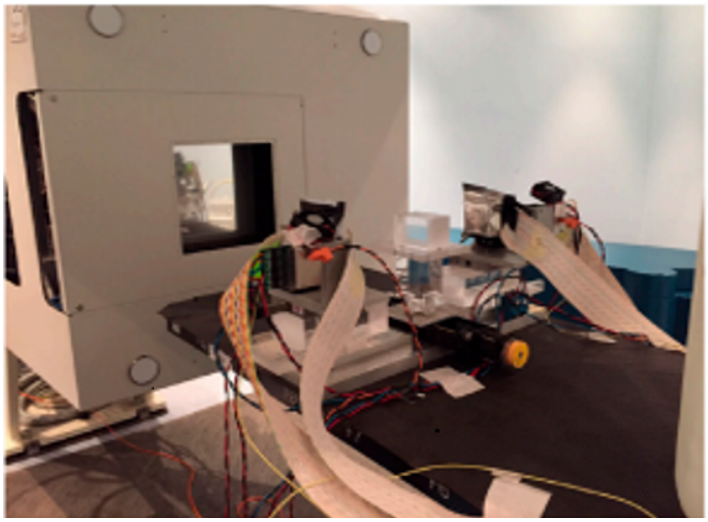


FIGURE 2.15 – (a) : Photographie du système TEP d'INSIDE installé dans la salle de traitement du CNAO. La bride du faisceau se trouve à gauche. Adapté de [45].

TABLEAU 2.2 – Comparatif des différents systèmes TEP en ligne construits et actuellement en cours de développement.

	OpenPET		DoPET	INSIDE	TOFPET DPC	DPGA
	Open	Close				
Module de détection (Scintillateur + PM)	GSOZ PMT multi-anodes		LYSO PMT multi-anodes	LFS SiPM	LYSO DPC	LYSO PMT
Sensibilité absolue (efficacité x acceptance)	5,1%	7,3%	Inconnue FOV 10 x 16 x 16 cm^3	Inconnue FOV 5,12 x 5,12 x 5,12 cm^3	Inconnue FOV 6 x 6 x 6 cm^3	1,5%
Algorithme de reconstruction	3D LM-MLEM		3D MLEM	3D MLEM	3D MLEM	MA
Mesure du temps de vol	Non		Non	Oui (1,065 ns)	Oui (382 ps)	Non
Type de faisceau utilisé pour les tests	Carbone-11 (340 MeV/n) 2,5 Gy		Protons (98,3 MeV) Carbone (178-260 MeV/n) 2 Gy	Protons (68 & 72 MeV) 2 Gy	Protons (125,67 MeV) 10 Gy	Protons (65 MeV)

soit environ 9% de l'angle solide en relatif (figure 2.16). Cette couverture angulaire est très proche du détecteur BASTEI. En réalité la spécificité de ce dispositif réside dans l'utilisation de détecteur utilisant le comptage de photons. Les SiPM numériques (dSiPMs) utilisés sont décrits dans [50]. Chaque module contient au total 256 cristaux de LYSO dopés au Cérium de dimensions de 3,8 x 3,8 x 22 mm^3, couvrant une surface totale d'environ 66 x 66 mm^2. Pour réduire le bruit de fond (*Dark Count Rate*) les dSiPMs sont refroidis à -10°C.

Ces quatre premiers dispositifs ont en commun d'utiliser une méthode de reconstruction tomographique. Or ces méthodes, même optimisées, impliquent nécessairement un temps de calcul non négligeable (quelques minutes). Autrement dit, si les données sont acquises en ligne, elles ne peuvent pas être traitées en temps réel durant le temps de traitement. Le système utilisé dans le cadre de ce travail, le DPGA, qui sera décrit dans le prochain chapitre, a l'ambition d'utiliser une reconstruction directe (c'est-à-dire l'évaluation directe de la position d'annihilation sans reconstruction tomographique inverse) et donc de pouvoir accéder à l'imagerie en temps réel.

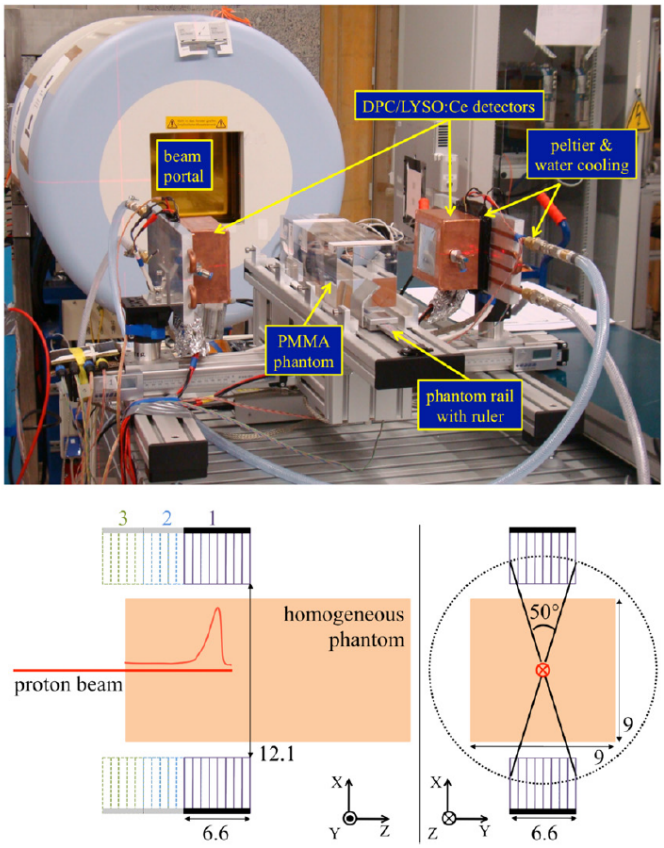


FIGURE 2.16 – En haut : photo de l'installation du Philips DPC TOF-PET *in situ* au HIT. La distance entre les deux détecteurs sur la photo est plus grande que dans l'expérience réalisée. En bas : vue d'ensemble schématique du dispositif de mesure (pas à l'échelle), avec les distances affichées en centimètres. Adapté de [49].

2.5 Autres stratégies étudiées par d'autres groupes de chercheurs

Nous présentons dans cette partie des stratégies qui sont également développées dans le but d'apporter un contrôle balistique en ligne et en temps réel avec un dispositif externe. D'autres stratégies sont disponibles dans les travaux de Knopf et Lomax [51] et Fontana [52].

2.5.1 Les gamma prompts

Le contrôle balistique par la détection de gamma prompts connait d'importants développements depuis 15 ans et plusieurs preuves de concepts pour faisceaux de protons et d'ions carbone ont déjà été publiées [53].

Provenant de la désexcitation des noyaux cibles le long du trajet de la particule incidente ou éventuellement du projectile lui-même, des gamma prompts sont émis peu de temps après l'excitation (de l'ordre de 10^{-8} s jusqu'à quelques nanosecondes [53]) pendant l'irradiation, surmontant théoriquement certaines des limites inhérentes à la technique PET [54]. De plus, ces gamma prompts sont produits en quantité importante (de l'ordre de la centaine de gamma par ion carbone primaire et de l'ordre de la dizaine par proton primaire) et les sections efficaces d'interactions nucléaires conduisant à la production de gamma prompts présentent un maximum lorsque l'énergie du projectile est faible et donc proche du pic de Bragg (figure 2.17). L'utilisation de ce rayonnement pour le contrôle balistique *in vivo* en temps réel est donc possible en corrélant la chute de la distribution de la dose avec celle de l'émission. Toutefois, pour établir une correspondance entre le lieu d'émission et le lieu de détection, certains systèmes tels que les caméras collimatées imposent la détection des gamma à 90° de la direction du faisceau [55].

La détection des gamma prompts est particulièrement difficile puisqu'ils sont produits sur une large gamme d'énergie allant jusqu'à 10 MeV et que leur détection est affectée par le bruit de fond élevé des neutrons et des photons retardés. Ainsi la conception d'un système de détection de gamma prompts est particulièrement complexe [56]. Plusieurs techniques et développements de prototypes ont été proposés, tous rassemblés et décrits dans les travaux de Krimmer *et al.* [53].

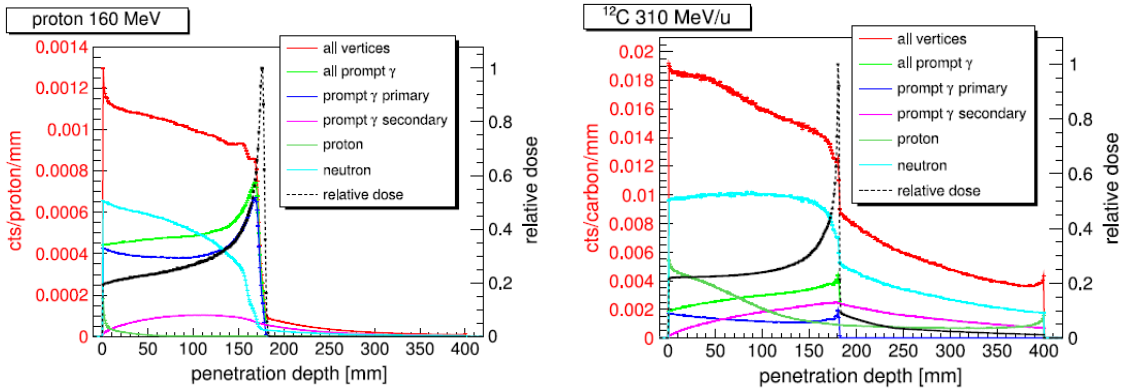
Par ailleurs, Krimmer *et al.* soulignent que bons nombres des problèmes liés à l'utilisation des gamma prompts dépendent des caractéristiques de la ligne faisceau. La mise en œuvre clinique des dispositifs de détection gamma prompts dépendra du type d'accélérateur et du mode d'émission du faisceau. Ils expliquent ainsi que pour une ligne faisceau équipée d'un système PBS, un contrôle balistique des premiers spots peut être obtenu par certains appareils comme les caméras Compton et certaines caméras collimatées avec des taux d'acquisition limités en réduisant l'intensité clinique. Si le résultat du contrôle balistique est conforme au plan de traitement, celui-ci peut reprendre à son intensité nominale. Compte-tenu du faible temps d'acquisition demandé (environ une seconde), il semble envisageable de modifier la délivrance du faisceau en conséquence.

2.5.2 Les systèmes hybrides

Compte tenu des avantages et des inconvénients liés à l'utilisation des émetteurs β^+et des gamma prompts, on peut également envisager le concept de systèmes de détection multimodaux, couplant par exemple des mesures de dose intégrée au cours du temps par un système de détection gamma prompts et un contrôle balistique effectué par un système TEP.

La production au cours de l'irradiation de certains émetteurs β^+« 3γ », permet aussi d'envisager des systèmes avec une synchronisation totale. En effet, cette technique, basée sur l'imagerie Compton, repose sur l'utilisation d'un radioisotope qui émet quasi-simultanément un positon et un photon gamma. Lorsque le positon s'annihile pour former une ligne de réponse (LOR), un troisième photon, d'énergie plus élevée, est utilisé pour localiser l'émetteur le long de cette LOR via une reconstruction issue de la connaissance de la cinématique Compton. Cette technique présente l'avantage de nécessiter moins d'événements à précision de reconstruction identique [1].

1. Réduction d'un facteur 100 par rapport à une technique de reconstruction conventionnelle [57].



(a) Faisceau de protons de 160 MeV.

(b) Faisceau d'ion carbone de 310 MeV/n.

FIGURE 2.17 – Position d'émission de photons de désexcitation et de particules secondaires ayant des énergies supérieures à 1 MeV sortant d'une cible d'eau (cylindre de 15 cm de diamètre, 40 cm de longueur) irradiée par un faisceau de protons et d'ions carbone. Ces distributions résultent d'une simulation Geant4. Adapté de [53].

Bien qu'actuellement développée par l'expérience XEMIS [57] dans le cadre de l'imagerie médicale nucléaire fonctionnelle, cette technique avait été initialement pensée pour le contrôle balistique en hadronthérapie [58]. Des études plus poussées de faisabilités pour la hadronthérapie devraient être prochainement lancées par des chercheurs de Munich [59] (figure 2.18), de Chiba au Japon [60] et ceux de l'expérience XEMIS. Par ailleurs, comme le souligne Yamaya *et al.* [60], il est important de noter qu'un système 3γ peut également détecter des émetteurs β^+non 3γ et des gamma prompts, ce qui augmente fortement sa sensibilité. Dans le même esprit, le projet INSIDE construit pour la carbonethérapie un système permettant de coupler la détection de particules secondaires à la détection de l'activité β^+ [61, 62].

Les appareils TEP peuvent également être utilisés de manière autonome, mais avec un système à double déclenchement, afin de détecter les gamma prompts pendant l'émission du faisceau, et les coïncidences PET pendant les temps de pauses du faisceau.

2.5.3 Les ondes acoustiques

Récemment, des tests sur faisceau de protons effectués à l'IMPT, avec des faisceaux monoénergétiques dans la gamme d'énergie de 145 à 227 MeV, ont montré qu'il était possible de procéder à un contrôle balistique submillimétrique avec les ondes acoustiques produites au cours de l'irradiation [63]. En effet, le dépôt de dose localisé des faisceaux d'ions induit une augmentation locale de la température et donc une onde de pression [64]. Une illustration du principe de détection est présentée sur la figure 2.19.

Si Lehrack *et al.* [63] affirment que cette méthode est un moyen peu coûteux, rapide et précis pour obtenir des mesures de contrôle qualité en protonthérapie, avec une précision submillimétrique, ils soulignent par ailleurs que leurs conditions expérimentales étaient particulièrement favorables puisque le synchrocyclotron offrait des conditions idéales pour l'application de mesures d'ondes acoustiques, en délivrant le faisceau pendant d'intenses et courtes périodes (quelques microsecondes).

S'il est indéniable que la mesure des ondes acoustiques permet de localiser le pic de Bragg et de le corréler avec une échographie de la tumeur, il est important de noter qu'elle ne peut être utilisée qu'avec des tissus mous. Son utilisation semble donc limitée essentiellement aux cancers du bas-ventre (prostate, foie...). De plus, le rapport signal/bruit reste encore un problème à résoudre.

À la vue des résultats prometteurs obtenus sur faisceau, un important travail de recherche et développement est prévu dans les prochaines années.

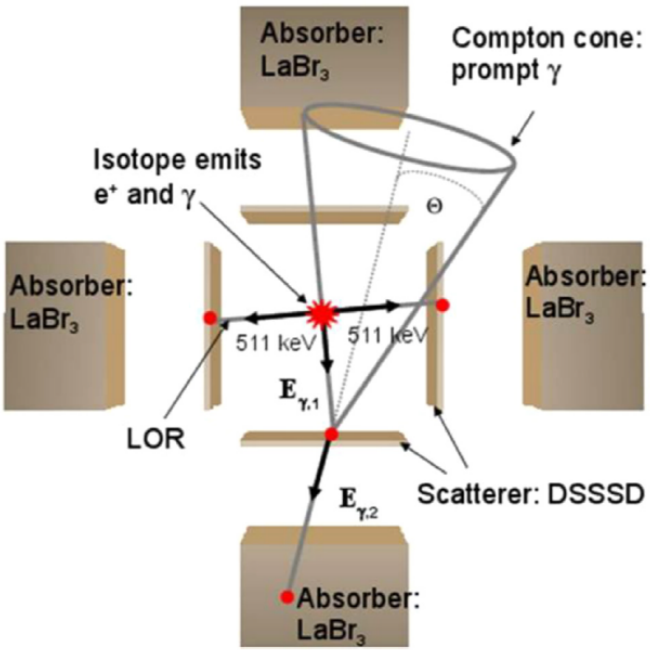


FIGURE 2.18 – Illustration schématique de la technique gamma-PET basée sur plusieurs bras Compton proposée dans [59], qui pourrait être étendue au fonctionnement hybride en exploitant séparément l'imagerie Compton des gamma prompts pendant les temps de déversement du faisceau et l'imagerie TEP pendant les temps de pause du faisceau. Adapté de [59].

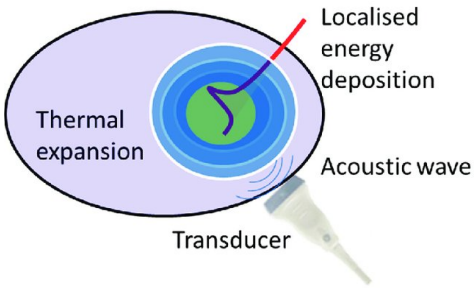


FIGURE 2.19 – Principe de détection des ondes acoustiques radio-induites. Adapté de [64].

2.6 Bilan

Nous venons de voir dans ce chapitre comment la Tomographie par Émission de Positons pouvait être utilisée à des fins de contrôle balistique des traitements d'hadronthérapie en mesurant l'activité β^+ secondaire générée pendant l'irradiation.

Les retours d'expérience du dispositif BASTEI utilisé au GSI entre 1997 et 2008 pour le suivi, en ligne, du traitement de 450 patients a montré que cette mesure était faisable dans un contexte clinique. Il a également mis en évidence quelques défis à résoudre : une faible statistique disponible pour la mesure, un taux d'événements fortuits très important pendant l'irradiation et la présence d'artefacts géométriques dans les distributions d'activité reconstruites liés à la géométrie incomplète du détecteur.

Le travail effectué au cours de cette thèse permettra de caractériser et optimiser les performances ainsi que de déterminer le potentiel d'un nouveau système d'acquisition bien adapté au contrôle balistique en ligne des traitements d'hadronthérapie et à ses contraintes.

Bibliographie

[1] H. Paganetti, Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations, Physics in Medicine and Biology 57 (11) (2012) R99–R117 (May 2012). doi:10.1088/0031-9155/57/11/R99. 24, 25, 27, 48

[2] W. Enghardt, P. Crespo, F. Fiedler, R. Hinz, K. Parodi, J. Pawelke, F. Pönisch, Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 525 (1) (2004) 284 – 288 (2004). doi:https://doi.org/10.1016/j.nima.2004.03.128. viii, ix, 48, 58, 59, 60

[3] K. Parodi, W. Enghardt, T. Haberer, In beam PET measurements of beta+ radioactivity induced by proton beams., Physics in medicine and biology 47 (1) (2002) 21–36 (Jan. 2002). doi:10.1088/0031-9155/47/1/302. 48, 60, 128, 129

[4] K. Parodi, On the feasibility of dose quantification with inbeam PET data in radiotherapy with 12c and proton beams, phdthesis, Dresden University of Technology (2004). 48, 60

[5] K. Parodi, On and offline monitoring of ion beam treatment, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 809 (2016) 113 – 119 (2016). doi:https://doi.org/10.1016/j.nima.2015.06.056. viii, 48, 60

[6] M. Durante, H. Paganetti, Nuclear physics in particle therapy a review, Reports on Progress in Physics. Physical Society (Great Britain) 79 (9) (2016) 096702 (2016). 14, 16, 23, 34, 35, 36, 38, 48

[7] C. A. Tobias, E. V. Benton, M. P. Capp, A. Chatterjee, M. R. Cruty, R. P. Henke, Particle radiography and autoactivation, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 3 (1977) 35–44 (Jan. 1977). doi:10.1016/0360-3016(77)90224-3. 49

[8] H. Rohling, L. Sihver, M. Priegnitz, W. Enghardt, F. Fiedler, Comparison of PHITS, GEANT4, and HIBRAC simulations of depth-dependent yields of β(+)-emitting nuclei during therapeutic particle irradiation to measured data, Physics in Medicine and Biology 58 (18) (2013) 6355–6368 (Sep. 2013). doi:10.1088/0031-9155/58/18/6355. 49

[9] C. Divay, Etude de la fragmentation du carbone-12 pour la hadronthérapie, phdthesis, Normandie (Oct. 2017).
URL http://www.theses.fr/2017NORMC250 vii, 32, 49, 128, 168

[10] A. C. Kraan, G. Battistoni, N. Belcari, N. Camarlinghi, G. a. P. Cirrone, G. Cuttone, S. Ferretti, A. Ferrari, G. Pirrone, F. Romano, P. Sala, G. Sportelli, K. Straub, A. Tramontana, A. Del Guerra, V. Rosso, Proton range monitoring with inbeam PET : Monte Carlo activity predictions and comparison with cyclotron data, Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB) 30 (5) (2014) 559–569 (Jul. 2014). doi:10.1016/j.ejmp.2014.04.003. viii, 50

[11] C. Duchemin, Étude de voies alternatives pour la production de radionucléides innovants pour les applications médicales, phdthesis (Sep. 2015).
URL https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01220522 51

[12] M. Conti, L. Eriksson, Physics of pure and non-pure positron emitters for PET : a review and a discussion, EJNMMI Physics 3 (May 2016). doi:10.1186/s40658-016-0144-5. 51, 161

[13] M. Moreau, Introduction à l'imagerie par Tomographie d'Émission de Positons : définitions, approches de reconstruction et initiation aux isotopes complexes. (2019).
URL https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01660503 viii, 51, 52, 53, 54, 92, 205

[14] C. L. Melcher, Scintillation Crystals for PET, Journal of Nuclear Medicine 41 (6) (2000) 1051–1055 (Jan. 2000).
URL http://jnm.snmjournals.org/content/41/6/1051 52

[15] H. Peng, C. S. Levin, Recent Developments in PET Instrumentation, Current pharmaceutical biotechnology 11 (6) (2010) 555–571 (Sep. 2010).
URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697478/ 52

[16] T. K. Lewellen, Recent developments in PET detector technology, Physics in medicine and biology 53 (17) (2008) R287–R317 (Sep. 2008). doi:10.1088/0031-9155/53/17/R01. xvii, 53

[17] C. S. Levin, E. J. Hoffman, Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution, Physics in Medicine and Biology 44 (3) (1999) 781–799 (Mar. 1999). viii, 53, 55, 161

[18] C. Lois, B. W. Jakoby, M. J. Long, K. F. Hubner, D. W. Barker, M. E. Casey, M. Conti, V. Y. Panin, D. J. Kadrmas, D. W. Townsend, An Assessment of the Impact of Incorporating Time-of-Flight Information into Clinical PET/CT Imaging, Journal of Nuclear Medicine 51 (2) (2010) 237–245 (Jan. 2010). doi:10.2967/jnumed.109.068098. 56

[19] S. Surti, J. S. Karp, Advances in time-of-flight PET, Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB) 32 (1) (2016) 12–22 (Jan. 2016). doi:10.1016/j.ejmp.2015.12.007. 56

[20] V. C. Spanoudaki, C. S. Levin, Photo-detectors for time of flight positron emission tomography (ToF-PET), Sensors (Basel, Switzerland) 10 (11) (2010) 10484–10505 (2010). doi:10.3390/s101110484. 56

[21] C. Levin, G. Glover, T. Deller, D. McDaniel, W. Peterson, S. H. Maramraju, Prototype time-of-flight PET ring integrated with a 3t MRI system for simultaneous whole-body PET/MR imaging, Journal of Nuclear Medicine 54 (supplement 2) (2013) 148–148 (Jan. 2013).
URL http://jnm.snmjournals.org/content/54/supplement_2/148 56

[22] Philips Vereos TEP/TDM numérique.
URL https://www.philips.fr/healthcare/product/HC882446/systeme-tep-tdm-numerique-vereos 56

[23] T. Frach, G. Prescher, C. Degenhardt, R. d. Gruyter, A. Schmitz, R. Ballizany, The digital silicon photomultiplier — Principle of operation and intrinsic detector performance, in : 2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009, pp. 1959–1965 (Oct. 2009). doi:10.1109/NSSMIC.2009.5402143. 56

[24] C. Degenhardt, B. Zwaans, T. Frach, R. d. Gruyter, Arrays of digital Silicon Photomultipliers — Intrinsic performance and application to scintillator readout, in : IEEE Nuclear Science Symposuim Medical Imaging Conference, 2010, pp. 1954–1956 (Oct. 2010). doi:10.1109/NSSMIC.2010.5874115. 56

[25] N. C. Nguyen, J. L. Vercher-Conejero, A. Sattar, M. A. Miller, P. J. Maniawski, D. W. Jordan, R. F. Muzic, K.-H. Su, J. K. O'Donnell, P. F. Faulhaber, Image Quality and Diagnostic Performance of a Digital PET Prototype in Patients with Oncologic Diseases : Initial Experience and Comparison with Analog PET, Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine 56 (9) (2015) 1378–1385 (Sep. 2015). doi:10.2967/jnumed.114.148338. 56

[26] J. Zhang, M. Knopp, K. Binzel, C. Wright, P. Maniawski, M. Knopp, The Benefit of Time-of-Flight in Digital Photon Counting PET Imaging: Physics and Clinical Evaluation, Journal of Nuclear Medicine 59 (supplement 1) (2018) 216–216 (Jan. 2018).
URL http://jnm.snmjournals.org/content/59/supplement_1/216 viii, 56, 57

[27] R. A. Petrelli, IEEE Distinguished Lecture : The 10ps Time-of-Flight PET Challenge (2019). viii, 57

[28] G. Shakirin, H. Braess, F. Fiedler, D. Kunath, K. Laube, K. Parodi, M. Priegnitz, W. Enghardt, Implementation and workflow for PET monitoring of therapeutic ion irradiation : a comparison of in beam, in room, and off line techniques, Physics in Medicine and Biology 56 (5) (2011) 1281–1298 (Feb. 2011). doi:10.1088/0031-9155/56/5/004. 58

[29] Y. Iseki, H. Mizuno, Y. Futami, T. Tomitani, T. Kanai, M. Kanazawa, A. Kitagawa, T. Murakami, T. Nishio, M. Suda, E. Urakabe, A. Yunoki, H. Sakai, Positron camera for range verification of heavy-ion radiotherapy, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 515 (3) (2003) 840 – 849 (2003). doi:https://doi.org/10.1016/j.nima.2003.07.005. 58

[30] D. W. Litzenberg, D. A. Roberts, M. Y. Lee, K. Pham, A. M. Vander Molen, R. Ronningen, F. D. Becchetti, On-line monitoring of radiotherapy beams : Experimental results with proton beams, Medical Physics 26 (6) (1999) 992–1006 (1999). doi:10.1118/1.598491. 58

[31] H. D. Maccabee, U. Madhvanath, M. R. Raju, Tissue activation studies with alpha particle beams, Physics in Medicine and Biology 14 (2) (1969) 213–224 (Apr. 1969). 58

[32] P. A. Vieira Crespo, Optimization of In-Beam Positron Emission Tomography for Monitoring Heavy Ion Tumor Therapy, phdthesis (2005).
URL http://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/epda/000655/ 58

[33] P. Crespo, G. Shakirin, F. Fiedler, W. Enghardt, A. Wagner, Direct time of flight for quantitative, realtime inbeam PET : a concept and feasibility study, Physics in Medicine and Biology 52 (23) (2007) 6795–6811 (Dec. 2007). doi:10.1088/0031-9155/52/23/002. 60

[34] T. Nishio, A. Miyatake, T. Ogino, K. Nakagawa, N. Saijo, H. Esumi, The development and clinical use of a beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy., International journal of radiation oncology, biology, physics 76 (1) (2010) 277–286 (Jan. 2010). doi:10.1016/j.ijrobp.2009.05.065. 60

[35] S. Vynckier, S. Derreumaux, F. Richard, A. Bol, C. Michel, A. Wambersie, Is it possible to verify directly a proton treatment plan using positron emission tomography?, Radiotherapy and Oncology 26 (3) (1993) 275–277 (Mar. 1993). doi:10.1016/0167-8140(93)90271-9. 60

[36] C. Kurz, J. Bauer, M. Conti, L. Guérin, L. Eriksson, K. Parodi, Investigating the limits of PET/CT imaging at very low true count rates and high random fractions in ionbeam therapy monitoring, Medical Physics 42 (7) (2015) 3979–3991 (2015). doi:10.1118/1.4921995. 60

[37] X. Zhu, S. España, J. Daartz, N. Liebsch, J. Ouyang, H. Paganetti, T. R. Bortfeld, G. El Fakhri, Monitoring proton radiation therapy with inroom PET imaging, Physics in medicine and biology 56 (13) (2011) 4041–4057 (Jul. 2011). doi:10.1088/0031-9155/56/13/019. 60

[38] J. Bauer, D. Unholtz, F. Sommerer, C. Kurz, T. Haberer, K. Herfarth, T. Welzel, S. E. Combs, J. Debus, K. Parodi, Implementation and initial clinical experience of offline PET/CT-based verification of scanned carbon ion treatment, Radiotherapy and Oncology 107 (2) (2013) 218–226 (May 2013). doi:10.1016/j.radonc.2013.02.018. 60

[39] H. Tashima, E. Yoshida, N. Inadama, F. Nishikido, Y. Nakajima, H. Wakizaka, T. Shinaji, M. Nitta, S. Kinouchi, M. Suga, H. Haneishi, T. Inaniwa, T. Yamaya, Development of a small single-ring OpenPET prototype with a novel transformable architecture, Physics in Medicine and Biology 61 (4) (2016) 1795–1809 (Feb. 2016). doi:10.1088/0031-9155/61/4/1795. ix, 61, 148

[40] K. Grogg, N. M. Alpert, X. Zhu, C. H. Min, M. Testa, B. Winey, M. D. Normandin, H. A. Shih, H. Paganetti, T. Bortfeld, G. El Fakhri, Mapping 15o production rate for proton therapy verification, International journal of radiation oncology, biology, physics 92 (2) (2015) 453–459 (Jun. 2015). doi:10.1016/j.ijrobp.2015.01.023. 62

[41] A. C. Kraan, S. Muraro, G. Battistoni, N. Belcari, M. G. Bisogni, N. Camarlinghi, A. Del Guerra, A. Ferrari, R. Kopec, D. Krzempek, M. Morrocchi, P. Olko, P. Sala, K. Skowronska, G. Sportelli, A. Topi, V. Rosso, Analysis of time-profiles with inbeam PET monitoring in charged particle therapy, Journal of Instrumentation 14 (02) (2019) C02001–C02001, arXiv : 1809.11055 (Feb. 2019). doi:10.1088/1748-0221/14/02/C02001. 62

[42] S. Vecchio, F. Attanasi, N. Belcari, M. Camarda, G. A. P. Cirrone, G. Cuttone, F. D. Rosa, N. Lanconelli, S. Moehrs, V. Rosso, G. Russo, A. D. Guerra, A PET Prototype for "In-Beam" Monitoring of Proton Therapy, IEEE Transactions on Nuclear Science 56 (1) (2009) 51–56 (Feb. 2009). doi:10.1109/TNS.2008.2008306. 62

[43] E. Fabbiani, N. Belcari, N. Camarlinghi, A. D. Guerra, S. Ferretti, A. Kraan, D. Panetta, G. Sportelli, V. Rosso, Performance evaluation of a LYSO based PET scanner for monitoring of dose delivery in hadrontherapy, Journal of Instrumentation 10 (12) (2015) C12029–C12029 (Dec. 2015). doi:10.1088/1748-0221/10/12/c12029. 62

[44] V. Rosso, N. Belcari, M. G. Bisogni, N. Camarlinghi, G. A. P. Cirrone, F. Collini, G. Cuttone, A. D. Guerra, G. Milluzzo, M. Morrocchi, L. Raffaele, F. Romano, G. Sportelli, E. Zaccaro, DoPET an intreatment monitoring system for proton therapy at 62 MeV, Journal of Instrumentation 11 (12) (2016) C12029–C12029 (Dec. 2016). doi:10.1088/1748-0221/11/12/C12029. 62

[45] A. Topi, S. Muraro, G. Battistoni, N. Belcari, M. G. Bisogni, N. Camarlinghi, A. D. Guerra, A. Ferrari, R. Kopec, A. C. Kraan, D. Krzempek, K. Krzempek, M. Morrocchi, P. Olko, P. Sala, G. Sportelli, V. Rosso, Monitoring Proton Therapy Through In-Beam PET : An Experimental Phantom Study, IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences (2019) 1–1 (2019). doi:10.1109/TRPMS.2019.2924036. ix, 62, 63

[46] Hamamatsu Photonics. (2019).
URL https://www.hamamatsu.com/jp/en/index.html 62

[47] M. D. Rolo, R. Bugalho, F. Gonçalves, G. Mazza, A. Rivetti, J. C. Silva, R. Silva, J. Varela, TOF-PET ASIC for PET applications, Journal of Instrumentation 8 (02) (2013) C02050–C02050 (Feb. 2013). doi:10.1088/1748-0221/8/02/C02050. 62

[48] M. A. Piliero, F. Pennazio, M. G. Bisogni, N. Camarlinghi, P. G. Cerello, A. Del Guerra, V. Ferrero, E. Fiorina, G. Giraudo, M. Morrocchi, C. Peroni, G. Pirrone, G. Sportelli, R. Wheadon, Fullbeam performances of a PET detector with synchrotron therapeutic proton beams, Physics in Medicine and Biology 61 (23) (2016) N650–N666 (2016). doi:10.1088/0031-9155/61/23/N650. 62

[49] P. L. Cambraia, J. Bauer, A. Salomon, I. Rinaldi, V. Tabacchini, T. Tessonnier, P. Crespo, K. Parodi, D. R. Schaart, First in situ TOF-PET study using digital photon counters for proton range verification., Physics in medicine and biology 61 (16) (2016) 6203–6230 (Aug. 2016). doi:10.1088/0031-9155/61/16/6203. ix, 62, 64

[50] D. R. Schaart, E. Charbon, T. Frach, V. Schulz, Advances in digital SiPMs and their application in biomedical imaging, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 809 (2016) 31–52 (Feb. 2016). doi:10.1016/j.nima.2015.10.078. 63

[51] A.-C. Knopf, A. Lomax, In vivo proton range verification : a review, Physics in Medicine and Biology 58 (15) (2013) R131–160 (Aug. 2013). doi:10.1088/0031-9155/58/15/R131. 65

[52] M. Fontana, Tests and characterization of gamma cameras for medical applications, phdthesis, Lyon (Dec. 2018).
URL http://www.theses.fr/2018LYSE1285 65

[53] J. Krimmer, D. Dauvergne, J. Létang, E. Testa, Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy : A review, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 878 (2018) 58–73 (2018). doi:10.1016/j.nima.2017.07.063. ix, 65, 66

[54] A. C. Kraan, Range Verification Methods in Particle Therapy : Underlying Physics and Monte Carlo Modeling, Frontiers in Oncology 5 (2015). doi:10.3389/fonc.2015.00150. 65

[55] C. Agodi, F. Bellini, G. A. P. Cirrone, F. Collamati, G. Cuttone, E. D. Lucia, M. D. Napoli, A. D. Domenico, R. Faccini, F. Ferroni, S. Fiore, P. Gauzzi, E. Iarocci, M. Marafini, I. Mattei, A. Paoloni, V. Patera, L. Piersanti, F. Romano, A. Sarti, A. Sciubba, C. Voena, Precise measurement of prompt photon emission from 80 MeV/u carbon ion beam irradiation, Journal of Instrumentation 7 (03) (2012) P03001–P03001 (Mar. 2012). doi:10.1088/1748-0221/7/03/P03001. 65

[56] J. C. Polf, D. Mackin, E. Lee, S. Avery, S. Beddar, Detecting prompt gamma emission during proton therapy : the effects of detector size and distance from the patient, Physics in medicine and biology 59 (9) (2014) 2325–2340 (May 2014). doi:10.1088/0031-9155/59/9/2325. 65

[57] L. Gallego Manzano, Optimization of a single-phase liquid xenon Compton camera for 3γ medical imaging, phdthesis, Nantes, Ecole des Mines (Jul. 2016).
URL http://www.theses.fr/2016EMNA0276 65, 66, 168, 171

[58] T. Oger, Développement expérimental d'un télescope Compton au xenon liquide pour l'imagerie médicale fonctionnelle, phdthesis, Nantes, Ecole des Mines (Jan. 2012).
URL http://www.theses.fr/2012EMNA0016 66

[59] C. Lang, D. Habs, K. Parodi, P. G. Thirolf, Submillimeter nuclear medical imaging with high sensitivity in positron emission tomography using beta+ gamma coincidences, Journal of Instrumentation 9 (01) (2014) P01008–P01008 (Jan. 2014). doi:10.1088/1748-0221/9/01/P01008. ix, 66, 67

[60] T. Yamaya, E. Yoshida, H. Tashima, A. Tsuji, K. Nagatsu, M. Yamaguchi, N. Kawachi, Y. Okumura, M. Suga, K. Parodi, Whole gamma imaging (WGI) concept: simulation study of triple-gamma imaging, Journal of Nuclear Medicine 58 (supplement 1) (2017) 152–152 (Jan. 2017).
URL http://jnm.snmjournals.org/content/58/supplement_1/152 66

[61] M. Marafini, A. Attili, G. Battistoni, N. Belcari, M. G. Bisogni, N. Camarlinghi, F. Cappucci, M. Cecchetti, P. Cerello, F. Ciciriello, G. a. P. Cirrone, S. Coli, F. Corsi, G. Cuttone, E. De Lucia, S. Ferretti, R. Faccini, E. Fiorina, P. M. Frallicciardi, G. Giraudo, E. Kostara, A. C. Kraan, F. Licciulli, B. Liu, N. M. K. G. R. M. M. Marino, C. Marzocca, G. Matarrese, C. Morone, M. Morrocchi, S. Muraro, V. Patera, F. Pennazio, C. Peroni, L. Piersanti, M. A. Piliero, G. Pirrone, A. C. Rivetti, F. G. Romano, V. Rosso, P. D. Sala, A. Sarti, A. Sciubba, G. Sportelli, C. Voena, R. Wheadon, A. Del Guerra, The INSIDE project : Innovative solutions for inbeam dosimetry in hadrontherapy 127 (5) (2015) 1465–1467 (2015). doi:10.12693/APhysPolA.127.1465. 66

[62] V. Ferrero, The INSIDE project in beam PET scanner system features and characterization, Journal of Instrumentation 12 (03) (2017) C03051–C03051 (Mar. 2017). doi:10.1088/1748-0221/12/03/C03051. 66

[63] S. Lehrack, W. Assmann, D. Bertrand, S. Henrotin, J. Herault, V. Heymans, F. Stappen, P. Thirolf, M. Vidal, J. Walle, K. Parodi, Submillimeter ionoacoustic range determination for protons in water at a clinical synchrocyclotron, Physics in Medicine & Biology 62 (17) (2017) L20–L30 (aug 2017). doi:10.1088/1361-6560/aa81f8. 66

[64] K. Parodi, W. Assmann, Ionoacoustics A new direct method for range verification, Modern Physics Letters A 30 (17) (2015) 1540025 (May 2015). doi:10.1142/S0217732315400258. ix, 66, 67

Chapitre 3

Le dispositif expérimental

Préambule

Comme nous avons pu le voir dans le chapitre précédent, la conception d'un système de contrôle balistique en hadronthérapie nécessite de relever simultanément plusieurs défis très spécifiques. Ces défis portent sur la partie détecteur, l'acquisition et le traitement des données. Dans ce chapitre, nous allons présenter les caractéristiques techniques de notre détecteur et le site expérimental où il est installé. Nous décrirons aussi les outils spécifiques utilisés pour le traitement des données.

Sommaire

3.1 Installation du système DPGA sur faisceau de protons . . . 76
- 3.1.1 Historique du système DPGA . . . 76
- 3.1.2 Présentation générale du centre de protonthérapie IMPT . . . 76
- 3.1.3 Ligne Medicyc : spécifications techniques . . . 78
- 3.1.4 PROTEUS® ONE . . . 78

3.2 Le système DPGA, une « quasi »TEP . . . 81
- 3.2.1 Le détecteur pixelisé de grande acceptance (DPGA) : caractéristiques techniques . . . 81
- 3.2.2 Système de coordonnées . . . 81
- 3.2.3 Électronique de lecture . . . 84
- 3.2.4 Transfert de données . . . 86
- 3.2.5 Logique de déclenchement et algorithmes de sélections de données . . . 88
- 3.2.6 Organisation des niveaux de sélections des événements . . . 89

3.3 Algorithme de reconstruction des données . . . 92
- 3.3.1 Méthode du minimum d'approche . . . 92
- 3.3.2 Estimation du profil d'activité β^+continu . . . 92
- 3.3.3 Validation de la méthode de reconstruction avec une source radioactive ponctuelle . . . 93

3.4 Bilan . . . 98
- 3.4.1 Bilan du système DPGA . . . 98
- 3.4.2 Bilan et perspectives pour le système d'acquisition du DPGA . . . 98

3.1 Installation du système DPGA sur faisceau de protons

3.1.1 Historique du système DPGA

Débutée en 2012 et achevée en 2016, la construction du système DPGA est l'aboutissement d'un important travail pour définir les jalons d'une méthodologie de mesure et d'analyse des données compatibles avec la problématique des mesures en ligne [1, 2]. Dans cette section nous présenterons brièvement les différentes étapes clés de la construction et de la mise au point du DPGA décrites plus en détail dans les travaux de Rozes [3]. Le DPGA lui-même sera présenté à la section 3.2.

Pour orienter et valider les choix techniques retenus pour le DPGA, plusieurs tests sur différents faisceaux avec des version incomplètes du DPGA (figure 3.1) ont eu lieu, toujours avec des cibles de PMMA :

1. Expériences au centre de protonthérapie d'Orsay (2013) avec un faisceau de protons de 86 MeV : vérification du fonctionnement du micrologiciel (firmware) des cartes d'acquisition, des programmes d'acquisition et d'analyse des données. L'expérience aura permis d'obtenir une idée des performances atteignables en termes de résolution en énergie et de résolution temporelle en coïncidence. Une deuxième expérience effectuée en 2014 a permis de valider la synchronisation de plusieurs cartes d'acquisition.
2. Expérience au GANIL (2014) avec un faisceau d'ions carbone de 95 MeV/n : validation de l'utilisation d'une horloge d'échantillonnage commune permettant une meilleure synchronisation entre les cartes d'acquisition. Mise en évidence d'une corrélation temporelle entre le déversement des ions et la présence de bruit de fond dû aux gamma prompts engendrés par ce déversement.
3. Expérience au centre d'hadronthérapie d'Heidelberg (2014) avec des faisceaux de protons (96 et 150 MeV) et d'ions carbone (100,7 et 200,28 MeV/n) : évaluation de la capacité des algorithmes de sélection appliqués en post-traitement à écarter des données enregistrées les événements fortuits, diffusés, dus à la détection de gamma prompts et ceux dus à la radioactivité intrinsèque des cristaux.
4. Expérience au centre Jean Perrin (2015) : reconstruction de la répartition de l'activité β^+à partir de données acquises avec le DPGA complet (voir section 3.2) et une source de Fluor-18.

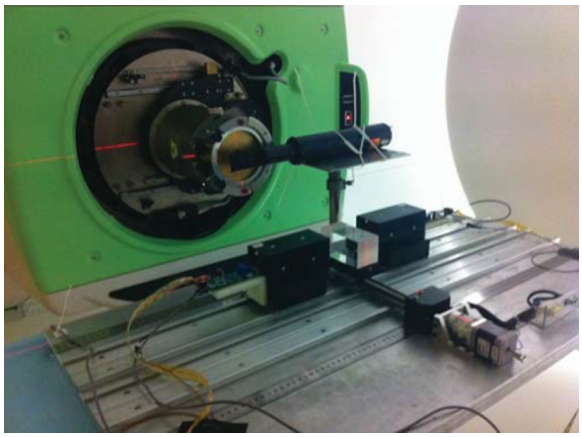
Ces nombreux tests ont permis au DPGA de devenir un dispositif de mesure complet adapté aux conditions d'irradiation rencontrées sur les faisceaux d'hadronthérapie. Mon travail de thèse débute en octobre 2016, et après une courte période de tests au laboratoire de physique de Clermont (LPC), le DPGA a été installé de manière permanente au centre de protonthérapie de Nice en mars 2017.

3.1.2 Présentation générale du centre de protonthérapie IMPT

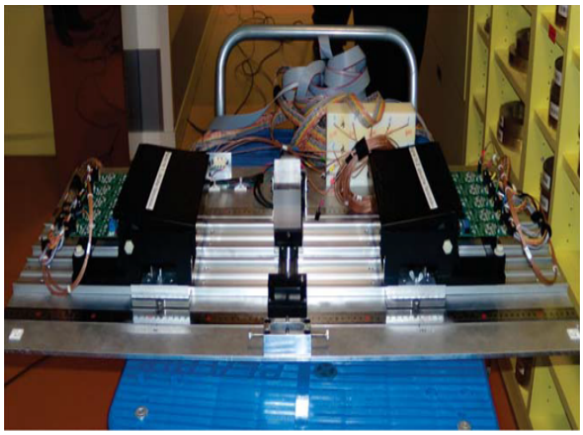
L'Institut Méditerranéen de ProtonThérapie (IMPT) est une entité interne du Centre Antoine Lacassagne (CAL) situé à Nice [4]. Son histoire débute au début des années 90, par l'installation d'un cyclotron isochrone basse énergie et d'une ligne de traitement dédiée aux tumeurs oculaires financés à partir de dons et de fonds propres au centre. Développé dès 1986 par un ingénieur et physicien du CERN, Pierre Mandrillon, ce cyclotron, nommé Medicyc [1], fut en France le premier appareil de protonthérapie de basse énergie spécialement conçu et calibré pour les traitements des tumeurs oculaires [5, 6].

Débutés en juin 1991, les traitements cliniques, une unique cure de 4 séances, ont rapidement démontré toute leur efficacité avec un taux de contrôle local supérieur à 96% [7, 8, 9]. De plus,

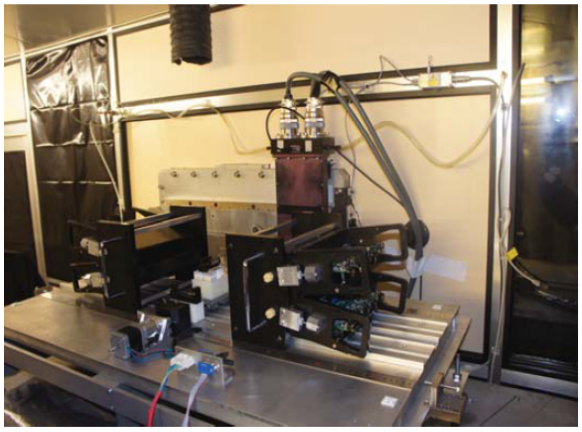
1. Medicyc, contraction de « Medical » et « Cyclotron ».



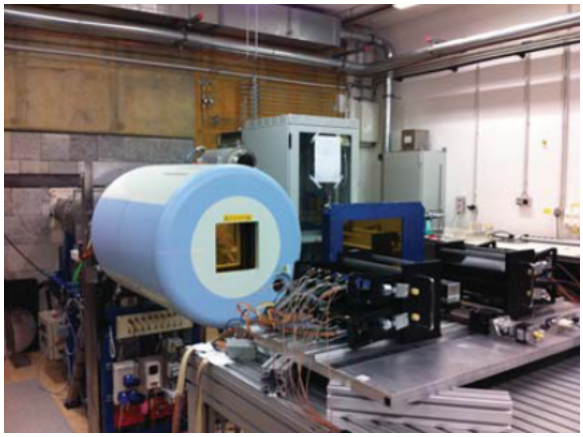
(a) Dispositif expérimental utilisé en avril 2013 au centre de protonthérapie d'Orsay. Deux blocs de détection soit 8 voies au total sont lus par une carte ASM.



(b) Dispositif expérimental utilisé en février 2014 au centre de protonthérapie d'Orsay. Deux lignes de détection soit 40 voies au total sont lues par deux cartes ASM.



(c) Dispositif expérimental utilisé en mai 2014 au GANIL. Quatre lignes de détection soit 80 voies au total sont lues par quatre cartes ASM.



(d) Dispositif expérimental utilisé en juin 2014 au centre d'hadronthérapie d'Heidelberg. Quatre lignes de détection soit 80 voies au total sont lues par quatre cartes ASM.

FIGURE 3.1 – Illustration des différents dispositifs expérimentaux utilisés lors des différentes expériences sous faisceau effectuées lors de la construction du DPGA. Adapté de [3].

la moitié de ces patients ont pu éviter l'ablation de l'œil et conserver leur acuité visuelle[2], ce qui n'est pas le cas avec les traitements conventionnels.

Ces excellents résultats ont poussé le CAL à vouloir étendre les traitements à d'autres types de cancers. Pour cela le CAL s'est doté du système PROTEUS® ONE [10]. Fourni par IBA, le PROTEUS® ONE est un synchrocyclotron supraconducteur (S2C2) haute énergie combiné à un système de délivrance du faisceau multi-angulaire. Mis progressivement en service à partir de juin 2016, le PROTEUS® ONE traite actuellement une quinzaine de patients par jour avec comme priorité l'oncologie pédiatrique.

En décembre 2017, l'IMPT totalise 6085 patients principalement traités pour des tumeurs oculaires, la ligne Medicyc traite actuellement entre 230 et 280 patients par an.

Au-delà de l'aspect clinique, l'IMPT possède, depuis la mise en service de Medicyc un programme de recherche articulé autour de trois thématiques : la recherche clinique, la recherche en physique et la recherche en radiobiologie. Particulièrement important dans le cadre de l'avenir et de l'amélioration de la protonthérapie, ce programme permet de valider de nouveaux protocoles de traitement et offre la possibilité aux groupes de recherches et aux industriels de pouvoir expérimenter dans des conditions proches de la clinique.

Si Medicyc dispose d'une partie recherche depuis l'origine, PROTEUS® ONE disposera quant à lui d'une ligne de recherche indépendante - dite de R&D - moyenne et haute énergie, à plus long terme. Cette dernière, financée dans le cadre du programme de recherche national en radiothérapie par des particules lourdes, dénommé « France Hadron » [11], est en cours de construction et devrait entrer en service au cours de l'année 2020.

3.1.3 Ligne Medicyc : spécifications techniques

La ligne Medicyc est représentée sur la figure 3.2. Elle est constituée d'un cyclotron isochrone délivrant des protons de 65 MeV, d'une ligne de transport et d'une salle de traitement. L'une des spécificités de Medicyc est d'extraire les protons directement à 65 MeV. Le faisceau obtenu est donc véritablement mono-énergétique, ce qui permet de mieux maitriser les incertitudes liées au traitement. L'autre spécificité de Medicyc est d'avoir un cycle utile très important (taux de panne inférieur à 1%) et un faisceau très constant dans le temps. Cette particularité est notamment due au fait que son entretien est entièrement assuré sur site par l'équipe technique ayant participé à sa conception.

D'un point de vue technique les protons sont délivrés par paquet - bunch - de 4 ns à raison d'un paquet toutes les 40 ns. Le nombre de protons par paquet est variable selon le type de traitement, il varie de 12600 à 50403 environ. L'intensité du faisceau délivré par Medicyc varie ainsi de 50 à 200 nA.

Actuellement le DPGA est installé de manière permanente sur la ligne Medicyc à la sortie d'un aimant de déviation. Il est donc situé avant les filtres, les collimateurs et la salle de traitement. À cet endroit l'extension transverse du faisceau mesurée est de 2,53 x 3,82 cm² (FWHM) (figure 3.3).

Trois campagnes de prise de données successives ont permis de valider le système d'acquisition sur faisceau de protons et de montrer le potentiel du système DPGA. Ces données ont également permis de pouvoir valider la simulation développée dans le cadre de ce travail.

3.1.4 PROTEUS® ONE

Le système PROTEUS® ONE installé à Nice est un prototype. Premier au monde à être installé, son retour d'expérience permet à IBA d'affiner sa conception et de former le personnel technique pour les 30 autres PROTEUS® ONE en cours d'installation dans le monde. La ligne PROTEUS® ONE est représentée sur la figure 3.4.

Le PROTEUS® ONE est constitué de deux éléments : un synchrocyclotron supra conducteur (S2C2) et une tête rotative isocentrique compacte appelée portique (ou gantry en anglais). L'utilisation d'éléments supraconducteurs pour le S2C2 permet d'obtenir un accélérateur compact

2. Lorsque l'acuité visuelle des patients avant traitement est supérieure à 5/10.

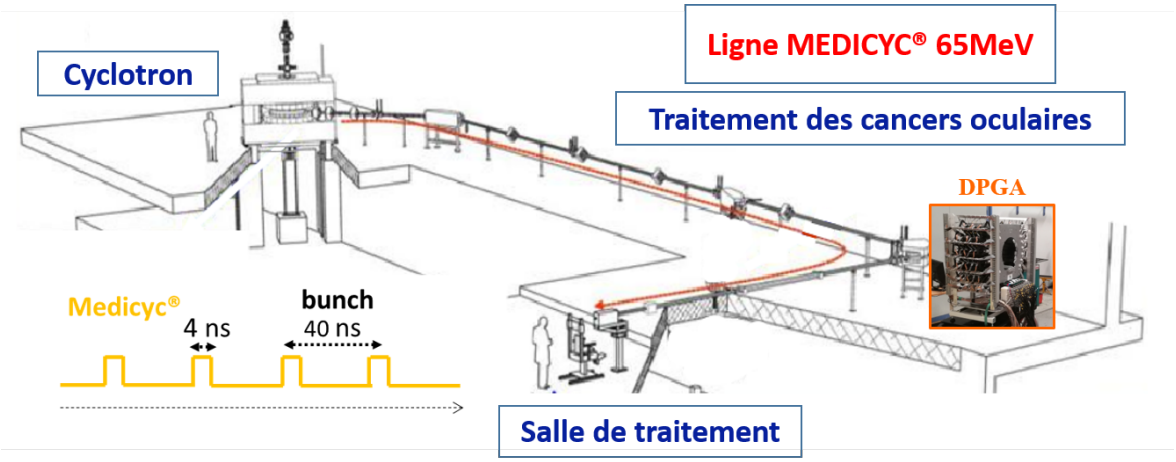


FIGURE 3.2 – Vue d'ensemble de la ligne Medicyc. Elle est composée d'un cyclotron (en haut à gauche), de la ligne de faisceau et de la salle de traitement (en bas à droite). Le DPGA est positionné à la sortie d'un aimant de déviation (à droite du schéma). La structure du faisceau est illustrée à gauche du schéma.

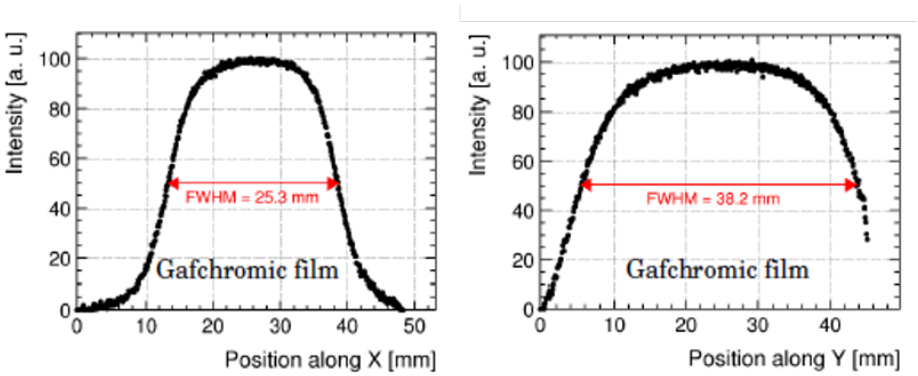


FIGURE 3.3 – Extension transverse du faisceau Medicyc mesurée par un film Gafchromic à la sortie de l'aimant de déviation. Gauche : selon x. Droite : selon y.

de 55 tonnes et de 2,5 m de diamètre. Cette technologie a également l'avantage de diminuer la consommation énergétique du S2C2. D'un point de vue technique le S2C2 délivre un faisceau de protons avec une énergie maximale de 230 MeV. Comme le S2C2 est un synchrocyclotron, les bunchs sont délivrés par bouffées. Cet ensemble de bunchs est appelé burst. La structure temporelle du S2C2 est constituée d'un burst toutes les millisecondes. Chaque burst contient en moyenne 125 millions de protons avant transmission (qui varie selon l'énergie de 0,9% à 6,5%) répartis dans environ 400 bunchs. Les protons sont délivrés entre les six et huit premières microsecondes du burst. La période des bunchs est de 17 ns pour une durée de 3 ns (figure 3.4).

Limité par un angle de rotation de 220°, le portique du PROTEUS® ONE utilise le mouvement de la table de traitement pour obtenir une couverture angulaire totale de 360°. Après production par le synchrocyclotron, le faisceau est directement introduit dans le portique rotatif. La première partie comprend le système de sélection d'énergie et le collimateur. Le PBS est situé dans l'avant-dernière partie (figure 3.5). Les aimants de la ligne de faisceau et du portique ne sont pas supra conducteurs et l'ensemble pèse 75 tonnes.

La vérification de la position du patient et l'évaluation de modifications anatomiques sont assurées par un couple d'imageurs RX qui sera dans le futur remplacé par une tomographie volumique à faisceaux coniques à l'isocentre (CBCT).

À terme, le DPGA devrait être installé sur la ligne de recherche comme sur la figure 3.4. Cette ligne devrait être pourvue d'un système de balayage sans portique.

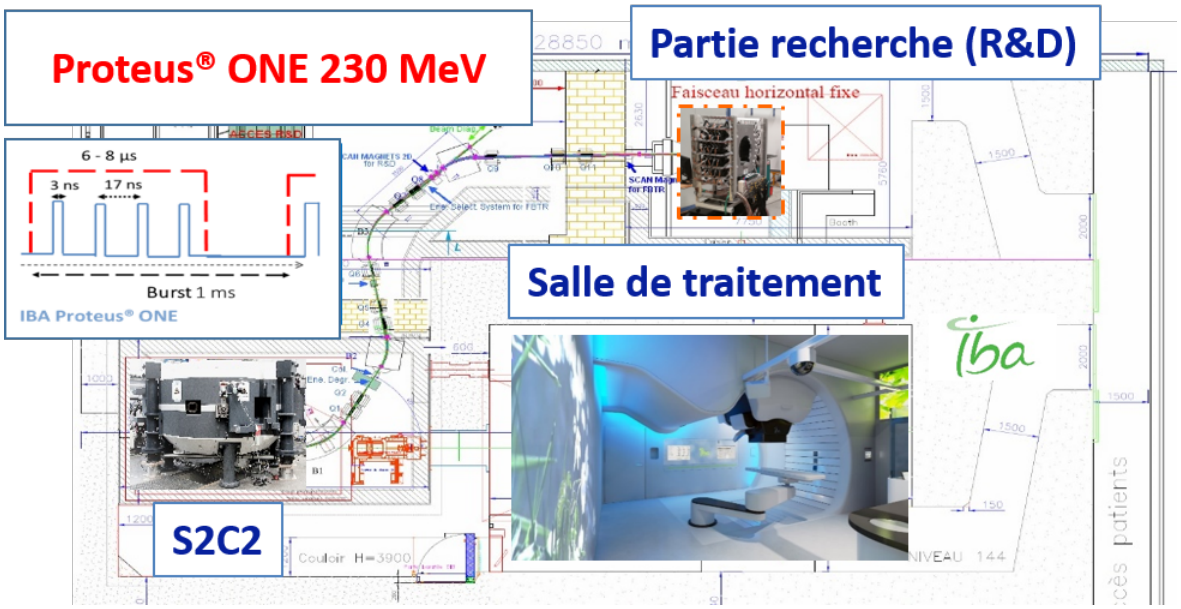


FIGURE 3.4 – Vue d'ensemble de la ligne PROTEUS® ONE avec des photos du synchrocyclotron S2C2 et de la salle de traitement. Sur la photo de la salle de traitement, on peut distinguer le portique rotatif et la table de traitement. La structure temporelle du S2C2 est représentée en haut à gauche. La macrostructure est représentée en rouge.

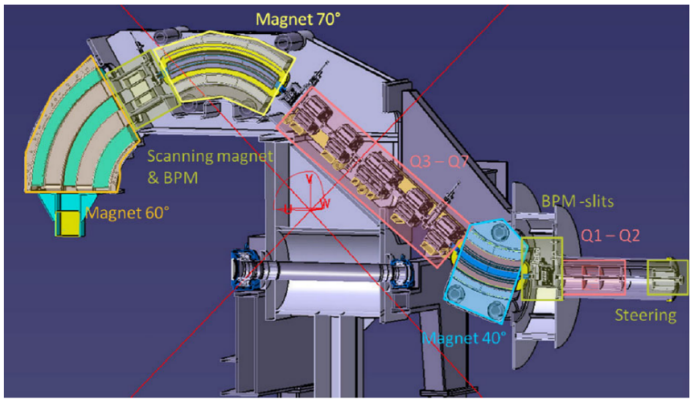


FIGURE 3.5 – Vue CAO du portique du PROTEUS® ONE. Le faisceau de protons produit par le synchrocyclotron est introduit dans le portique rotatif (à droite de l'image). La première partie comprend le système de sélection d'énergie et le collimateur. Le PBS est situé dans l'avant-dernière partie du portique entre les aimants à 70° et 60°.

3.2 Le système DPGA, une « quasi »TEP

Comme expliqué dans le chapitre précédent, l'application de la TEP au contrôle balistique en ligne des traitements d'hadronthérapie est soumise à plusieurs contraintes, qui rendent rédhibitoire l'utilisation d'une camera TEP standard. Le système proposé ici ne reprend que le principe de la TEP et se classe dans une catégorie à part.

3.2.1 Le détecteur pixelisé de grande acceptance (DPGA) : caractéristiques techniques

Le détecteur est appelé Détecteur Pixelisé de Grande Acceptance (DPGA, LAPD en anglais), son nom rappelant son concept initial : un détecteur pixelisé possédant un large champ de vue, compte tenu des ouvertures nécessaires au passage du faisceau.

Le DPGA est constitué de deux demi-couronnes avec chacune 120 canaux de détection offrant une couverture angulaire de 175˚(figure 3.6(b)). Chaque canal de détection est constitué d'un cristal de LYSO[3] [12] (13 x 13 x 15 mm^3) couplé à un tube photomultiplicateur (PMT) Hamamatsu R1450 [13] provenant de caméras TEP Siemens Ecat HR+. Afin d'améliorer la collection de lumière, les cristaux sont recouverts de trois couches de ruban Téflon d'épaisseur 0,2 mm (figure 3.7(a)). Les canaux de détection sont ensuite regroupés par quatre pour former un quartet. Chaque quartet est alors couplé à une carte électronique front-end (figure 3.7(a)) qui a trois rôles : répartir la haute tension commune vers les dynodes au travers d'un pont diviseur, permettre l'ajustement individuel du gain de chaque PMT et mettre en forme les signaux pour les adapter à la gamme d'entrée de l'électronique de lecture. Cinq quartets sont regroupés pour former un « module » et six modules constituent une demi-couronne (figure 3.7(b,c)). L'ensemble permet d'obtenir un champ de vue interne d'un diamètre de 300 mm. Par rapport à l'axe longitudinal (selon z), toutes les faces des cristaux sont positionnées à 150 mm (figure 3.7(b)). Contrairement aux caméras TEP conventionnelles, les lignes sont décalées les unes par rapport aux autres de 6,5 mm (la moitié de la largeur d'un cristal) selon l'axe du faisceau. Ce décalage a été pensé pour compenser la granularité assez grossière du détecteur. La figure 3.8 montre une vue dépliée d'une demi-couronne du DPGA. Les six modules sont représentés en bleu, rouge et gris.

3.2.2 Système de coordonnées

Le système de coordonnées est défini comme suit :

— L'axe z est l'axe du faisceau, passant par le centre du détecteur et orienté positivement dans le sens du faisceau.

3. LYSO : Oxyorthosilicate de Lutécium et d'Ytrium dopé Cérium $Lu_{2(1-x)}\ Y_{2x}\ SiO_5 : Ce$

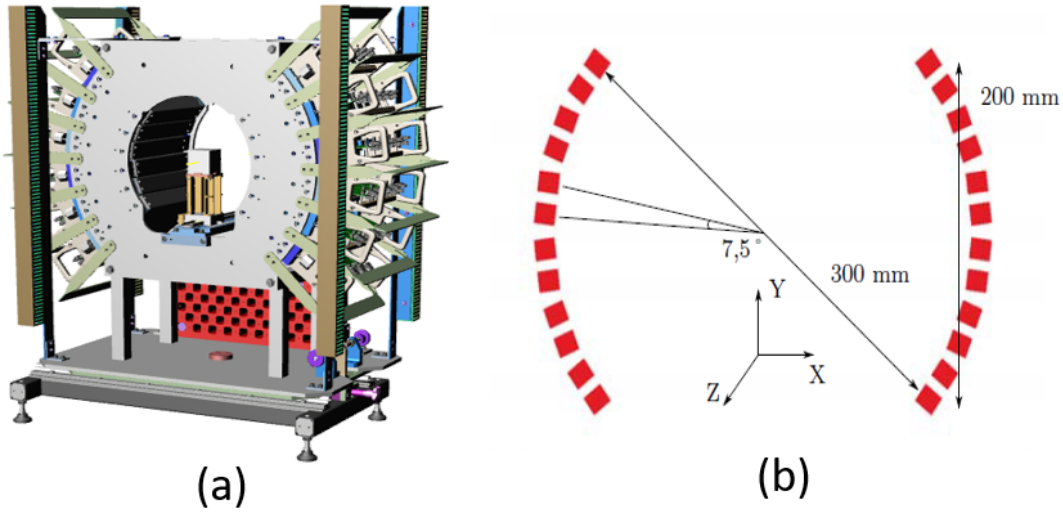


FIGURE 3.6 – (a) Vue CAO de la géométrie complète du DPGA. Au centre du détecteur, on distingue une cible posée sur un porte cible. Le porte cible est mobile sur un rail gradué au millimètre. L'ensemble de la structure qui contient les cassettes est en aluminium. La structure complète, d'un poids d'environ 80 kg, est installée sur un support mécanique adapté permettant l'ajustement de la position du détecteur. (b) Dimensions du champ de vue interne du DPGA. Les cristaux sont représentés en rouge.

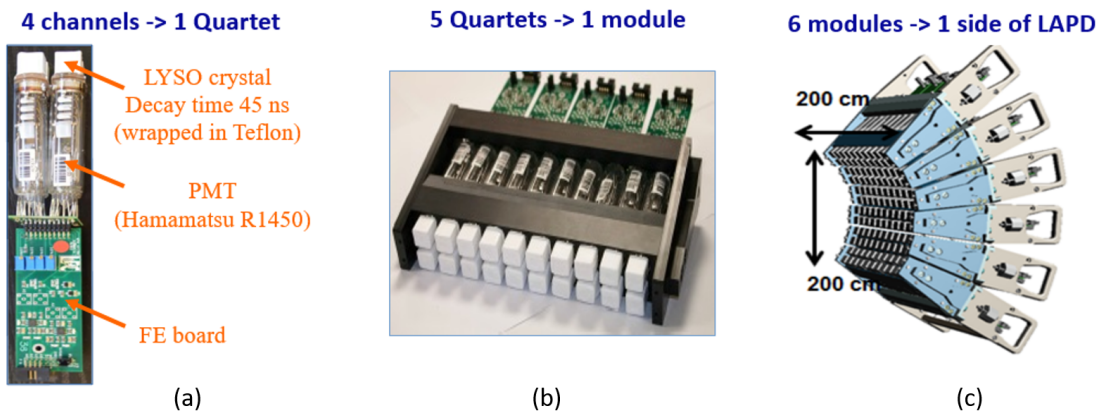


FIGURE 3.7 – (a) Un quartet connecté à sa carte électronique front-end (b) Un module constitué de cinq quartets (c) Une demi-couronne constituée de six modules.

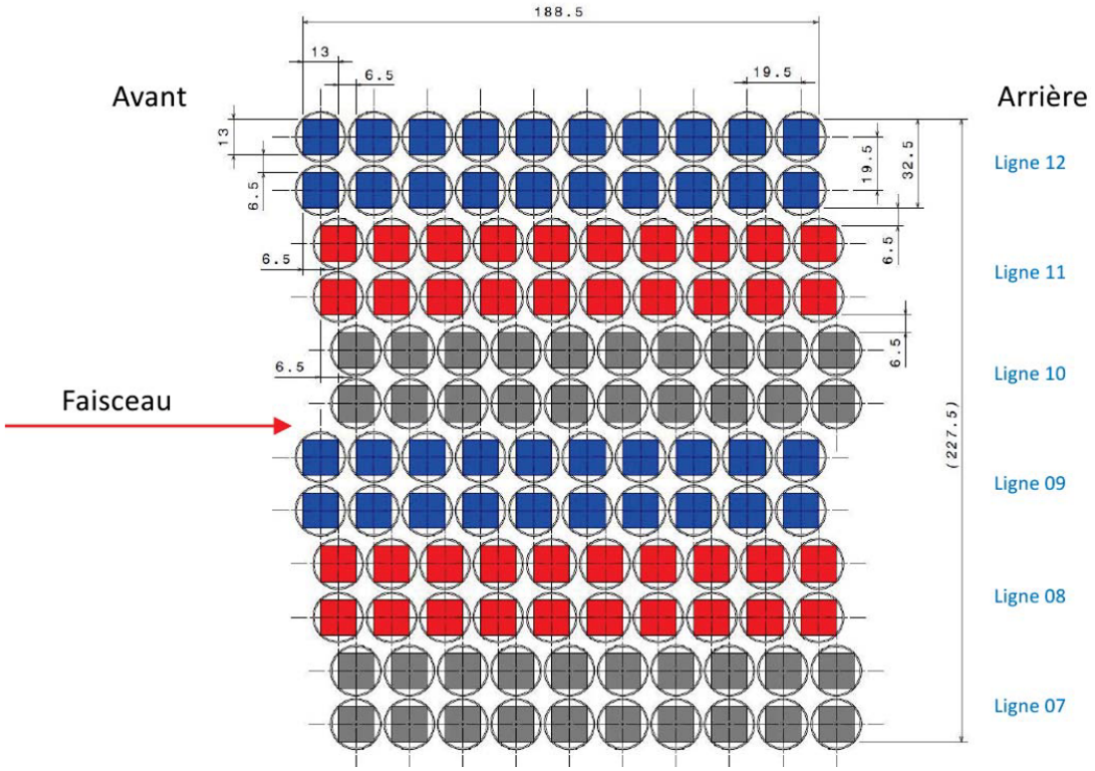


FIGURE 3.8 – Vue dépliée d'une demi-couronne du DPGA. Chaque carré coloré représente un cristal LYSO. Les modules sont représentés avec des couleurs différentes. Les dimensions indiquées dans la figure sont en millimètres. Les deux demi-couronnes sont identiques. Les modules sont décalés selon trois positions dans la demi-couronne de gauche. Dans celles de droite, les décalages sont diamétralement opposés.

— L'axe des ordonnées y est orienté vers le haut.

— L'axe des abscisses x complète le système tel que (x,y,z) forme un trièdre direct.

L'origine du système de coordonnées (également définie comme le centre du détecteur) se trouve le long de l'axe z au milieu des deuxième et cinquième modules (en rouge sur la figure 3.8).

3.2.3 Électronique de lecture

Le développement d'une électronique de lecture rapide se justifie par la volonté d'acquérir une statistique suffisante permettant une mesure en temps réel et de résoudre les difficultés à extraire la faible quantité de signal d'intérêt du bruit de fond très présent durant les irradiations. Une mesure très précise du temps de détection des différents événements est l'une des clefs permettant d'atteindre cet objectif.

De plus le contrôle balistique temps réel impose un échantillonnage rapide des signaux sur un grand nombre de canaux de détection pour traiter au plus vite l'information. Un échantillonnage rapide laisse la possibilité de pouvoir changer le couple LYSO-PMT pour des technologies plus rapides. En effet, comme expliqué dans le chapitre précédent, la mesure du temps de vol peut permettre de réduire le taux de coïncidences fortuites, d'améliorer la qualité de l'image reconstruite à statistique constante ou bien encore d'accélérer la reconstruction tomographique.

Dans le DPGA, l'électronique de lecture à échantillonnage est basée sur l'utilisation de circuits intégrés DRS4 développés au Paul Scherrer Institut [14]. Les cartes ASM, développées au laboratoire de physique de Clermont, accueillent les circuits DRS4 pour l'échantillonnage des signaux et fournissent tous les composants externes nécessaires à leur utilisation. Nous allons rapidement décrire dans ce paragraphe les échantillonneurs rapides DRS4 et les cartes ASM.

L'électronique du DPGA a pour premier objectif de proposer un système d'échantillonnage rapide adapté à la lecture d'un grand nombre de voies. Son fonctionnement schématique consiste à échantillonner de manière continue chaque voie. En parallèle, une logique de déclenchement vérifie les caractéristiques des événements détectés. Lorsqu'un événement compatible avec les caractéristiques de deux photons d'annihilation est validé, les données mémorisées dans l'échantillonneur sont lues, numérisées et stockées.

3.2.3.1 Échantillonneurs rapides DRS4

Initialement conçus pour l'expérience MEG [15], les DRS sont des mémoires analogiques à capacités commutées (SCA). Ces circuits intégrés peuvent échantillonner en continu un signal d'entrée analogique à haute vitesse. Après un déclenchement par un signal de trigger, le signal analogique est numérisé à une vitesse inférieure, généralement quelques MHz. Ce temps de lecture est la cause d'un certain temps mort.

L'électronique de lecture est équipée de la quatrième génération de DRS, le DRS4, conçu en 2007. Les points forts du DRS4 sont la fréquence d'échantillonnage élevée et leur haute bande passante analogique (tableau 3.1). Après calibration temporelle des cellules du DRS4, il est possible d'atteindre une résolution temporelle sur les signaux échantillonnés inférieure à quatre picosecondes.

Dans le DPGA actuel, avec une période d´échantillonnage d'environ 200 ps, la forme du front de montée de l'impulsion des photomultiplicateurs est largement échantillonnée sur sa durée d'environ 20 ns. Le temps sur le front de montée des impulsions est mesuré en post-traitement par application d'un discriminateur à fraction constante (CFD).

3.2.3.2 Cartes ASM

La pièce maîtresse du système d'électronique de lecture est la carte ASM (Analog Sampling Module) visible sur la figure 3.9. Au nombre de 12 pour l'ensemble du système DPGA, ces cartes ont été spécialement conçues et fabriquées pour cette application. La carte ASM est une carte

TABLEAU 3.1 – Caractéristiques des DRS4 tels qu'ils sont utilisés dans l'électronique du DPGA.

Fréquence d'échantillonnage	5,12 GHz
Bande passante analogique (-3 dB)	950 MHz
Fréquence de lecture	30 MHz
Nombre de canaux	8
Profondeur d'échantillonnage	1024 échantillons par canal

VME 6U construite autour du FPGA Cyclone IV d'Altera. Chacune dispose de 24 entrées permettant de recevoir un signal analogique différentiel avec une amplitude maximale de 600 mV.

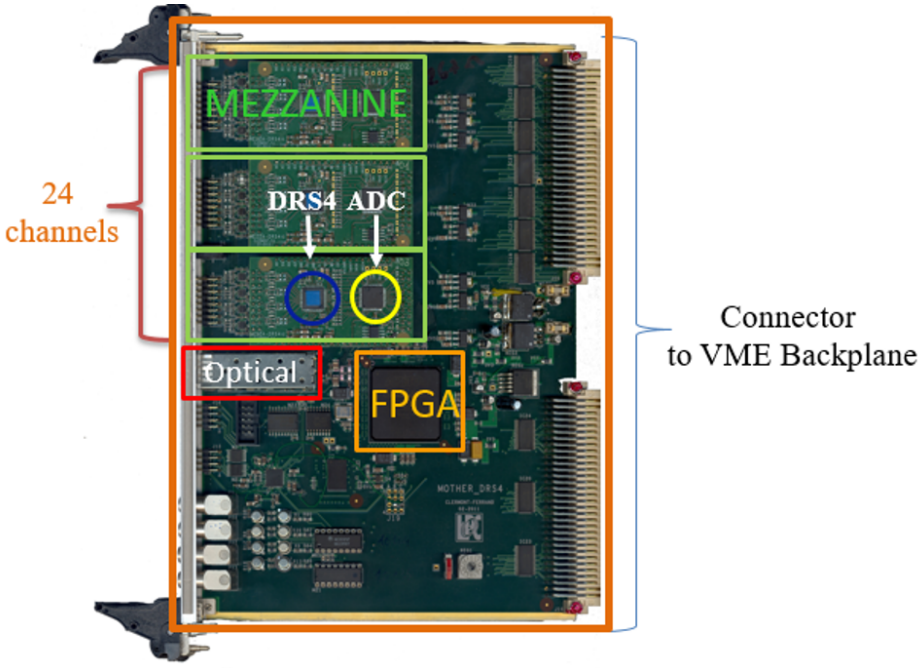


FIGURE 3.9 – Vue d'ensemble d'une carte ASM. Cette carte est une carte VME 6U construite autour du FPGA Cyclone IV d'Altera (au centre). En haut gauche, nous pouvons distinguer les 24 entrées permettant de recevoir un signal analogique différentiel. Trois ensembles DRS4 et ADC sont placés sur trois mezzanines placées côte à côte. Les données peuvent être envoyées par le connecteur VME (à droite) ou par fibres optiques (au centre).

Dans le DPGA, seules 20 entrées sont utilisées sur chaque carte pour recevoir les signaux des cartes électroniques front-end (tous les canaux d'un même module sont connectés à une même carte ASM). Les quatre entrées restantes peuvent être utilisées à d'autres fins, comme par exemple recevoir le signal RF de l'accélérateur.

Les cartes ASM ont deux rôles :

— Elles accueillent les circuits DRS4 pour l'échantillonnage des signaux et fournissent tous les composants externes nécessaires à leur utilisation.

— Elles génèrent un premier niveau de déclenchement.

Pour cela, le signal analogique différentiel en entrée est divisé en deux voies :

1. Voie dite de « données » qui va lire, échantillonner et numériser le signal à l'aide d'un DRS4 et d'un ADC. Le DRS4 et l'ADC peuvent traiter 8 voies en parallèle et sont placés sur une mezzanine. Cette mezzanine est amovible ce qui permet de pouvoir la remplacer facilement.
2. Voie dite de « déclenchement » qui constitue le premier niveau de la logique de déclenchement. Pour cela deux discriminateurs à seuil sont placés sur la voie et vont comparer en permanence l'amplitude des échantillons enregistrés avec des valeurs de seuils haut et bas entre lesquels l'amplitude d'une impulsion correspond à celle d'un photon de 511 keV. Si

une telle impulsion est détectée, un signal logique est envoyé à la carte de déclenchement THOR qui, en retour, peut renvoyer un signal pour stopper l'échantillonnage et autoriser la numérisation des données.

La figure 3.10 montre une impulsion typique après numérisation et soustraction du piédestal. Le temps de montée (défini comme le temps nécessaire pour que l'amplitude passe de 20% à 80% de sa valeur maximale) est d'environ 8 ns.

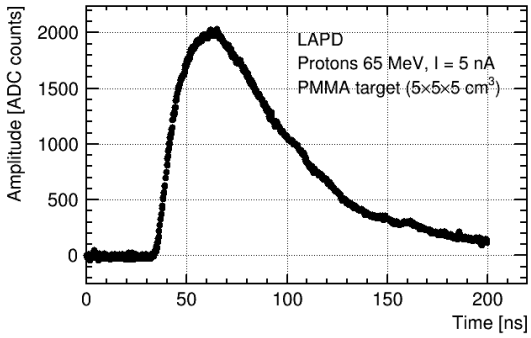


FIGURE 3.10 – Impulsion typique après numérisation et soustraction du piédestal.

Une fois numérisées, les données sont mises en forme et envoyées vers un ordinateur via un protocole informatique normé de transfert de données. Les performances du protocole de transfert de données sont très importantes car tant que les données ne sont pas transmises, les DRS4 concernés sont stoppés et les voies correspondantes sont dites « busy » ou encore « occupées » et ne peuvent plus enregistrer de nouvelles données. Le temps d'occupation des voies contribue au temps mort du système.

Dans le cadre du système DPGA, deux acquisitions basse et haute bande passante (basées sur les technologies VME et µTCA respectivement) ont été développées. Ces deux acquisitions présentent des différences majeures en termes de fonctionnement et de performance que nous allons maintenant détailler.

3.2.4 Transfert de données

3.2.4.1 Transfert par protocole parallèle 32 bits basé sur l'architecture VME

Profitant de l'expérience accumulée par les électroniciens du laboratoire dans différentes expériences de physique, le VME a été le premier protocole de transfert utilisé pour le DPGA. Initialement développé au début des années 80 par Motorola pour des applications industrielles, ce protocole a beaucoup évolué pour offrir un support performant et fiable tout en étant compatible avec la technologie disponible et les besoins de ses utilisateurs. De plus, l'un des objectifs du VME est de laisser le choix des composants et des méthodes au concepteur afin qu'il puisse optimiser les coûts ou les performances, ou les deux, sans restriction de compatibilités. Le VME est un bus informatique de type maître-esclave fournissant une voie d'interconnexion commune entre plusieurs éléments pour leur permettre de communiquer et d'échanger des informations (figure 3.11). Ces différents éléments sont reliés au bus par des connecteurs dont l'ensemble constitue un fond de « panier » (« back plane » en anglais, littéralement plan arrière). Chaque emplacement ou logement dans le fond de panier peut recevoir une carte électronique. Les cartes viennent s'enficher et se connecter dans les emplacements du fond de panier. Le connecteur comprend des broches pour les adresses, les données, les signaux de contrôle et l'alimentation électrique.

Le maître a le contrôle du bus. Il commande les échanges en interrogeant et en envoyant les instructions aux esclaves par le bus d'adressage. Il sélectionne ainsi le périphérique désiré pour procéder au transfert de données depuis ce dernier. L'esclave vérifie les paramètres envoyés sur le

bus par le maître. S'il est concerné et qu'il peut répondre à cette requête, le transfert des données débute sur le bus de données.

Informatiquement c'est le protocole BLT 32 (bloc transfert 32 bits) qui est utilisé dans le DPGA pour transférer les données. Ce protocole permet à l'ordinateur de traiter les données reçues comme un ensemble de blocs de 256 mots de 32 bits et non comme des mots indépendants ce qui permet de réduire les temps morts lors de la lecture. Le débit maximal du mode VME BLT 32 est de 320 Mb.s^{-1}.

Cependant le bus VME est un bus série, où les données des différentes cartes connectées sont lues les unes après les autres. La multiplication du nombre de cartes multiplie d'autant le temps de l'opération. Ainsi, pour une carte ASM lue par le protocole VME BLT 32 le taux d'acquisition théorique est de 1 kHz (figure 3.12), pour douze cartes ASM le taux d'acquisition théorique est de 83 Hz.

Afin d'accélérer le complexe développement d'une nouvelle acquisition à large bande passante, le protocole VME n'a pas été optimisé après sa mise au point et le taux réel d'acquisition avec ce système est de 25 Hz, soit ≈ 30% du taux d'acquisition théorique. Cependant le développement rapide de ce protocole aura permis de pouvoir tester, caractériser et montrer le potentiel du système DPGA.

Nos expérimentations sous un faisceau de protons ont montré que le taux d'acquisition physique, c'est-à-dire le taux d'événements qu'on l'on peut théoriquement acquérir est de l'ordre de la dizaine de MHz. Puisque le temps mort dû à la lecture et à la numérisation du DRS4 et de l'ADC est négligeable devant le temps mort de la transmission VME, il est rapidement apparu indispensable d'utiliser un autre protocole de transfert de données plus rapide basé sur l'architecture µTCA.

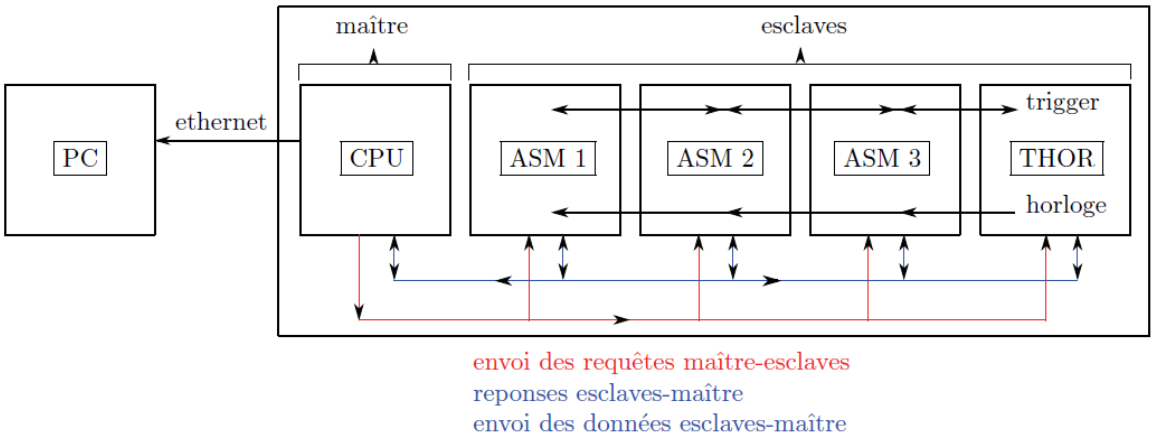


FIGURE 3.11 – Fonctionnement schématique de la lecture des données des cartes ASM par VME. En rouge le bus d'adressage, en bleu le bus de données. Figure adaptée de [3].

3.2.4.2 Transfert par fibres via un châssis µTCA

À l'origine, destiné au domaine des télécommunications, le standard de châssis µTCA « Micro Telecommunications Computing Architecture » s'est rapidement étendu à de nombreuses autres applications dans le domaine du militaire, du contrôle industriel, de l'avionique, de la physique des accélérateurs ou encore de l'acquisition de données. En effet, l'architecture µTCA possède une large bande passante basée sur des interfaces séries par liens optiques.

Le châssis µTCA est composé de plusieurs étages. Chaque étage comprend plusieurs supports. Chaque support intègre jusqu'à 12 cartes AMC « Advanced Mezzanine Cards », toutes interconnectées. L'alimentation électrique est assurée spécifiquement par des modules de puissance « Power Modules » qui peuvent alimenter plusieurs modules ou être placés en redondance. Tous ces modules et unités sont pilotés par des électroniques de gestion dédiées appelées « Shelf Manager »et « Carrier Manager » (MCH).

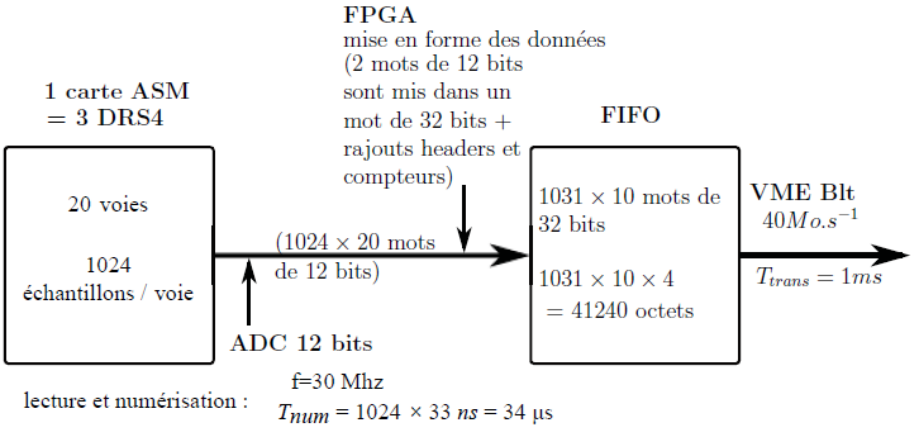


FIGURE 3.12 – Temps de numérisation et de transit des données d'une carte ASM. Figure adaptée de [3].

Les éléments principaux d'un châssis µTCA sont les cartes AMC. Leurs natures peuvent être diverses en fonction de l'application voulue. Dans le cadre du DPGA, l'AMC doit principalement assurer un rôle de liaison série haut débit, en concentrant les données envoyées par les ASM puis assurer leur mise en forme et les envoyer vers le PC d'acquisition.

Dans cette optique, le laboratoire de physique des particules de Marseille a développé l'AMC40, une carte générique dédiée aux liaisons séries haut débit. Cette carte présente l'avantage de pouvoir traiter jusqu'à 36 fibres en entrée, ce qui permet de connecter l'ensemble des cartes ASM. Le micrologiciel de la carte AMC40 est développé au laboratoire de physique de Clermont. Les données des cartes ASM sont envoyées simultanément par lien optique de 3 Gb.s^{-1} à la carte AMC40 qui va les convertir au format 64 bits et les transférer par deux liens optiques de 10 Gb.s^{-1} au PC d'acquisition.

En plus de la bande passante haut débit, le protocole µTCA permet de lire uniquement les voies qui ont déclenché un signal de trigger ce qui permet de réduire considérablement le temps mort de lecture.

Le protocole de transfert de données entre l'AMC40 (µTCA) et le PC d'acquisition est l'User Datagram Protocol (UDP, littéralement protocole de datagramme utilisateur) qui en utilisant un mode de transmission sans connexion, c'est-à-dire sans contrôler que les paquets envoyés soient effectivement reçus par le PC d'acquisition, permet d'accélérer l'envoi de données.

Bien que ce protocole soit également applicable à la carte processeur du VME (CPU), c'est un protocole plus sécurisé qui a été implémenté : le TCP/IP. À l'inverse de l'UDP, ce dernier dispose de mécanismes de contrôle sur l'envoi et la réception des paquets qui permet au PC d'acquisition de demander le renvoi d'un paquet perdu. Ce protocole a donc permis dans un premier temps de limiter les sources d'erreur à ce niveau et ensuite de pouvoir se concentrer sur le développement du micrologiciel de l'ASM.

3.2.5 Logique de déclenchement et algorithmes de sélections de données

Les scintillateurs sont capables de détecter un grand nombre de particules sur une large gamme d'énergie. Or, comme les capacités de la chaine d'acquisition sont limitées, il est indispensable de trier les événements pour ne garder que ceux qui ont un intérêt. Pour cela le système d'acquisition du DPGA inclut un système de déclenchement – trigger – basé sur la détection en coïncidence temporelle de deux photons de 511 keV ainsi que trois niveaux de sélection répartis en trois couches.

3.2.5.1 Système de déclenchement

Pour générer un signal de déclenchement, les signaux analogiques de chaque canal passent par deux comparateurs dont les seuils sont programmés par un convertisseur numérique-analogique, DAC (Digital Analog Converter) de 12 bits contrôlé par le FPGA. Lorsqu'au moins un canal d'une

carte ASM possède un signal entre le seuil bas et le seuil haut, un signal logique de déclenchement (appelé ensuite « signal de déclenchement unique ») est généré et envoyé à la carte THOR. Comme il existe une correspondance une à une entre les cartes ASM (et donc les signaux de déclenchement unique) et les modules du DPGA, la carte THOR recherche la coïncidence entre les modules. Seules les coïncidences entre les modules sur les demi-couronnes opposées du DPGA sont recherchées. Trois configurations de coïncidence sont actuellement implémentées dans la carte de trigger THOR :

1. Configuration 1 - LvR - : Coïncidence entre deux modules quelconques situés sur chaque demi-couronne du DPGA.
2. Configuration 2 - Lv3L - : Coïncidence entre un module situé sur une demi-couronne du DPGA et son module opposé par rapport à l'axe du détecteur sur l'autre demi-couronne ou un de ses voisins.
3. Configuration 3 - LvL - : Coïncidence entre un module situé sur une demi-couronne du DPGA et son module opposé par rapport à l'axe du détecteur sur l'autre demi-couronne.

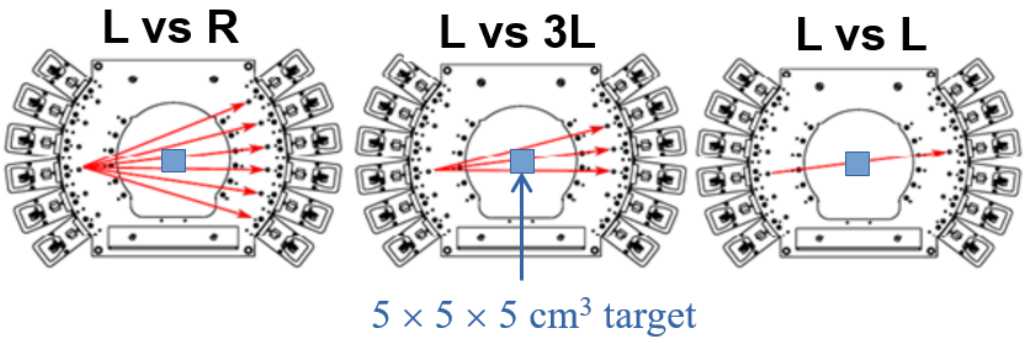


FIGURE 3.13 – Les différentes équations géométriques pouvant être choisies dans la logique de déclenchement de la moins restrictive (à gauche) à la plus restrictive (à droite). À l'heure actuelle, lorsqu'un cristal est touché, c'est toute la ligne à laquelle il appartient (dans l'axe du faisceau sur la figure 3.8) qui est considérée lors de l'équation géométrique. Les flèches rouges montrent quelles combinaisons de lignes génèreront un signal de trigger si c'est un cristal d'une ligne de gauche qui est touché par le premier photon de la coïncidence.

Ces configurations représentées sur la figure 3.13 permettent de sélectionner géométriquement les photons issus d'une même annihilation β^+tout en couvrant la cible avec un champ de vue plus ou moins grand.

Dans le système actuel la gamme d'énergie entre les deux seuils est assez large (200 – 1000 keV). Cela permet de ne pas perdre d'événements qui, si la différence entre les seuils était choisie plus petite, pourraient être écartés uniquement à cause des différences de gains des PMTs entre les différentes voies du DPGA. Des algorithmes de sélection sont donc appliqués en post-traitement sur les données enregistrées pour compenser a posteriori la largeur importante de cette fenêtre en énergie.

3.2.6 Organisation des niveaux de sélections des événements

Le système d'acquisition, DAQ, est organisé en trois couches et est illustré sur la figure 3.14. La couche 1, commune aux systèmes VME et µTCA, est composée des cartes ASM et THOR décrites dans les sections précédentes. Cette couche contient la logique de déclenchement et produit des données sous forme numérique.

Une fois qu'une décision de déclenchement positive est prise, les données sont envoyées à la couche 2. Dans le système VME, cette couche est assurée par le CPU VME et dans le système µTCA par la carte AMC40 .

Dans le système VME, comme il n'est pas possible de sélectionner les voies qui ont déclenché une coïncidence, les données sont filtrées en rejetant les canaux qui n'ont pas de signal (un canal est considéré comme n'ayant pas de signal si l'amplitude du signal numérisé est inférieure à 800 coups d'ADC, soit environ 1,5 fois celle du piédestal).

Les données filtrées sont envoyées à la troisième couche constituée du PC d'acquisition. L'ensemble de ces données filtrées et issues d'une même décision de déclenchement positive sont regroupées pour former un événement. Ces événements sont enregistrés sur disque puis lus, analysés et sélectionnés pour reconstruire les coordonnées d'un point d'annihilation β^+. Bien que la sélection des événements et la reconstruction soient toutes deux effectuées en ligne, pendant l'irradiation, il reste possible de retraiter les données à tout moment puisque les événements sont stockés dans deux formats, binaire et ROOT [16]. Le premier contient toutes les informations permettant de retraiter toutes les données et le second des informations réduites et calibrées pouvant être utilisées pour une analyse hors ligne.

Pour optimiser au mieux le temps de traitement et d'analyse des événements, le logiciel de la couche 3 du système VME a été implémenté en utilisant le langage Go [17]. Par sa volonté de vouloir faciliter et accélérer la programmation à grande échelle, Go est particulièrement bien adapté pour implémenter efficacement des applications parallèles et des serveurs web, qui sont deux fonctions largement utilisés dans le système DAQ et son système de monitoring associé. En outre, son langage syntaxique simplifié permet une vitesse de compilation nettement supérieure aux autres langages et une vitesse d'exécution proche du C/C++. Cependant, ce langage est peu usité par les chercheurs et le logiciel de la couche 3 du système µTCA a été implémenté en C/C++.

Des différences logicielles importantes sont présentes sur la couche 2, puisque le logiciel implémenté sur la carte processeur du VME (CPU) est programmé en C++ contre du VHDL pour la µTCA. En effet, par sa nature de langage de description de matériel, le VDHL permet, contrairement au C++, d'exécuter plusieurs instructions en parallèle ce qui augmente sensiblement les performances de traitements et d'envoi des données provenant des différentes cartes ASM. Néanmoins, son développement est nettement plus complexe et son comportement est plus proche de l'électronique que de l'informatique [18]. En effet, le VHDL n'est pas un langage de programmation mais un langage haut niveau de description de systèmes électroniques.

En plus des algorithmes d'analyses, un système de monitoring des données en temps réel a été développé. Ce système est basé sur la création d'un serveur à partir d'un exécutable Go implémenté dans la troisième couche du système DAQ (figure 3.14).

Les données de monitoring sont accessibles à partir de n'importe quel client web (Chrome, Firefox...) du moment que l'ordinateur soit connecté au même réseau que le PC d'acquisition.

Ces données comprennent des quantités liées au détecteur et des données liées au faisceau afin de vérifier le bon fonctionnement du système (comme le profil d'activité β^+ reconstruit, les taux de déclenchement et d'acquisition, le spectre en énergie, les signaux numérisés de tous les canaux du DPGA, le signal RF du cyclotron, ...).

En raison de la taille relativement importante des données de monitoring, la page web ne peut pas être actualisée pour chaque événement sans dégradation de la bande passante de la DAQ. Elle est donc rafraîchie tous les 50 événements, soit environ toutes les 2 s. Cette fréquence est suffisante pour suivre visuellement l'évolution du profil en temps réel.

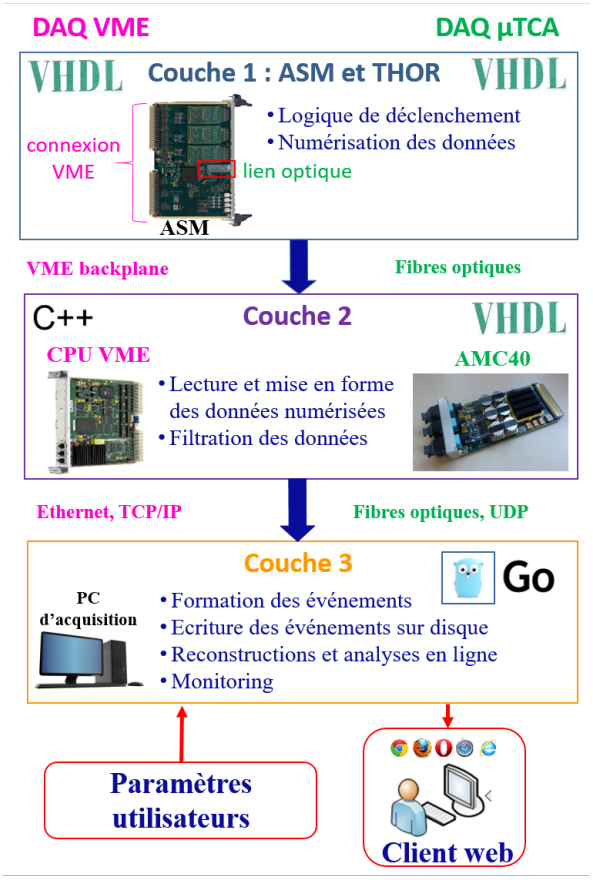


FIGURE 3.14 – Illustration des deux systèmes de DAQ. À gauche l'architecture VME, à droite l'architecture µTCA.

3.3 Algorithme de reconstruction des données

3.3.1 Méthode du minimum d'approche

Le contrôle balistique en temps réel par l'utilisation de l'activité β^+ impose de mesurer et d'analyser le profil d'activité le long de l'axe du faisceau aussi vite que possible après le début du traitement. Cette exigence rend difficile l'utilisation de la reconstruction itérative conventionnelle utilisée en TEP puisque ce genre d'algorithme a besoin d'une statistique élevée et d'un temps de calcul assez long pour obtenir un résultat fiable [19].

Toutefois, dans le cadre de la protonthérapie, comme les photons d'annihilation sont produits dans l'enveloppe ou du moins au voisinage du faisceau incident, il est possible d'obtenir un *a priori* sur la position du vertex des photons d'annihilation à partir de la connaissance théorique de la position du faisceau.

En effet à partir de la position théorique du faisceau, on peut calculer les coordonnées du point d'annihilation en considérant que l'annihilation a lieu au point d'approche minimum entre la LOR reconstruite et l'axe du faisceau (figure 3.15). Les coordonnées du point d'annihilation M(x_m, y_m, z_m) peuvent s'écrire, avec les quantités définies sur la figure 3.15, comme :

$$x_m = x_1 - \frac{(x_2 - x_1)(x_1 - x_0) + (y_2 - y_1)(y_1 - y_0)}{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2}(x_2 - x_1)$$

$$y_m = y_1 - \frac{(x_2 - x_1)(x_1 - x_0) + (y_2 - y_1)(y_1 - y_0)}{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2}(y_2 - y_1)$$

$$z_m = z_1 - \frac{(x_2 - x_1)(x_1 - x_0) + (y_2 - y_1)(y_1 - y_0)}{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2}(z_2 - z_1)$$

Cette technique est appelée algorithme de l'approche minimale (MA). En raison de la granularité du détecteur, seules certaines valeurs de z_m sont reconstruites par l'algorithme MA. Les valeurs des coordonnées obtenues sont donc discrètes. Afin d'estimer le profil continu sous-jacent, une estimation non paramétrique est effectuée.

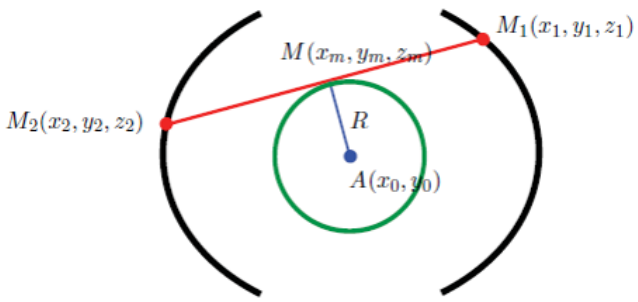


FIGURE 3.15 – Schéma de principe et notations utilisées pour le calcul des coordonnées du point d'annihilation par approche minimum.

3.3.2 Estimation du profil d'activité β^+ continu

Pour estimer le profil d'activité β^+ continu à partir du profil discret reconstruit par l'algorithme MA, on utilise une méthode non paramétrique basée sur des fonctions de densité de probabilité gaussienne. Cette méthode d'estimation par noyau (ou encore méthode de Parzen-Rosenblatt [20]) est décrite dans [21].

Le profil continu est donné par :

$$\widehat{f}_1(z) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\frac{1}{h_i}\mathrm{K}\left(\frac{z-z_i}{h_i}\right)$$

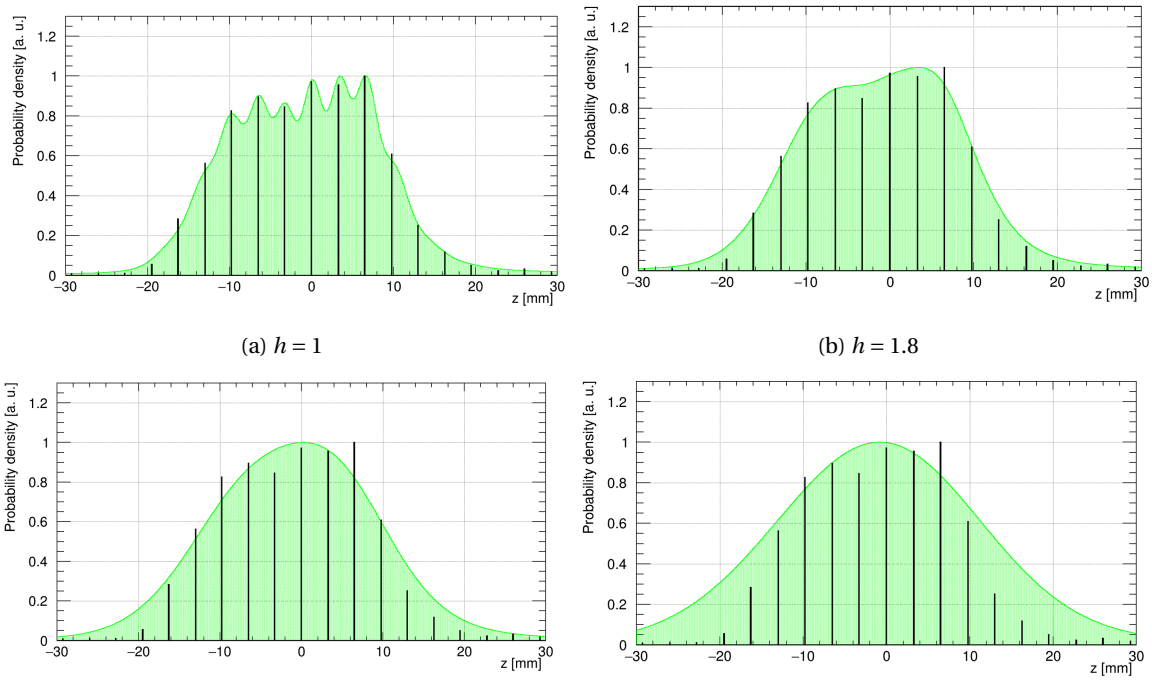
où n est la taille de l'échantillon, les z_i sont les valeurs de z reconstruites par l'algorithme MA, K est un noyau (kernel en anglais) donné par :

$$\mathrm{K}(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}}e^{-\frac{z^2}{2}}$$

et h_i est un paramètre de lissage de l'estimation autour de z_i. Concrètement l'utilisation de cette méthode nécessite deux ingrédients :

1. Le noyau K (dans notre cas une fonction de densité de probabilité gaussienne).
2. Le paramètre de lissage h.

Si le choix de la fonction noyau a peu d'impact sur la qualité de l'estimation (à condition que ce noyau soit lisse, comme avec un noyau gaussien), le paramètre de lissage a un impact très significatif sur les résultats. Pour illustrer cela, examinons visuellement, à partir des quatre graphiques de la figure 3.16, l'estimation obtenue à partir d'un même profil d'activité discret pour différentes valeurs du paramètre de lissage h. On peut constater qu'une valeur trop faible pour h produit des résultats sans intérêt, la densité étant non nulle seulement à proximité immédiate des valeurs discrètes, alors qu'une valeur trop élevée produit un lissage excessif avec perte des détails.



(a) $h = 1$ (b) $h = 1.8$

(c) $h = 3$ (d) $h = 5$

FIGURE 3.16 – Profils d'activité reconstruits avec l'algorithme MA (histogramme discret) et son estimation par noyau (courbe verte) pour différents paramètres de lissage h.

3.3.3 Validation de la méthode de reconstruction avec une source radioactive ponctuelle

Pour évaluer les capacités de l'algorithme MA à reconstruire la position d'annihilation β^+, deux expériences et une simulation Monte-Carlo ont été effectuées. Dans les deux cas, une source radioactive émettrice β^+est déplacée le long de l'axe du faisceau (z) et la position reconstruite des sources ponctuelles est comparée à la position vraie de la source.

Par simulation Monte-Carlo, les données produites nous ont permis de constater que l'erreur moyenne, définie comme la différence moyenne entre la position reconstruite et la position vraie, était au centre du champ de vue inférieure à 0,5 mm. Il faut noter que, dans le cadre de cette première simulation, la source β^+est placée dans l'air et ne tient donc pas compte des effets de diffusion qui se produisent dans le matériau entourant la source en situation réelle. Ce résultat montre donc que pour une source ponctuelle placée dans des conditions idéales, l'erreur sur la position reconstruite est très faible.

En parallèle de cette simulation, deux expériences différentes ont été réalisées : la première, effectuée à l'aide d'une source de ^{22}Na d'une activité de 14,4 kBq (figure 3.17) consistait à mesurer le profil d'activité β^+pour différentes positions de la source. Le balayage est effectué le long de l'axe z par pas de 5 mm autour du centre du champ de vue pour un total de huit positions. Un exemple de profil d'activité reconstruit pour une position donnée est illustré par la figure 3.18. La figure 3.19 montre la position reconstruite en fonction de la position vraie. Les positions sont définies par rapport à une position de référence car seules les positions relatives ont pu être mesurées avec une bonne précision. En effet, expérimentalement la mesure des positions de la source est effectuée à l'aide d'une règle dont la position absolue par rapport au DPGA n'était pas connue précisément. Les résultats présentés dans la figure 3.19 montrent une bonne corrélation entre les positions reconstruite et vraie. La position reconstruite est égale à la position vraie avec une précision inférieure au millimètre.

La seconde expérimentation a été réalisée à l'aide du faisceau de protons de 65 MeV de la ligne Medicyc. Elle a consisté à irradier une cible de PMMA constituée d'un ensemble de dix lamelles minces de PMMA placées perpendiculairement à l'axe du faisceau (figure 3.20). Ces lamelles de 3 mm d'épaisseur étaient séparées par une distance de 19,5 mm. Le centre de l'ensemble a été placé à (x, y) = (0, 0). Ce type de cible permet d'induire une distribution d'activité β^+fractionnée en plusieurs pics le long de l'axe du faisceau puisque l'activité induite dans l'air est très faible.

De la même manière que pour l'expérience précédente avec la source de ^{22}Na, la comparaison des positions connues et reconstruites permet d'évaluer la capacité de l'algorithme MA à reconstruire correctement la position z. Cependant, au lieu d'être ponctuelle la source possède dans le plan perpendiculaire au faisceau une extension de 2,53 x 3,82 cm² (FWHM) (figure 3.3). Le profil d'activité reconstruit est présenté sur la figure 3.21. Comme attendu, cette figure montre que le profil d'activité reconstruit est fractionné en plusieurs pics. Les positions reconstruites ont été obtenues à partir de la position du sommet des pics. En les comparant aux positions réelles (figure 3.22), on constate, comme dans le cas d'une source ponctuelle, une précision inférieure à 1 mm (là encore la position absolue de la cible n'est pas connue précisément et seules les positions relatives par rapport à la première position de la cible ont été considérées).

Ces résultats montrent que l'algorithme MA permet de reconstruire la position des sources ponctuelles le long de l'axe du faisceau avec une précision d'environ 1 mm.

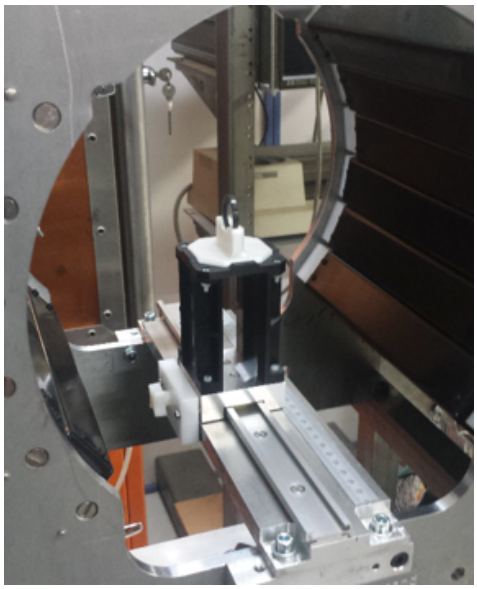


FIGURE 3.17 – Vue de la source ponctuelle de ^{22}Na positionnée dans le DPGA.

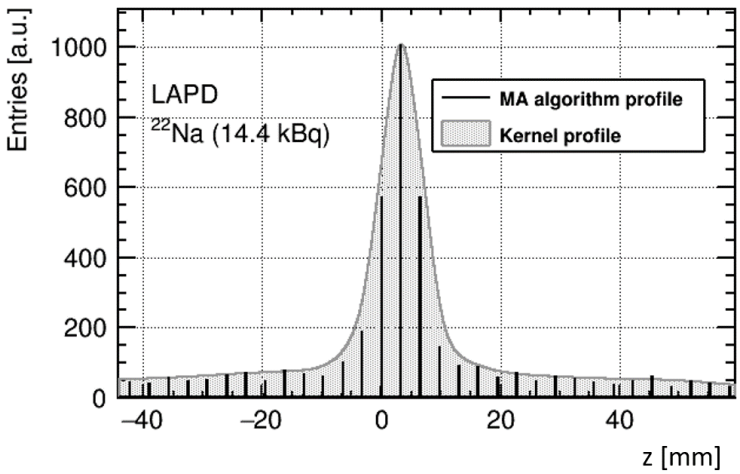


FIGURE 3.18 – Profil d'activité reconstruit avec l'algorithme MA (histogramme discret) et son estimation par noyau (courbe pleine) pour une source de ^{22}Na près du centre du champ de vue du DPGA.

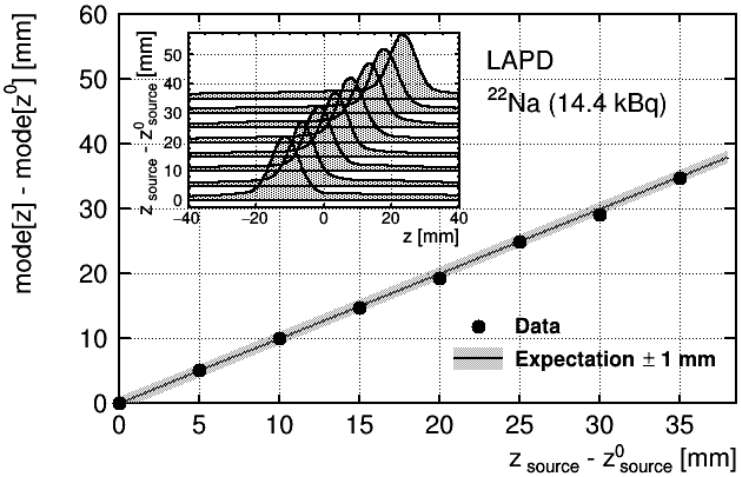
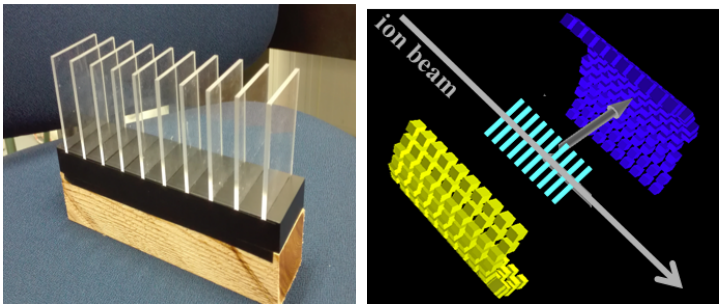


FIGURE 3.19 – Position reconstruite en fonction de la position réelle pour différentes positions de la source. Le balayage est effectué le long de l'axe z par pas de 5 mm autour du centre du champ de vue pour un total de huit positions. Les positions réelles et reconstruites sont relatives à la première position (désignée par l'exposant 0). Les valeurs attendues sont représentées par une ligne noire. Les différences entre les points de données et les valeurs théoriques sont une mesure de la précision de l'algorithme MA. Le graphique inséré en haut à gauche montre les profils reconstruits pour toutes les positions de sources.



(a) Vue de la cible.

(b) Schéma de positionnement de la cible.

FIGURE 3.20 – Cible constituée d'un ensemble de dix lamelles minces de PMMA placées perpendiculairement à l'axe du faisceau.

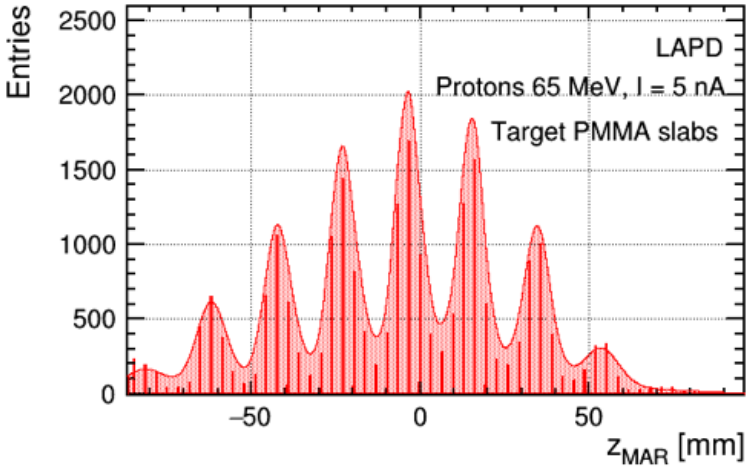


FIGURE 3.21 – Profil d'activité reconstruit obtenu après irradiation de la cible constituée d'un ensemble de lamelles minces de PMMA par le faisceau de protons Medicyc. Nous pouvons remarquer que compte tenu du champs de vue du DPGA, seules huit des dix lamelles sont visibles.

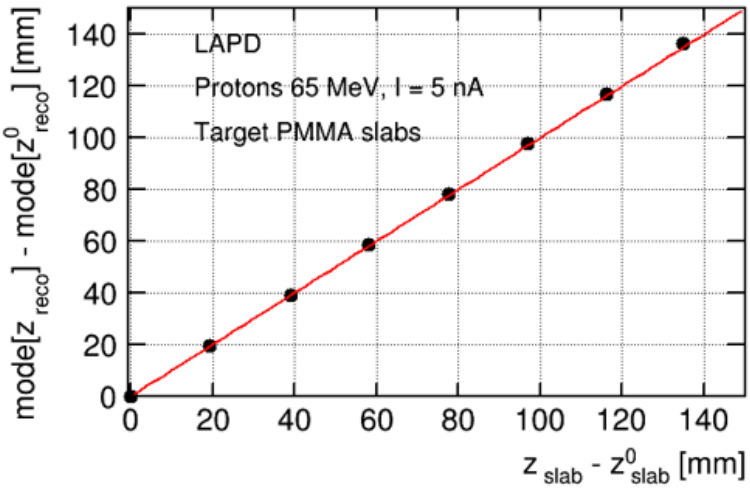


FIGURE 3.22 – Position reconstruite en fonction de la position réelle pour la cible de PMMA fractionnée en lamelles (voir texte). Les deux positions sont relatives à la première position (désignée par l'exposant 0). La valeur attendue est également indiquée par la ligne rouge. Les différences entre les points de données et les valeurs théoriques sont une mesure de la précision de l'algorithme MA.

3.4 Bilan

3.4.1 Bilan du système DPGA

Le système DPGA est un démonstrateur dédié au contrôle balistique d'un faisceau de hadrons en temps réel. Ses caractéristiques techniques ainsi que les premiers essais avec une source ponctuelle et un faisceau de protons ont été décrits. Le DPGA utilise des cristaux de LYSO couplés à des photomultiplicateurs pour détecter les photons de 511 keV provenant d'annihilations β^+. Des cartes électroniques ont été développées pour le système d'acquisition (DAQ) et de déclenchement (trigger). Pour la partie DAQ, une électronique à échantillonnage rapide de 5 GHz est utilisée. Pour la partie déclenchement, une carte électronique programmable mettant en œuvre des décisions de déclenchement spécifiques à la TEP *en ligne* est utilisée.

Les essais sur faisceau de proton de 65 MeV s'effectuent sur la ligne Medicyc à Nice au sein de l'Institut Méditerranéen de ProtonThérapie - IMPT.

La reconstruction du profil d'activité β^+s'effectue avec un algorithme appelé algorithme d'approche minimale (MA). Cet algorithme, couplé à une méthode non paramétrique, permet de reconstruire en ligne la position de sources ponctuelles le long de l'axe du faisceau avec une précision d'environ 1 mm. Ces résultats prometteurs semblent montrer qu'une alternative aux algorithmes de reconstruction itérative conventionnels utilisés en TEP est possible. La suite de ce travail s'attachera à évaluer les capacités du système DPGA sur faisceau dans de nouvelles configurations.

3.4.2 Bilan et perspectives pour le système d'acquisition du DPGA

Lorsqu'on compare les systèmes VME et µTCA (tableau 3.2), il est indéniable que le système µTCA possède de bien meilleures performances. Néanmoins la µTCA nécessite un investissement financier deux fois plus élevé ainsi qu'un long et complexe développement du micrologiciel associé. De nombreux tests sont nécessaires afin de stabiliser le taux d'acquisition et de s'assurer de l'intégrité des données.

Dans le cadre du DPGA, ce taux d'acquisition a été stabilisé à un premier palier de 2 kHz. Toutefois nos tests ont montré que la µTCA est capable de proposer dans nos conditions d'expérimentations un taux d'acquisition crête de 10 kHz, de façon très ponctuelle. En effet l'architecture µTCA permet de lire uniquement les voies à l'origine d'un déclenchement laissant les autres voies libres, réduisant le volume de données à traiter pour un événement. Par la suite, de futurs développements devraient permettre de se rapprocher du taux d'acquisition théorique de 20 kHz.

En réalité, le taux d'acquisition théorique de la µTCA, 20 kHz, est limité par le temps de lecture et de numérisation incompressible de l'ensemble DRS4 et ADC. Si cela s'avérait nécessaire, il serait possible de remplacer l'ensemble par des ADC plus rapides [22] et de nombreuses optimisations peuvent encore être effectuées, comme réduire le nombre d'échantillons [1] par exemple.

TABLEAU 3.2 – Comparaison des caractéristique des systèmes VME et µTCA.

	VME	µTCA
Bande passante	40 Mo.s^{-1} / carte ASM 480 Mo.s^{-1} / 12 cartes ASM	20 Gb.s^{-1}
Taux d'acquisition théorique : 1 Carte ASM 12 Cartes ASM	 1 kHz 83 Hz	 5 kHz 5 kHz
Mode de lecture	Série (toutes les cartes)	Parallèle (par mezzanine)
Taux d'acquisition avec un déclenchement sur deux mezzanines en coïncidence temporelle	83 Hz	Au moins 20 kHz
Temps de transmission (ASM vers AMC40)	1 ms / Carte	50 µs / mezzanine
Ordre de prix (€)	8k (4k chassis + 4k CPU)	14k (4 k chassis + 10 k par AMC40)
PC d'acquisition	PC de bureau 400 €	PC disposant de plusieurs ports fibres 4000 € (2018)
Protocole d'échange DAQ - PC	TCP/IP	UDP

Bibliographie

[1] B. Joly, Optimisation de la résolution temporelle en Tomographie par Emission de Positons dédiée au contrôle de dose en hadronthérapie., phdthesis, Université Clermont Auvergne (Feb. 2010).
URL https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00505129 76, 98, 195

[2] L. Lestand, Etude de la mesure en ligne de l'activité beta+ induite lors des traitements d'hadronthérapie, en vue de leur contrôle balistique, phdthesis, Université Clermont Auvergne (Sep. 2012).
URL https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00785229 76

[3] A. Rozes, Construction et premières caractérisations d'un détecteur dédié à la mesure de l'activité beta + induite lors des traitements d'hadronthérapie, en vue de leur contrôle balistique, phdthesis, Université Clermont Auvergne (Sep. 2016).
URL https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01477171 ix, 76, 77, 87, 88

[4] Institut Méditerranéen de Protonthérapie.
URL https://www.protontherapie.fr/ 10, 18, 76

[5] The MEDICYC programme. - PubMed - NCBI.
URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3022851 76

[6] F. Demard, P. Mandrillon, DANS L'OEIL DU CYCLOTRON - Quand la haute technologie défie le cancer.
URL http://www.editions-harmattan.fr/index.asp?navig=catalogue&obj=livre&no=50906&razSqlClone=1 76

[7] A. Courdi, J. P. Caujolle, J. D. Grange, L. Diallo-Rosier, J. Sahel, F. Bacin, C. Zur, P. Gastaud, N. Iborra-Brassart, J. Hérault, P. Chauvel, Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 45 (1) (1999) 5–11 (Aug. 1999). doi:10.1016/s0360-3016(99)00147-9. 76

[8] J.-P. Caujolle, H. Mammar, E. Chamorey, F. Pinon, J. Herault, P. Gastaud, Proton beam radiotherapy for uveal melanomas at nice teaching hospital : 16 years' experience, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 78 (1) (2010) 98–103 (Sep. 2010). doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1688. 76

[9] J. Thariat, J.-D. Grange, C. Mosci, L. Rosier, C. Maschi, F. Lanza, A. M. Nguyen, F. Jaspart, F. Bacin, N. Bonnin, D. Gaucher, W. Sauerwein, G. Angellier, J. Hérault, J.-P. Caujolle, Visual Outcomes of Parapapillary Uveal Melanomas Following Proton Beam Therapy, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 95 (1) (2016) 328–335 (May 2016). doi:10.1016/j.ijrobp.2015.12.011. 76

[10] W. Kleeven, IBA Proton Therapy Systems 55. 78

[11] France Hadron - Accueil.
URL https://www.france-hadron.fr/fr/ 78

[12] PreLude™ 420 crystal Cerium doped Lutetium | Products | Saint-Gobain Crystals.
URL https://www.crystals.saint-gobain.com/products/prelude-420-LYSO 81, 144

[13] Photomultiplier tube R1450 | Hamamatsu Photonics.
URL https://www.hamamatsu.com/jp/en/product/type/R1450/index.html 81

[14] DRS Chip Home Page.
URL https://www.psi.ch/fr/drs 84

[15] F. Cei, Status and perspectives of the MEG experiment, EPJ Web of Conferences 118 (2016) 01004 (2016). doi:10.1051/epjconf/201611801004.
URL https://www.epj-conferences.org/articles/epjconf/abs/2016/13/epjconf_fccp2016_01004/epjconf_fccp2016_01004.html 84

[16] I. Antcheva, M. Ballintijn, B. Bellenot, M. Biskup, R. Brun, N. Buncic, P. Canal, D. Casadei, O. Couet, V. Fine, L. Franco, G. Ganis, A. Gheata, D. G. Maline, M. Goto, J. Iwaszkiewicz, A. Kreshuk, D. M. Segura, R. Maunder, L. Moneta, A. Naumann, E. Offermann, V. Onuchin, S. Panacek, F. Rademakers, P. Russo, M. Tadel, ROOT — A C++ framework for petabyte data storage, statistical analysis and visualization, Computer Physics Communications 180 (12) (2009) 2499–2512 (Dec. 2009). doi:10.1016/j.cpc.2009.08.005.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010465509002550 90

[17] The Go Programming Language.
URL https://golang.org/ 90

[18] V. A. Pedroni, Circuit Design with VHDL, MIT Press, 2004, google-Books-ID : b5NEgENaEn4C (2004). 90

[19] M. Moreau, Introduction à l'imagerie par Tomographie d'Émission de Positons : définitions, approches de reconstruction et initiation aux isotopes complexes. (2019).
URL https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01660503 viii, 51, 52, 53, 54, 92, 205

[20] E. Parzen, On Estimation of a Probability Density Function and Mode, The Annals of Mathematical Statistics 33 (3) (1962) 1065–1076 (Sep. 1962). doi:10.1214/aoms/1177704472.
URL https://projecteuclid.org/euclid.aoms/1177704472 92

[21] K. S. Cranmer, Kernel Estimation in High-Energy Physics, Computer Physics Communications 136 (3) (2001) 198–207, arXiv : hep-ex/0011057 (May 2001). doi:10.1016/S0010-4655(00)00243-5.
URL http://arxiv.org/abs/hep-ex/0011057 92

[22] G. Puech, Conception d'un ADC de résolution 8 bits basse consommation et 2 GHz de fréquence d'échantillonnage en technologie CMOS 180 nm, phdthesis, Université Clermont Auvergne (Dec. 2017).
URL https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01844086/document 98

Deuxième partie

Simulation

Dans la première partie, les différents défis à relever pour le contrôle balistique en hadronthérapie ont été identifiés. Puis les différentes solutions techniques qui peuvent être mises en place ont été présentées. Certaines de ces solutions ont abouti à la construction et au développement du Détecteur Pixelisé de Grande Acceptance, le DPGA. Après une explication détaillée des paramètres nécessaires à la simulation, cette deuxième partie s'attachera à étudier les performances de ce détecteur dans diverses conditions d'irradiation.

Chapitre 4

Simulation Monte-Carlo avec Geant4

Préambule

Ce chapitre décrit les outils informatiques utilisés pour la simulation du DPGA et de la physique associée. Les motivations de la simulation Monte-Carlo sont d'abord exposées. Ensuite l'environnement de simulation Geant4 est introduit, en se concentrant sur le concept du tracking. Puis, les propriétés de Geant4 sont décrites ainsi que les étapes nécessaires pour développer une simulation d'un système de détection. Enfin, nous nous intéresserons à la physique implémentée dans Geant4 et aux modèles les plus pertinents dans le cadre de la protonthérapie.

Sommaire

4.1 Motivations **108**
4.2 Simulation Monte-Carlo des interactions particule-matière **108**
4.2.1 Contexte historique 108
4.2.2 Principe du transport des particules par méthode Monte-Carlo 108
4.2.3 Classification des codes Monte-Carlo 110
4.3 Geant4 . . . . . **111**
4.3.1 Introduction 111
4.3.2 Architecture globale 111
4.3.3 Géométrie 113
4.3.4 Particules 114
4.3.5 Implémentation d'un faisceau de particule primaire 115
4.3.6 Processus physiques et « PhysicsList » 115
4.3.7 Analyse 115
4.3.8 La fonction Main() 115
4.4 Physique implémentée dans Geant4 . . . . . **116**
4.4.1 Physics list électromagnétique 116
4.4.2 Physique hadronique : Modèles théoriques 117
4.4.3 Physique hadronique : Modèles (semi-) empiriques 120
4.4.4 Processus de désintégration radioactive 121
4.4.5 Processus photoleptonique 121
4.4.6 Listes de physique pré-compilées 121
4.4.7 Bilan 122
4.5 Conclusion **122**

4.1 Motivations

Lorsqu'on conçoit puis exploite un instrument de détection de particules ionisantes, il est intéressant de pouvoir s'appuyer sur un outil devenu incontournable : la simulation Monte-Carlo. En effet, par la modélisation de phénomènes naturels nous pouvons anticiper le comportement du dispositif, estimer ses performances et éventuellement l'optimiser bien avant sa construction, ce qui permet de réduire le coût de réalisation. Lorsque le détecteur est construit et produit des données, la simulation peut également aider à comprendre certains effets expérimentaux.

4.2 Simulation Monte-Carlo des interactions particule-matière

4.2.1 Contexte historique

Le terme « Monte-Carlo » (MC) a été introduit durant la seconde guerre mondiale par Stanislaw Ulam, Nicholas Metropolis et Von Neumann en tant que nom de code pour dissimuler des travaux confidentiels sur l'élaboration d'une bombe atomique à Los Alamo (USA). Ces travaux, dans le projet Manhattan, impliquaient une collaboration entre mathématiciens et physiciens pour étudier la diffusion des neutrons dans les matériaux fissibles. Ce fut la première application de la technique Monte-Carlo au transport des particules. Les générateurs de nombres aléatoires utilisés pour reproduire la nature stochastique des interactions sont très similaires aux jeux de hasard pratiqués à Monte-Carlo, d'où le choix de ce nom.

Toutefois la méthode a beaucoup évolué et s'est étendue à des domaines aussi variés que la météorologie, la finance, l'astrophysique ou les diverses branches de la physique fondamentale des interactions rayonnement-matière. Bien qu'initialement inventée en 1947 par Metropolis, et publiée pour la première fois en 1949 dans un article coécrit avec Ulam, ce n'est qu'en 1963 que Zerby [1] publia un article sur l'utilité de la méthode MC pour simuler le transport des particules en physique médicale et en présenta les premières applications à travers l'étude de la réponse d'un compteur à scintillation. Actuellement, la méthode MC est reconnue pour être la plus efficace pour estimer les distributions spatiales des particules et des dépôts d'énergie. Dans le milieu médical, elle est utilisée dans la totalité des disciplines du diagnostic et de la thérapie par rayonnement, mais également pour la radioprotection des patients [2].

4.2.2 Principe du transport des particules par méthode Monte-Carlo

4.2.2.1 Principe général

D'une manière générale, les méthodes Monte-Carlo utilisent des nombres aléatoires pour simuler des phénomènes comportant une ou plusieurs variables aléatoires.

On considère une simulation Monte-Carlo élémentaire, visant à évaluer l'espérance (et la variance) d'une variable aléatoire en générant un grand nombre d'échantillons qui suivent la même loi de probabilité que la variable aléatoire.

Soit X une variable aléatoire continue (appelée aussi variable à densité), qui peut prendre toute valeur réelle dans l'intervalle $[a,b]$. On définit une fonction $p(x)$ appelée densité de probabilité de la variable aléatoire, telle que la probabilité d'obtenir une valeur dans l'intervalle $[x_1,x_2]$ soit :

$$\mathrm{P}(x_1 \leq x \leq x_2) = \int_{x_1}^{x_2} p(x)dx$$

La densité de probabilité doit vérifier la condition suivante, appelée condition de normalisation :

$$\int_a^b p(x)dx = 1$$

On introduit aussi la fonction de répartition $\mathrm{F}(x)$ qui donne la probabilité d'obtenir une valeur inférieure ou égale à x :

$$\mathrm{F}(x) = \int_a^x p(x')dx'$$

De manière générale, une distribution continue de densité de probabilité pour la variable aléatoire X peut être générée en égalant sa fonction de répartition à un nombre u, où u est une valeur d'une variable aléatoire de densité uniforme sur l'intervalle [0,1], puis en inversant cette relation. Une valeur de x s'obtient donc selon :

$$x = \mathrm{F}^{-1}(u)$$

La probabilité d'obtenir x compris entre x_1 et x_2 est bien celle recherchée :

$$\begin{aligned}
\mathrm{P}(x_1 \leq x \leq x_2) &= \mathrm{P}(x_1 \leq \mathrm{F}^{-1}(u) \leq x_2) \\
&= \mathrm{P}(\mathrm{F}(x_1) \leq u \leq \mathrm{F}(x_2)) \\
&= \mathrm{F}(x_2) - \mathrm{F}(x_1) \\
&= \int_{x_1}^{x_2} p(x)dx
\end{aligned}$$

Ainsi lorsque la fonction de répartition est inversible analytiquement, on peut générer des nombres aléatoires selon une loi quelconque à partir d'une loi uniforme sur l'intervalle [0,1].

Néanmoins comme la méthode d'inversion nécessite qu'il soit possible d'inverser la fonction de répartition, cette méthode est en réalité limitée à quelques lois élémentaires. Lorsque ce n'est pas le cas on peut utiliser d'autres méthodes plus complexes.

4.2.2.2 Illustration dans le cas de la propagation d'un photon

Le principe du transport peut se schématiser en trois étapes simples. Pour illustrer ces trois étapes nous allons suivre le transport d'un photon dans un matériau homogène :

1. La première étape consiste à calculer le libre parcours moyen ($\overline{\lambda}$) par la formule :

$$\overline{\lambda} = \frac{\mathrm{A}}{\rho \mathrm{N_A} \sigma_{tot}}$$

   où σ_{tot} est la section efficace totale d'interaction, $\mathrm{N_A}$ le nombre d'Avogadro, A le numéro atomique du matériau et ρ la masse volumique du matériau. La section efficace totale est calculée à une énergie incidente donnée comme la somme des sections efficaces de chaque processus auquel la particule est sensible (par exemple l'effet photoélectrique, l'effet Compton, la diffusion Rayleigh et la création de paires pour le photon). La longueur d'interaction du photon considéré, x_i , est tiré aléatoirement suivant une loi exponentielle $\frac{1}{\lambda}e^{-x/\lambda}$. x_i est ainsi obtenu par tirage d'un nombre aléatoire u uniformément réparti dans l'intervalle]0,1] et par l'application de la relation $x_i = -\lambda \log(u)$. Puis on compare la valeur de la longueur d'interaction tirée aléatoirement x_i avec l'épaisseur du matériau t :

   — Si $x_i < t$, le photon interagit.

   — Si $x_i > t$ le photon n'interagit pas.

2. La deuxième étape consiste à déterminer quel processus se produit effectivement au cours de l'interaction, parmi l'effet photoélectrique (P), la diffusion Compton (C), la diffusion Rayleigh (R) et la création de paires (G) :

   — On calcule la section efficace totale pour une énergie donnée à partir de la valeur de chaque section efficace : $\sigma_{tot} = \sigma_p + \sigma_c + \sigma_\mathrm{R} + \sigma_\mathrm{G}$.

— Puis on tire aléatoirement et uniformément une valeur entre 0 et 1 que l'on compare aux différentes contributions $\frac{\sigma_p}{\sigma_{tot}}$, $\frac{(\sigma_p+\sigma_c)}{\sigma_{tot}}$, $\frac{(\sigma_p+\sigma_c+\sigma_R)}{\sigma_{tot}}$ et 1, pour déterminer quel processus se produit parmi les quatre.

3. Enfin au cours de la troisième étape, on détermine l'état final du processus, par exemple l'angle de diffusion du photon incident (déterminé à partir de la section efficace différentielle angulaire) et l'énergie d'émission de l'électron éjecté dans le cas du processus Compton.

Selon l'application, les algorithmes des codes de simulation utilisent différentes méthodes d'échantillonnage (directe, de rejet...) [3]. Cependant, à cause du nombre important de phénomènes physiques intervenant, l'application de la méthode Monte-Carlo nécessite de disposer d'une grande population de nombres aléatoires pour simuler l'histoire de chaque particule depuis sa création jusqu'à sa disparition dans le milieu. La méthode Monte-Carlo repose donc sur les probabilités et dépend ainsi fortement de la qualité du tirage aléatoire. Ainsi on va chercher à maximiser le nombre de tirages informatiquement. Il est important de noter que les nombres aléatoires sont obtenus à partir de générateurs de nombres pseudo-aléatoires. Le terme pseudo insiste sur le fait qu'il est impossible de générer informatiquement une séquence de nombres de façon totalement aléatoire. C'est pourquoi il existe de nombreux générateurs différents, ainsi que des tests standardisés permettant d'estimer la fiabilité et la rapidité de ces générateurs [4]. Le générateur utilisé par défaut dans nos simulations est le Mersenne Twister. Il possède une grande période (2^{19937}-1), et reste plus rapide que la plupart des autres générateurs [5].

4.2.3 Classification des codes Monte-Carlo

La plupart des codes de suivi de particules à l'échelle macroscopique ne simulent pas explicitement toutes les interactions et adoptent un compromis entre le temps de calcul et la précision. Pour cela Berger introduit, en 1963, la technique « d'histoire condensée ». Cette technique consiste à regrouper les interactions individuelles en étapes globales au cours desquelles énergie, direction et déplacement sont échantillonnées à partir de distributions appropriées.

Pour implémenter l'histoire condensée, il existe deux possibilités conduisant à deux classe de codes :

1. Classe I, qui contient tous les algorithmes qui regroupent toutes les interactions. La production de particules secondaires est prise en compte globalement après chaque étape par une distribution de la perte d'énergie de la particule primaire. MCNP(X) [6, 7], ITS [8] et ETRAN [9] utilisent cette approche.
2. Classe II ou encore appelée classe « mixte » : associe méthode condensée et méthode détaillée. Ainsi les évènements engendrant une perte d'énergie et/ou déflexion angulaire inférieures à des valeurs seuils préétablies (qualifiés d'évènements faibles) sont traités par méthode condensée, tandis que les collisions fortes, dites « catastrophiques », de par la perte d'énergie et/ou la déflexion angulaire élevées qu'ils produisent, sont simulées par la méthode détaillée [2]. Parmi les codes de cette catégorie, on distingue les codes FLUKA [10], GEANT4 [11] et PENELOPE [12].

Toutefois si à l'origine ces deux classes de codes étaient destinées à simuler rapidement la trajectoire des électrons, ils se révèlent très imprécis pour suivre des particules de faible énergie incidente. En effet, seule une simulation pas-à-pas peut assurer une précision à petite échelle (typiquement inférieure au micromètre) et à faible énergie (jusqu'à quelques eV). Cette précision est un prérequis indispensable pour simuler fidèlement les interactions physiques des applications à l'échelle microscopique. Parmi les principaux domaines d'applications, nous pouvons citer la radiobiologie, la micro- et la nano-dosimétrie.

Dans la catégorie des codes de simulation en mode pas-à-pas, capable de suivre des particules incidente d'une centaine de keV à quelques eV, on peut citer : Geant4-DNA [13], une version spécifique de Geant4.

Geant4-DNA a pour objectif de développer la première plate-forme ouverte librement accessible à tous les utilisateurs pour la simulation des dommages biologiques précoces induits par les radiations ionisantes. Il est développée pour simuler les interactions électromagnétiques des électrons, des protons, des atomes d'hydrogène et des particules alpha (incluant leurs états de charge) dans l'eau liquide, le principal constituant du milieu biologique.

4.3 Geant4

4.3.1 Introduction

Geant4, acronyme de GEometry ANd Tracking, est une plateforme logicielle pour la simulation du passage de particules à travers la matière par la méthode de Monte-Carlo qui utilise la programmation « orientée-objet » (C++)[11].

Geant4 a été conçu et construit comme une véritable « boîte à outils » pour permettre son adaptation facile et une utilisation optimale dans différents domaines d'application comme la physique des hautes énergies, la médecine, la physique des accélérateurs, l'astrophysique ou encore la radiobiologie.

Geant4 permet à l'utilisateur de créer un modèle géométrique avec un grand nombre de volumes élémentaires et de matériaux différents. Il permet également de définir des volumes sensibles qui enregistrent des informations simulant les réponses du détecteur. Il offre également la possibilité de sélectionner l'ensemble des particules d'intérêt et les processus physiques qui régissent leurs interactions. L'utilisateur peut également interagir avec la boîte à outils par le biais d'un choix d'interfaces. De plus l'utilisateur, peut également visualiser la géométrie et les trajectoires des particules avec une variété de systèmes graphiques [14].

Geant4 est organisé en classes et chacune d'entre elles traite d'aspects particuliers de la simulation (par exemple une classe pour la géométrie, une classe pour les particules, une classe pour la gestion des observables à enregistrer...). Techniquement pour implémenter une simulation, l'utilisateur développe ses propres classes qui héritent de celles de GEANT4.

Enfin, à la différence d'autres codes comme FLUKA [10] ou encore MCNPX [15], le code source de GEANT4 est accessible à la communauté. Cet aspect est intéressant car il offre la possibilité à tout utilisateur d'accéder à la structure interne du code et ainsi de pouvoir la modifier et l'aménager selon sa convenance.

4.3.2 Architecture globale

Geant4 propose de nombreuses classes C++ que l'utilisateur appelle dans sa propre application. Les classes sont organisées en 17 catégories comme représenté sur le schéma 4.1.

Les catégories situées en bas du diagramme sont utilisées virtuellement par toutes les catégories supérieures et constituent la base de la boite à outil. La catégorie « Global » fournit le système d'unités, de constantes, de générateurs de nombres aléatoires et de types de base utilisés dans le code. Les catégories « *materials* », « *particles* », « *graphical representations* » et « *geometry* » incluent des classes pour la modélisation de la géométrie. « *Intercoms* » permet d'interagir avec Geant4 par le biais de l'interface utilisateur, comme par exemple avec la fonctionnalité de visualisation. Au-dessus de ces six classes se trouvent des catégories qui gèrent le suivi des particules et des processus qu'elles doivent suivre. Dans GEANT4 la trajectoire d'une particule et les informations associées sont accessibles par les classes « Track » et « Step ».

— **La trajectoire (Track) :** la trajectoire est le suivi complet d'une particule depuis sa création jusqu'à sa disparition. La classe G4Track conserve ainsi les informations de la particule (énergie, impulsion, position, temps, . . .), tout en contenant également les informations statiques (masse, charge, ...). Après l'application de chacun des processus. La trajectoire est mise à jour.

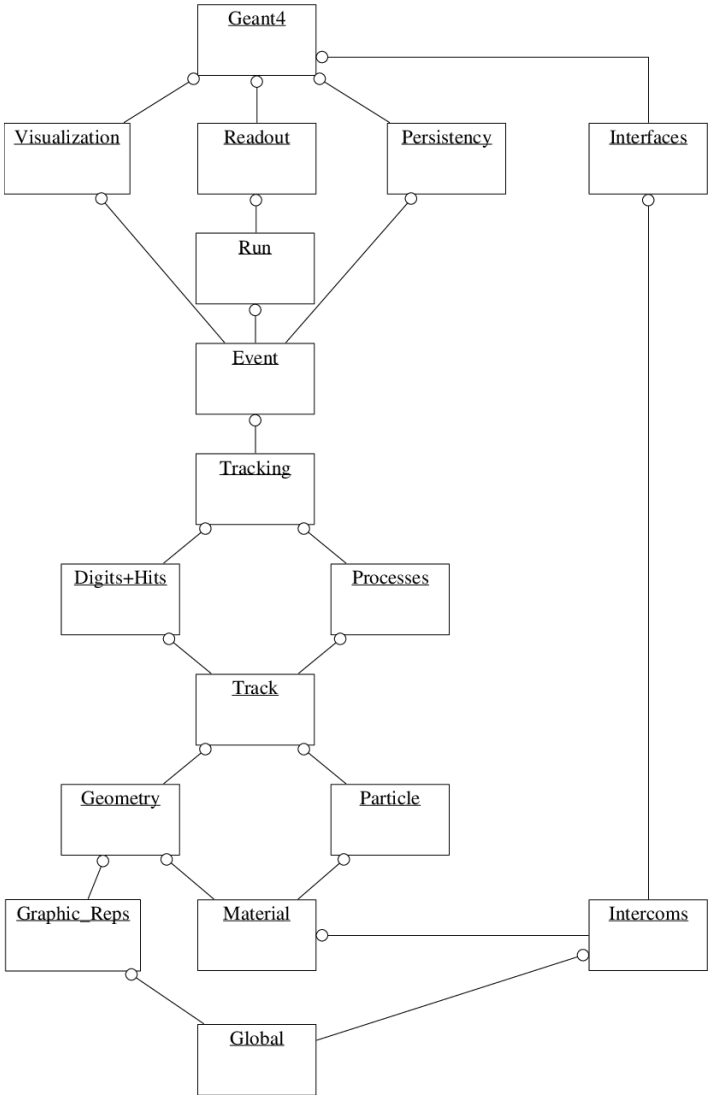


FIGURE 4.1 – Catégorie de classes de Geant4

FIGURE 4.2 – Track

— **Le pas (Step) :** il représente la trajectoire d'une particule entre deux interactions discrètes (photoélectrique, Compton, ...). La classe G4Step stocke les informations transitoires du pas. Le Step est défini par deux points, PreStepPoint et PostStepPoint. Le Step contient les informations entre deux positions d'une particule telles que l'énergie, les changements de trajectoires et le temps de vol de la particule durant le pas (voir figures 4.3 et 4.2).

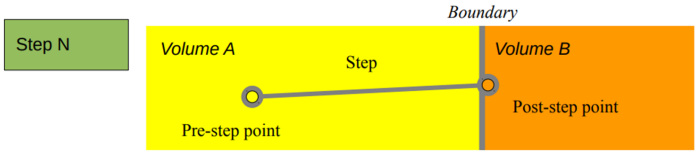


FIGURE 4.3 – Step

« *Processes* » est la catégorie de classes qui contient les modèles d'interactions physiques implémentés et « *Digits+Hits* » gère les paramètres du ou des volume(s) sensible(s) défini(s) par l'utilisateur et les observables à enregistrer.

Ainsi une simulation GEANT4 suit donc étape par étape (« Step ») la trajectoire (« Track ») d'un projectile. Au début de chaque « Step », chaque processus physique susceptible de se produire propose une distance de prochaine interaction. Le processus proposant le plus petit parcours est retenu. Cela prend aussi en compte les changements de milieu et un éventuel pas maximum imposé par l'utilisateur. Une fois le processus choisi, le ou les modèles le décrivant sont appliqués et modifient l'état de la particule le long du « Step » pour les processus continus ou à la fin du « Step » pour les processus discrets. Les éventuelles particules secondaires créées suivront la même procédure. Une fois que la particule a une énergie cinétique nulle, les processus au repos comme la décroissance radioactive sont activés. Lorsque toutes les particules sont au repos et dans un état stable ou qu'elles sont sorties du volume délimité par l'utilisateur, la simulation s'arrête.

Au-dessus de Step et de Track se trouve l'échelle principale de Geant4, l'Event ou encore événement. Un événement au sens de Geant4 est donc l'ensemble des steps et des tracks d'une seule particule primaire. Les informations qui peuvent être stockées sont :

— La liste des particules
— La liste des trajectoires des particules
— La liste des interactions, appelées dans Geant4 : « hits »

L'échelle la plus globale est le Run qui est constitué d'un ensemble d'events pour une simulation. Le Run commence à partir de la génération du faisceau primaire et se termine lorsque toutes les données et histogrammes sont stockés. Au cours d'un même Run, la géométrie, les volumes sensibles et les processus physiques restent inchangés. Un Run est représenté par un objet G4Run et il commence par une méthode de la classe G4RunManager appelée BeamOn(). La classe G4RunManager contient aussi la méthode Initialize(), qui gère la construction de la géométrie du détecteur, la construction des particules et des processus physiques et le calcul des tableaux de sections efficace. Cette méthode est donc obligatoire avant de lancer la simulation.

Un résumé des différentes couches de Geant4 est représenté sur la figure 4.4.

Enfin, les catégories « Visualization », « Persistency » et « Interfaces » relient GEANT4 à des programmes externes.

4.3.3 Géométrie

La catégorie géométrie permet de décrire des structures géométriques complexes. La définition de la géométrie, également appelée construction du détecteur, impose de définir non seulement des volumes géométriques, mais également leurs matériaux, leurs positions et leurs relations logiques les uns avec les autres, en cas d'imbrications.

Les premières choses à définir dans la classe DetectorConstruction sont les matériaux et les éléments impliqués dans la simulation. Pour construire les matériaux, il existe trois classes principales :

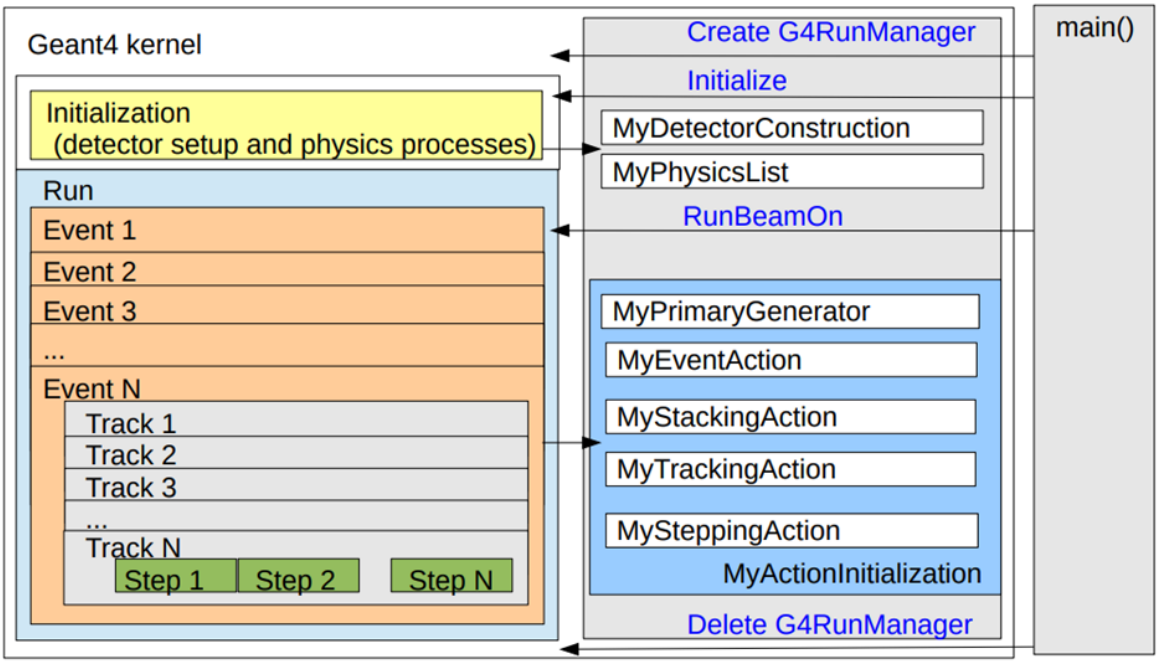


FIGURE 4.4 – Applications utilisateur et kernel de GEANT4

— G4Isotope qui décrit les propriétés des atomes. L'objet contient un nom, un numéro atomique, un nombre de nucléons, une masse par mole.

— G4Element qui décrit les propriétés des éléments, notamment la composition isotopique. Par exemple, l'oxygène naturel est constitué des isotopes ^{16}O, ^{17}O et ^{18}O. Cette classe est similaire à la classe G4Isotopes.

— G4Material qui décrit les propriétés macroscopiques de la matière : densité, état, des grandeurs macroscopiques comme la longueur de radiation...

Certains matériaux sont inclus dans la base de données interne Geant4, qui est dérivée de la base de donnée du NIST (National Institute of Standards and Technology). Ils peuvent être utilisés par défaut [16]. De cette façon, l'abondance naturelle de divers isotopes et les propriétés des matériaux sont automatiquement mises en œuvre. Après le choix des matériaux, l'utilisateur doit définir les objets géométriques et leur position. Geant4 utilise le concept de *volume solide* pour gérer la forme, le concept de *volume logique* pour indiquer les matériaux utilisés, et le concept de *volume physique* pour gérer le positionnement spatial, l'orientation et les relations logiques des éléments géométriques. Cette classe est une des classes obligatoires que l'utilisateur doit implémenter.

4.3.4 Particules

Geant4 fournit différents types de particules qui peuvent être utilisés dans les simulations. Chaque particule est représentée par sa propre classe qui est dérivée de G4ParticleDefinition. Les particules sont organisées en six grandes catégories :

1. Lepton
2. Méson
3. Baryon
4. Boson
5. « Short-lived » qui au sens de Geant4 sont les particules avec une durée de vie inférieure à 10^{-12} s
6. Ion

La classe G4ParticleDéfinition possède des propriétés qui caractérisent les particules individuelles, telles que le nom, la masse, la charge, le spin, etc. Par exemple, les protons sont représentés par la classe G4Proton et on peut accéder à la particule par la méthode : G4Proton : : ProtonDefinition().

La classe G4Ions représente tous les noyaux lourds. Plus d'une centaine de types de particules sont fournis par défaut pour être utilisés dans divers processus physiques [17].

4.3.5 Implémentation d'un faisceau de particule primaire

Une classe obligatoire à implémenter est G4VUserPrimaryGeneratorAction, qui gère la façon dont les particules primaires sont générées. L'utilisateur doit utiliser trois méthodes pour sélectionner la position, la quantité de mouvement et l'énergie cinétique des particules primaires :

— SetParticlePosition(x, y, z) : définit la position à laquelle les particules primaires sont générées.

— SetParticleMomentumDirection(x, y, z) : permet de définir la direction initiale des particules primaires.

— SetParticleEnergy(aKineticEnergy) : définit l'énergie cinétique initiale des particules primaires.

Après l'implémentation de ces trois méthodes, l'utilisateur doit invoquer la méthode GeneratePrimaryVertex(anEvent) pour générer les particules primaires [17].

4.3.6 Processus physiques et « PhysicsList »

Geant4 inclut une grande variété de modèles physiques qui couvrent la physique des photons, électrons, muons, hadrons et ions pour des énergies allant de quelques eV à plusieurs PeV. Les processus physiques décrivent comment les particules interagissent avec un matériau. Ils sont regroupés en cinq catégories suivant les mots clés (la terminologie sera conservée) : *electromagnetic*, *hadronic*, *decay*, *optical* et *phonon*.

C'est à l'utilisateur de choisir les processus physiques pour les applications qui l'intéressent et de les implémenter dans une classe appelée PhysicsList. La physique de Geant4 sera expliquée en détail dans la section suivante. Toutefois, devant le nombre important de processus physiques à maitriser, et dans un souci d'accessibilité, la communauté Geant4 a mis à disposition des « paquets » de processus adaptés à chaque application (calorimétrie en physique des hautes énergies, dosimétries à basse énergie ...). Pour une même application, plusieurs « paquets » encore appelés « *physics list* » peuvent exister puisque, pour un même problème physique, différents modèles peuvent coexister. De plus, pour accélérer le temps de calcul, un même modèle peut être implémenté avec différents niveaux de précision.

4.3.7 Analyse

GEANT4 inclut le paquet g4tools qui fournit le code pour écrire et lire des histogrammes ou des données dans plusieurs formats : ROOT ou CSV [1] par exemple. La classe permettant d'interagir avec ce paquet est nommée AnalysisManager.

4.3.8 La fonction Main()

La fonction main() en langage C++ est le point d'accès du programme. Dans la fonction, une instance de la classe G4RunManager doit être créée. Dans le RunManager, il est obligatoire de donner toutes les informations nécessaires pour construire et exécuter la simulation :

1. DetectorConstruction
2. PrimaryGeneratorAction

1. CSV signifie "valeurs séparées par des virgules" et ROOT correspond à un format binaire optimisé.

3. PhysicsList
4. SteppingAction
5. AnalysisMananger

Les trois premières classes sont obligatoires, tandis que les autres classes sont liées à l'analyse des données et sont appelées classes d'action utilisateur. La simulation commence par la méthode BeamOn(N), où N est le nombre d'événements, c'est-à-dire le nombre de particules primaires qui vont être simulées. Lorsque l'exécution se finit, les objets G4RunManager sont supprimés, les histogrammes sont sauvegardés et la simulation se termine.

4.4 Physique implémentée dans Geant4

4.4.1 Physics list électromagnétique

L'ensemble des processus et modèles physiques électromagnétiques (EM) standard comprend des modèles de simulation de l'ionisation, du Bremsstrahlung, de la création de paire et d'autres interactions électromagnétiques pour des énergies allant de 1 keV à 10 PeV. Le package EM basse énergie comprend des modèles alternatifs pour la simulation des interactions électromagnétiques des photons, des électrons, des hadrons à des énergies inférieures à 100 eV. Il contient également des modèles pour la simulation de la relaxation atomique et des modèles qui décrivent l'interaction du rayonnement avec les systèmes biologiques. L'ensemble peut effectuer une simulation détaillée du transport de particules dans un milieu. Pour la partie électromagnétique, la physics list recommandée est G4EmStandardPhysics. Très complète, elle gère les interactions des γ, e^+, e^-, des ions légers (p, n, ^{2}H,^{3}H,^{3}He, ^{4}He), des pions (π^+,π^-) et des ions génériques au sens de Geant4, tels que Z > 4. Le tableau 4.1 détaille tous les processus physiques électromagnétiques utilisés.

TABLEAU 4.1 – Processus électromagnétiques implémentés dans les « *physics list* » G4EmStandardPhysics.

Particule	Processus
γ	G4PhotoElectricEffect, G4ComptonScattering, G4GammaConversion
e^-	G4eMultipleScattering, G4eIonisation, G4eBremsstrahlung
e^+	G4eMultipleScattering, G4eIonisation, G4eBremsstrahlung, G4eplusAnnihilation
ions	G4hMultipleScattering, G4ionIonisation,
hadrons	G4hMultipleScattering, G4hIonisation

Étant donné le niveau minimum de précision recommandé par la communauté, la physics list G4EmStandardPhysics_option3 a été spécialement conçue pour toutes les applications nécessitant de décrire avec une grande précision les interactions des électrons, des hadrons et des ions en l'absence de champ magnétique. Les différences par rapport au niveau de précision par défaut sont :

— Le modèle G4UrbanMscModel96 utilisé pour la diffusion multiple de e$^+$, e$^-$, hadrons et ions à toutes les énergies (contre G4UrbanMscModel par défaut).

— Le paramètre RangeFactor pour la diffusion multiple de e$^+$, e$^-$ est réglé à 0,01 (0,04 par défaut). RangeFactor est un paramètre compris entre 0 et 1, qui limite la taille du pas de propagation à l'entrée dans un nouveau volume, particulièrement contraignant pour les particules de faible énergie.

— L'utilisation de l'option fUseDistanceToBoundary pour décrire la diffusion multiple des électrons et des positons.

— L'augmentation du nombre d'intervalles en énergies dans les tables de sections efficaces à 220 (contre 84 par défaut).

— Le paramètre dRoverRange utilisé dans le calcul de la limite de pas par le processus d'ionisation est réduit par rapport à la valeur par défaut (0,2 à 0,1) pour les ions α, ^{3}He. dRoverRange

définit la fraction maximale du parcours d'une particule en un step. Autrement dit, dRoverRange limite la taille du step pour éviter qu'il ne soit trop grand.

— Le paramètre finalRange utilisé pour limiter la taille du step des processus d'ionisation a été ajusté en fonction des particules : 0,1 mm pour les e^+,e^-, 0,05 mm pour les muons, pions et protons, 0,01 mm pour les α et ^{3}He et 0,001 mm pour les ions. Ce paramètre fixe la limite pour la réduction progressive de la longueur du step. En principe, la taille du step décroît à mesure que la particule perd de l'énergie. En théorie cette taille de step peut tendre vers 0. Le paramètre finalRange fixe une longueur en deçà de laquelle la particule terminera son processus.

— Le modèle G4KleinNishinaModel est utilisé pour simuler la diffusion Compton en incluant l'élargissement Doppler et la désexcitation atomique.

— Le modèle G4IonParametrisedLossModel basé sur les tables de l'ICRU 73 est utilisé pour gérer la perte d'énergie des ions.

— Le processus de diffusion G4RayleighScattering est utilisé par défaut avec le modèle Livermore.

— Le processus G4NuclearStopping est utilisé pour simuler de manière précise la perte d'énergie des particules chargées lors de leur parcours. Les particules éligibles sont les α, ^{3}He et les ions.

4.4.2 Physique hadronique : Modèles théoriques

Les modèles physiques des interactions hadroniques dans Geant4 couvrent une large gamme d'énergie. Cette gamme d'énergie va de quelques eV à 7 TeV (pour les expériences LHC), voire des valeurs encore plus élevées pour la physique des rayons cosmiques. Il n'existe pas (du moins à l'heure actuelle) un unique modèle général qui couvre toute la gamme d'énergie mais une variété de modèles théoriques qui peuvent être contraints par des données expérimentales lorsqu'elles existent. Bien entendu, dans une seule application, seule une petite partie de cette gamme peut être nécessaire. Pour cela Geant4 inclut un très large choix de modèles d'interactions et de données expérimentales que l'utilisateur peut choisir en fonction d'un compromis entre performance et temps de simulation. L'ensemble actuel de modèles hadroniques théoriques comprend les modèles :

— Quark-Gluon-String (QGS)

— Fritiof (FTF)

— Dynamique moléculaire quantique, Quantum Molecular Dynamics (QMD)

— Cascade de Bertini (BERT)

— Cascade intranucléaire de Liège (INCL++)

— Cascade binaire (BIC)

Dans tous ces modèles, l'énergie, la quantité de mouvement et la plupart des nombres quantiques sont conservés. Ils traitent les interactions inélastiques des protons, neutrons, pions, kaons et hyperons. L'utilisateur doit choisir le modèle le plus approprié en fonction de ses objectifs et de la gamme d'énergie concernée [17].

4.4.2.1 QGS

Le modèle QGS simule l'interaction, avec les noyaux, des protons, des neutrons, des pions et des kaons dans une gamme d'énergie comprise entre 15 GeV et quelques dizaines de TeV. Il est généralement utilisé pour les simulations de physique des hautes énergies [17].

4.4.2.2 FTF

Le modèle FTF est utilisé pour la simulation des interactions hadron-noyau pour lesquelles la quantité de mouvement dans le référentiel du laboratoire est supérieur à $3-4$ GeV/c et des interactions noyau-noyau où $P_{lab} > 2-3$ GeV/c. Il suppose que toutes les interactions hadron-hadron sont des réactions binaires de type $h_1 + h_2 \longrightarrow h_1^{'} + h_2^{'}$ et, comme le QGS, il est utilisé pour les simulations liées à la physique des hautes énergies [17].

4.4.2.3 QMD

Le modèle QMD est un modèle de dynamique moléculaire quantique utilisé pour la simulation des interactions ion-ion donné valide à partir de quelques dizaines de MeV/A jusqu'à 3 GeV/A [18].

Ce modèle est implémenté dans Geant4 par la classe G4QMDReaction et est basé sur le code JAERI-QMD (JQMD) [19]. C'est un code de transport qui suit l'évolution de la fonction densité à un corps, donnée par l'équation de Landau-Vlasov. Cette fonction est approximée par une somme de gaussiennes, représentant chacune un des nucléons du noyau. Le potentiel nucléaire est ensuite créé dynamiquement à partir de cette fonction densité. Il dépend ainsi du temps et évolue au cours de la réaction. L'évolution du système est calculée par pas de temps de 1 fm/c et tous les nucléons sont propagés dans ce potentiel. L'évolution est stoppée au bout d'un temps de 100 fm/c, pour lequel l'équilibre thermique est supposé atteint.

4.4.2.4 BERT

Le modèle en cascade intranucléaire de Bertini gère les interactions des protons, neutrons, pions, kaons et hyperons incidents jusqu'à 10 GeV. Il inclut les modèles de pré-équilibre, d'explosion de noyaux, de fission et d'évaporation. Il traite les réactions nucléaires initiées par des hadrons à longue durée de vie, tels que les protons ou les neutrons, et les rayons γ avec des énergies entre 0 et 10 GeV.

Le modèle est basé sur le fait que, dans les collisions particule-noyau, la longueur d'onde de Broglie de la particule incidente est plus courte, ou du même ordre de grandeur, que la distance intra-nucléon moyenne, ce qui justifie une description des interactions en termes de collisions particule-particule. Le noyau cible est modélisé par des sphères concentriques de densité constante (jusqu'à six), et le projectile est transporté en ligne droit à travers le milieu nucléaire et interagit en fonction du libre parcours moyen déterminé par la section efficace totale hadron-nucléon. La cascade commence lorsqu'une particule incidente frappe un nucléon et produit des particules secondaires. Les particules secondaires peuvent à leur tour interagir avec d'autres nucléons ou être absorbées. Pour les noyaux très excités par le rayonnement, des processus de désintégration de Fermi ou de fission peuvent se produire. Dans l'étape finale, l'évaporation nucléaire se produit tant que l'énergie d'excitation est suffisamment grande pour éliminer les fragments du noyau. L'émission gamma se produit alors à des énergies inférieures à 0,1 MeV. La cinématique relativiste est appliquée tout au long de la cascade. La cascade se termine lorsque toutes les particules, cinématiquement capables de le faire, s'échappent du noyau [17]. Dans le code, ce modèle est implémenté dans la classe G4CascadeInterface.

4.4.2.5 INCL++

La cascade intranucléaire de Liège a été développée pour étudier les réactions de spallation où des particules incidentes d'environ 200 MeV sont impliquées. La technique de modélisation la plus appropriée dans cette gamme d'énergie est la cascade intranucléaire (INC) combinée au modèle d'évaporation. Le(s) projectile(s) à haute énergie déclenche(nt) une avalanche de collisions binaires dans le noyau cible. Toutes les particules, nucléons et pions, sont suivies individuellement et sont supposées se déplacer dans un volume sphérique. En raison de ces collisions, l'émission de nucléons et de pions est possible. La cascade s'arrête lorsque le noyau restant se thermalise. La

liste des applications possibles de ce modèle comprend des simulations de réacteurs nucléaires pilotés par accélérateur (ADS), des simulations de cibles de spallation, des simulations des radiations présentes à proximité d'accélérateurs de haute énergie, dans l'espace et lors des radiothérapies proton ou carbone. La gamme d'énergie de ce modèle pour les nucléons et les pions incidents est de 1 MeV à 20 GeV. En principe, tout noyau cible à partir du deutérium est acceptable, mais les noyaux lourds proches de la vallée de stabilité ont été étudiés et testés de manière plus approfondie que les noyaux légers ou instables. Les noyaux légers (de A = 2 à A = 18 inclus) peuvent également être utilisés comme projectiles.

Le modèle est implémenté dans la classe G4INCLXXInterface [17].

4.4.2.6 BIC

Une alternative à la cascade de style Bertini est le modèle de cascade binaire Geant4. Il est spécifiquement conçu pour les protons et les neutrons dont l'énergie cinétique incidente, E_{kin}, est inférieure à 3 GeV, les ions avec $E_{kin} < 1,5$ GeV/A et les ions légers avec $E_{kin} < 3$ GeV/A. Le modèle est basé sur une description 3D détaillée du noyau qui place les nucléons dans l'espace selon une densité nucléaire de type Woods-Saxon pour les noyaux lourds avec A > 16 :

$$\rho(r) = \frac{\rho_0}{1 + e^{[(r-R)/a]}}$$

avec

$$\rho_0 = \frac{3}{4\pi R^3}\left(1 + \frac{a^2\pi^2}{R^2}\right)^{-1}$$

où $R = r_0 A^{1/3}$, $r_0 = 1.16(1 - 1{,}16A^{2/3})$ et $a \sim 0{,}545$ fm. Pour les noyaux légers, A < 17, la densité du noyau est donnée par :

$$\rho_0 = \left(\pi R^2\right)^{-3/2} e^{-r^2/R^2}$$

Un potentiel optique est inclus pour simuler l'effet collectif du noyau sur les nucléons participant à la réaction. Lorsque les protons et les neutrons sont utilisés comme projectiles, le potentiel optique est représenté par le potentiel scalaire.

$$V(r) = \frac{P_F^2(r)}{2m}$$

où $P_F^2(r)$ est l'impulsion de Fermi locale et m est la masse du neutron ou du proton.

La particule incidente et les particules secondaires sont ensuite propagées à travers le noyau le long de trajectoires courbes calculées par l'intégration numérique de l'équation du mouvement dans le potentiel. La cascade se termine lorsque les énergies moyennes des particules secondaires sont inférieures à un seuil, qui varie de 18 à 90 MeV en fonction de A [20]. Le modèle est implémenté par les classes G4BinaryCascade et G4BinaryLightIonsReaction [17].

4.4.2.7 Modèle de pré-équilibre et de désexcitation

Si le modèle QMD laisse les fragments de la voie de sortie dans un état d'équilibre thermique, les modèles de cascade se contentent de gérer la collision et laissent les fragments dans un état hors équilibre. Ainsi, pour les modèles de cascades, une étape intermédiaire (dite étape de pré-équilibre) est nécessaire pour atteindre l'équilibre thermique avant de commencer la désexcitation statistique. Dans Geant4, une classe appelée G4PreCompoundModel est alors chargée d'amener les fragments dans l'état recherché. Ce modèle est implémenté dans la classe G4PreCompoundModel, qui est un champ de G4BinaryCascade, G4CascadeInterface et de G4INCLXXInterface. Donc, lorsque l'utilisateur active les cascades de Bertini, binaire ou de Liège, il active automatiquement le modèle de pré-équilibre [21].

Lorsque l'équilibre thermique est atteint, le noyau est dit « thermalisé ». Toutefois celui-ci renferme encore une importante énergie d'excitation résiduelle qu'il est nécessaire de dissiper via des modèles de désexcitation. Cette dissipation peut consister en une émission radiative et/ou

en l'évaporation d'une ou plusieurs particules légères. Si l'énergie résiduelle est suffisante, les noyaux les plus lourds peuvent même fissionner puisque les processus d'évaporation et de fission entreront alors en compétition [22]. Fermi-breakup, multi-fragmentation et évaporation de photons sont également disponibles [21]. Dans Geant4, les modèles de désexcitation ne sont pas affectés directement à un processus. Ils sont d'abord reliés entre eux puis affectés au modèle G4PreCompound par le biais de la classe G4ExcitationHandler.

4.4.3 Physique hadronique : Modèles (semi-) empiriques

En plus des modèles basés sur la théorie, Geant4 fournit également les modèles dits empiriques. Dans ces modèles, les sections efficaces et les canaux de réaction ne sont pas calculés selon des formules théoriques, mais sont extraits de base de données. Ce type de modèle est utilisé pour le transport des neutrons, l'évaporation des photons, la production d'isotopes et le calcul des sections efficaces pour la diffusion des hadrons. Toutefois il existe de nombreux cas où les données expérimentales sont imprécises ou inexistantes, en particulier dans le cas des particules à courte durée de vie et des hadrons à haute énergie. Dans ces cas, l'approche théorique est utilisé pour **évaluer** [23] les données de sections efficaces manquantes, d'où l'appellation *semi*-empirique (par la suite on parlera de bases de données « évaluées »). Or les données produites par une évaluation peuvent ne pas refléter la réalité physique et donc provoquer un certain nombre d'artefacts dans la simulation, par exemple une surproduction d'isotopes induits par les protons et les neutrons. Ainsi lorsqu'on utilise ce type de base de données il est important de pouvoir s'assurer de la qualité d'une évaluation, ce sont les « benchmarks » ou en français « expériences intégrales ».

Dans le cadre de la physique nucléaire ces données sont écrites sous une forme très codifiée et standardisée : le format ENDF [23]. Une base de donnée au format ENDF est segmentée en plusieurs fichiers évalués où sont stockés :

1. Des informations générales (les noms des auteurs, des commentaires sur la constitution des fichiers).
2. Les paramètres de la région des résonances.
3. Les sections efficaces pour toutes les voies ouvertes en fonction de l'énergie du projectile sous forme intégrée ($\sigma(E)$), simplement différentielle en énergie ($d\sigma/dE$) ou en angle ($d\sigma/d\Omega$), ou doublement différentielle ($d^2\sigma/d\Omega dE$).
4. Les schémas de décroissance (importants pour la gestion de la radioactivité résiduelle des produits de réactions nucléaires).
5. Les multiplicités moyennes de neutrons (crucial pour la neutronique).
6. Des informations sur les incertitudes associées à toutes les quantités ci-dessus.

Dans le cadre de Geant4, la base de données évaluées utilisée est la base de référence ENDF/B-VII [24]. Toutefois, cette base reste largement incomplète dans le domaine des basses énergies et n'atteint que 150 MeV pour la plupart des isotopes et parfois moins pour certains. Toutefois lorsque les données expérimentales ne sont pas disponibles, il est également possible d'utiliser la base de données TENDL [25] générée par le code TALYS [26].

Le code TALYS est un code moderne et modulaire qui intègre l'ensemble des modèles utilisés dans l'évaluation des données nucléaires. Un des avantages de TALYS réside en sa capacité à fournir des résultats à partir des informations minimales que sont le type de projectile, l'énergie (ou les énergies) incidente(s) et la nature de la cible. De plus son domaine d'application est vaste, il peut simuler des réactions nucléaires induites par des neutrons, protons, deutons, tritons, hélium-3, particules α ou photons γ sur une cible de numéro atomique Z allant de 3 (lithium) à 110 (darmstadtium). Ainsi TALYS permet de prévoir le comportement de différentes observables, dont les valeurs de sections efficaces de production de radionucléides, en fonction de l'énergie de la particule incidente (qui peut aller de 1 keV à 1 GeV).

Dans Geant4, les modèles qui utilisent des bases de données sont appelés modèles de « haute précision » et contiennent dans leur nom les lettres « HP ». Ce genre de modèle n'est pas proposé

par défaut et a comme principal inconvénient un temps de calcul important. En effet, par rapport à un modèle purement théorique et à cause de l'intégration des données tabulées le temps de calcul est plus élevé. Pour optimiser les performances de simulation, Geant4 stocke les bases de données au format G4NDL.

4.4.4 Processus de désintégration radioactive

Le processus de désintégration radioactive est mis en œuvre dans la classe G4RadioactiveDecay qui simule la désintégration, soit en vol ou au repos, de noyaux radioactifs par désintégration α, β^+, β^-ou par capture électronique. La simulation s'appuie sur les données du "Evaluated Nuclear Structure Data File" (ENSDF) [24], qui fournit des informations sur les demi-vies nucléaires, la structure du niveau nucléaire des nucléides et les rapports d'embranchement de désintégration.

4.4.5 Processus photoleptonique

Les réactions gamma-nucléaires et lepto-nucléaires sont traitées dans Geant4 comme des processus hybrides qui nécessitent des modèles électromagnétiques et hadroniques pour leur mise en œuvre. Les sections efficaces photonucléaires sont paramétrées dans la classe G4PhotoNuclearCrossSection qui couvre toutes les énergies de photons incidents à partir du seuil de production des hadrons. La base de données photonucléaires contient environ 50 noyaux pour lesquels les sections efficaces d'absorption photonucléaire ont été mesurées. Un modèle de réactions électronucléaires a également été inclus.

4.4.6 Listes de physique pré-compilées

La PhysicsList est l'une des trois classes obligatoires qu'un utilisateur doit implémenter pour effectuer une simulation dans Geant4. Dans cette classe, toutes les particules et leurs processus d'interaction d'intérêt doivent être instanciés. L'utilisateur peut développer sa propre classe de liste physique, en ajoutant des processus et des particules de son intérêt, ou peut exploiter des listes de physique de référence pré-compilées recommandées par la communauté pour certains type d'applications.

Dans le cas des applications hadroniques, les principales listes physiques pré-compilées sont :

— **G4HadronPhysicsFTFP_BERT_HP** : fournit des processus de capture élastique, inélastique et de fission. Les processus inélastiques des noyaux hadroniques sont contrôlés par les modèles FTF, BERT et Precompound. Le paquet NeutronHP est inclus pour simuler la physique des neutrons à des énergies inférieures à 20 MeV.

— **G4HadronInelasticQBBC** : comme la liste physique précédente, il implémente les processus de capture élastique, inélastique et fission. Les processus hadroniques inélastiques sont traités par les modèles FTF, BERT, BIC et Precompound. En particulier, la cascade binaire est utilisée de 0 à 1,5 GeV pour les interactions des protons et des neutrons avec les noyaux.

— **G4HadronPhysicsINCLXX** : contient QGSP, FTF, INCL+++ et un modèle de pré-équilibre pour simuler des interactions hadroniques. Il est indiqué pour simuler les réactions de spallation.

— **G4HadronPhysicsQGSP_BIC** : les processus inélastiques du noyau hadronique sont implémentés par les modèles QGSP, FTF, BIC et pré-équilibre.

— **G4HadronPhysicsQGSP_BIC_HP** : cette classe est similaire à la précédente G4HadronPhysicsQGSP_-BIC mais la physique des neutrons d'énergies inférieures à 20 MeV est traitée par le modèle neutronique de haute précision avec le paquet NeutronHP.

— **G4HadronPhysicsQGSP_BIC_AllHP** : cette classe est similaire à la précédente G4HadronPhysicsQGSP_-BIC, mais elle contient également la sous-classe G4ParticleHPInelastic qui simule l'interaction de particules chargées à faible énergie en exploitant des bases de données évaluées et des sections efficaces fournies par les bibliothèques ENDF/B-VII et TENDL.

4.4.7 Bilan

Dans cette section, nous nous sommes attachés à présenter et expliquer de manière synthétique les principaux modèles hadroniques implémentés dans Geant4 version 10.4. Nous avons présenté six modèles différents couvrant une gamme d'énergie de quelques MeV à plusieurs TeV. Un inventaire de ces principaux modèles hadroniques en fonction de la gamme d'énergie est présenté sur la figure 4.5.

Dans le cadre de la protonthérapie, seules les collisions proton-ion pour des énergies inférieures à 230 MeV nous intéressent. Dans ce cas, c'est le modèle de la cascade binaire BIC spécifiquement conçu pour les collisions proton-ion qui est le plus adapté. Pour ce modèle, deux *physics list* coexistent : G4HadronPhysicsQGSP_BIC et sa version « haute précision » G4HadronPhysicsQGSP_-BIC_AllHP. Avant de choisir une des deux *physics list* et compte-tenu des études qui pointent le manque de données expérimentales disponibles dans le domaine des basses énergies, il est important d'évaluer la performance de ces deux *physics list* avec les (rares) données présentes dans la littérature.

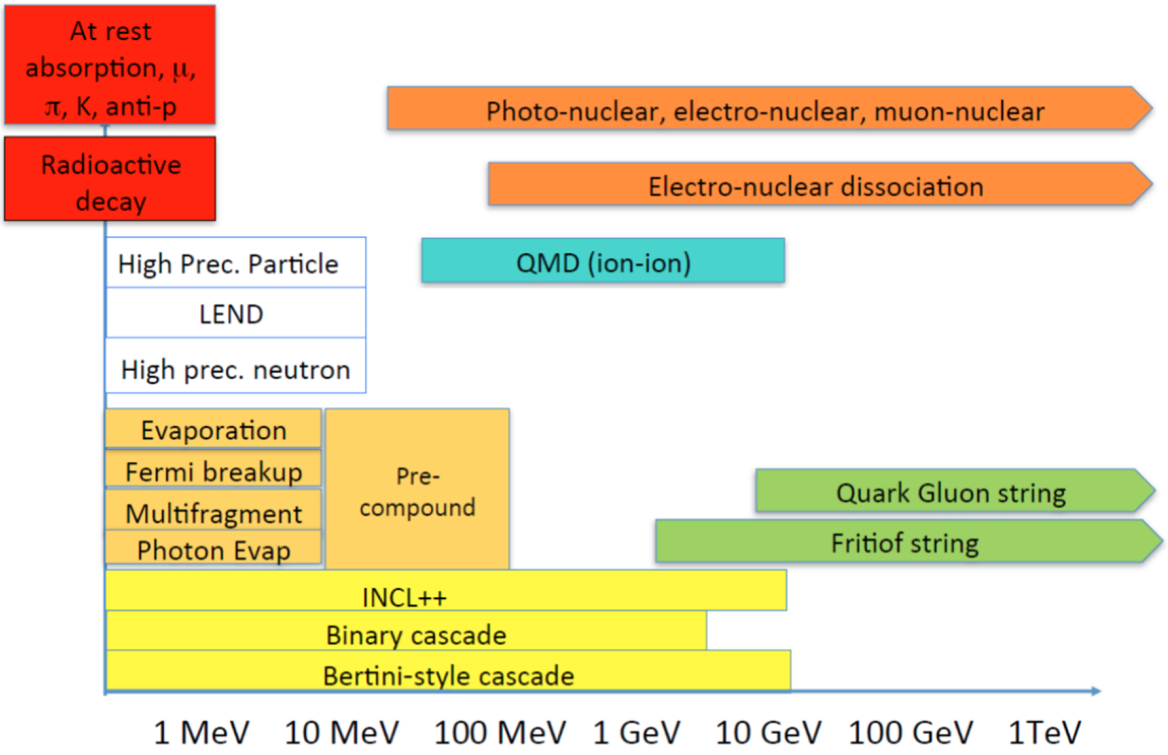


FIGURE 4.5 – Inventaire des principaux modèles hadroniques implémentés dans Geant4

4.5 Conclusion

Dans le cadre de ce travail, c'est le code de calcul Monte-Carlo Geant4 qui a été utilisé. Si les modèles de simulation inclus dans Geant4 sont efficaces pour la physique électro-magnétique (EM), ce n'est pas le cas en ce qui concerne les réactions hadroniques à basse énergie. En effet, les modèles hadroniques utilisés ont d'abord été développés pour les expériences du LHC pour des énergies supérieures au GeV, puis adaptés aux basses énergies.

Dans le cadre de la protonthérapie, dont les énergies s'étalent de 0 à 230 MeV, les deux *physics list* conseillées par la communauté sont : G4HadronPhysicsQGSP_BIC et G4HadronPhysicsQGSP_-BIC_AllHP. Afin de choisir la *physics list* la plus adaptée à notre application de contrôle en ligne par la mesure des émetteurs β^+, nous avons effectué une analyse comparative de ces deux *physics list* avec des données présentes dans la littérature. Le résultat de cette analyse est présenté dans le chapitre suivant.

Bibliographie

[1] C. Zerby, Monte Carlo calculation of the response of gamma-ray scintillation counters Methods in Computational Physics 1, Methods in Computational Physics (1963) 89–134 (1963). 108

[2] P. Andreo, A. Brahme, Restricted Energy-Loss Straggling and Multiple Scattering of Electrons in Mixed Monte Carlo Procedures, Radiation Research 100 (1) (1984) 16–29 (1984). doi:10.2307/3576517. 108, 110

[3] H. Zaidi, G. Sgouros, G. Sgouros, The Monte Carlo method : theory and computational issues (Sep. 2002). doi:10.1201/9781420033250-4. 110

[4] Robert G. Brown's General Tools Page.
URL http://webhome.phy.duke.edu/~rgb/General/dieharder.php 110

[5] M. Matsumoto, T. Nishimura, Mersenne Twister : A 623-dimensionally Equidistributed Uniform Pseudo-random Number Generator, ACM Trans. Model. Comput. Simul. 8 (1) (1998) 3–30 (Jan. 1998). doi:10.1145/272991.272995. 110

[6] J. F. Briesmeister, MCNP : A General Monte Carlo N-Particle Transport Code (2000). 110

[7] (19) MCNPX User's Manual, Version 2.7.0 | Request PDF.
URL https://www.researchgate.net/publication/263008961_MCNPX_User's_Manual_Version_270 110

[8] T. W. Laub, R. P. Kensek, B. C. Franke, M. J. Crawford, ITS Version 6.4: The Integrated TIGER Series., Tech. Rep. SAND2014-17490C, Sandia National Lab. (SNL-NM), Albuquerque, NM (United States) (Sep. 2014).
URL https://www.osti.gov/biblio/1315240 110

[9] S. M. Seltzer, Electron-photon Monte Carlo calculations : The ETRAN code, International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes 42 (10) (1991) 917–941 (Jan. 1991). doi:10.1016/0883-2889(91)90050-B. 110

[10] G. Battistoni, J. Bauer, T. T. Boehlen, F. Cerutti, M. P. W. Chin, R. Dos Santos Augusto, A. Ferrari, P. G. Ortega, W. Kozłowska, G. Magro, A. Mairani, K. Parodi, P. R. Sala, P. Schoofs, T. Tessonnier, V. Vlachoudis, The FLUKA Code : An Accurate Simulation Tool for Particle Therapy, Front Oncol 6 (May 2016). doi:10.3389/fonc.2016.00116. 110, 111

[11] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce, M. Asai, D. Axen, S. Banerjee, G. Barrand, F. Behner, L. Bellagamba, J. Boudreau, L. Broglia, A. Brunengo, H. Burkhardt, S. Chauvie, J. Chuma, R. Chytracek, G. Cooperman, G. Cosmo, P. Degtyarenko, A. Dell'Acqua, G. Depaola, D. Dietrich, R. Enami, A. Feliciello, C. Ferguson, H. Fesefeldt, G. Folger, F. Foppiano, A. Forti, S. Garelli, S. Giani, R. Giannitrapani, D. Gibin, J. Gómez Cadenas, I. González, G. Gracia Abril, G. Greeniaus, W. Greiner, V. Grichine, A. Grossheim, S. Guatelli, P. Gumplinger, R. Hamatsu, K. Hashimoto, H. Hasui, A. Heikkinen, A. Howard, V. Ivanchenko, A. Johnson, F. Jones, J. Kallenbach, N. Kanaya, M. Kawabata, Y. Kawabata, M. Kawaguti, S. Kelner, P. Kent, A. Kimura, T. Kodama, R. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, E. Lamanna, T. Lampén, V. Lara, V. Lefebure, F. Lei, M. Liendl, W. Lockman, F. Longo, S. Magni, M. Maire, E. Medernach, K. Minamimoto, P. Mora de Freitas, Y. Morita, K. Murakami, M. Nagamatu, R. Nartallo, P. Nieminen, T. Nishimura, K. Ohtsubo, M. Okamura, S. O'Neale, Y. Oohata, K. Paech, J. Perl, A. Pfeiffer,

M. Pia, F. Ranjard, A. Rybin, S. Sadilov, E. Di Salvo, G. Santin, T. Sasaki, N. Savvas, Y. Sawada, S. Scherer, S. Sei, V. Sirotenko, D. Smith, N. Starkov, H. Stoecker, J. Sulkimo, M. Takahata, S. Tanaka, E. Tcherniaev, E. Safai Tehrani, M. Tropeano, P. Truscott, H. Uno, L. Urban, P. Urban, M. Verderi, A. Walkden, W. Wander, H. Weber, J. Wellisch, T. Wenaus, D. Williams, D. Wright, T. Yamada, H. Yoshida, D. Zschiesche, Geant4—a simulation toolkit, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 506 (3) (2003) 250–303 (Jul. 2003). doi:10.1016/S0168-9002(03)01368-8. 110, 111

[12] F. Salvat, J. M. Fernandez-Varea, E. Acosta, J. Sempau, Penelope - A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport (2001).
URL http://inis.iaea.org/Search/search.aspx?orig_q=RN:33008692 110

[13] S. Incerti, I. Kyriakou, M. A. Bernal, M. C. Bordage, Z. Francis, S. Guatelli, V. Ivanchenko, M. Karamitros, N. Lampe, S. B. Lee, S. Meylan, C. H. Min, W. G. Shin, P. Nieminen, D. Sakata, N. Tang, C. Villagrasa, H. N. Tran, J. M. C. Brown, Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water : A report from the Geant4-DNA Project, Medical Physics 45 (8) (2018) e722–e739 (2018). doi:10.1002/mp.13048. 110

[14] THE GEANT4 VISUALIZATION SYSTEM — A MULTI-DRIVER GRAPHICS SYSTEM | International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing.
URL https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S1793962313400011 xi, 111, 151, 152

[15] L. L. Carter, E. D. Cashwell, Particle-transport simulation with the Monte Carlo method, Tech. Rep. TID-26607, Los Alamos Scientific Lab., N.Mex. (USA) (Jan. 1975). doi:10.2172/4167844. 111

[16] C. Suplee, Physical Reference Data (Jul. 2009).
URL https://www.nist.gov/pml/productsservices/physical-reference-data 114

[17] Physics Reference Manual 354. 115, 117, 118, 119

[18] T. Koi, Interfacing the JQMD and JAM Nuclear Reaction Codes to Geant4, Tech. Rep. SLAC-PUB-9978, 813352 (Jun. 2003). doi:10.2172/813352.
URL http://www.osti.gov/servlets/purl/813352/ 118

[19] K. Niita, S. Chiba, T. Maruyama, T. Maruyama, H. Takada, T. Fukahori, Y. Nakahara, A. Iwamoto, Analysis of the (N,xN') reactions by quantum molecular dynamics plus statistical decay model, Physical Review C 52 (5) (1995) 2620–2635, arXiv : nucl-th/9508004 (Nov. 1995). doi:10.1103/PhysRevC.52.2620. 118

[20] J. Apostolakis, M. Asai, A. G. Bogdanov, H. Burkhardt, G. Cosmo, S. Elles, G. Folger, V. M. Grichine, P. Gumplinger, A. Heikkinen, I. Hrivnacova, V. N. Ivanchenko, J. Jacquemier, T. Koi, R. P. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, I. McLaren, O. Link, M. Maire, W. Pokorski, T. Sasaki, N. Starkov, L. Urban, D. H. Wright, Geometry and physics of the Geant4 toolkit for high and medium energy applications, Radiation Physics and Chemistry 78 (10) (2009) 859 – 873 (2009). doi:https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2009.04.026. 119

[21] V. Lara, Pre–Equilibrium and Equilibrium decays in Geant4 39. 119, 120

[22] V. F. Weisskopf, D. H. Ewing, On the Yield of Nuclear Reactions with Heavy Elements, Physical Review 57 (6) (1940) 472–485, publisher : American Physical Society (Mar. 1940). doi:10.1103/PhysRev.57.472. 120

[23] E. Bauge, S. Hilaire, Modélisation et Evaluation de Données 40. 120

[24] Evaluated and Compiled Nuclear Structure Data.
URL https://www.nndc.bnl.gov/ensdf/ 120, 121

[25] TENDL-2017 nuclear data library.
URL https://tendl.web.psi.ch/tendl_2017/tendl2017.html 120

[26] A. J. Koning, S. Hilaire, M. C. Duijvestijn, TALYS : Comprehensive Nuclear Reaction Modeling, AIP Conference Proceedings 769 (1) (2005) 1154–1159 (May 2005). doi:10.1063/1.1945212. 120

Chapitre 5

Étude de la simulation de la production des émetteurs β^+

« *Si tu as le choix entre deux théories, choisis la plus drôle.* »

Anonyme

Préambule

Comme expliqué dans le chapitre précédent, si les modèles de simulation inclus dans Geant4 sont efficaces pour la physique électro-magnétique (EM), ce n'est pas le cas en ce qui concerne les réactions hadroniques à basse énergie. En effet, les modèles hadroniques utilisés ont d'abord été développés pour les expériences du LHC pour des énergies supérieures au GeV, puis adaptés à basse énergie. Dans le cadre de la protonthérapie, dont les énergies s'étalent de 0 à 230 MeV, les deux physics list conseillées par la communauté sont : QGSP_BIC et QGSP_BIC_AllHP. Afin de choisir la physics list la plus adaptée à notre application de contrôle en ligne en temps réel par la détection de l'activité β^+ induite au cours de l'irradiation, nous avons effectué une analyse comparative de ces deux physics list avec des données présentes dans la littérature. Par ailleurs, une attention particulière a été portée sur les principaux émetteurs β^+ produits.

Sommaire

5.1 Introduction **128**
5.2 Procédure expérimentale **128**
5.2.1 Les données expérimentales de l'expérience de Dendooven *et al.* 128
5.2.2 Configuration de la simulation 129
5.3 Résultats **130**
5.3.1 Taux de production des émetteurs β^+ 130
5.3.2 Distribution des positions de vertex et d'annihilation des émetteurs β^+ produits au cours d'une irradiation proton 132
5.3.3 Évaluation des profils d'activités β^+ obtenus par simulation 134
5.3.4 Performances d'exécution de la simulation 137
5.4 Conclusion **140**

5.1 Introduction

Dans le cadre de ce travail, nous avons simulé avec Geant4 (10.4) l'activité β^+induite lors de l'irradiation d'une cible de PMMA par un faisceau de protons. La précision de la simulation de l'activité β^+radio-induite dépend de l'exactitude des modèles physiques d'interaction hadronique.

Dans le cadre de la protonthérapie, dont les énergies s'étalent de 0 à 230 MeV, les deux *physics list* conseillées par la communauté sont : QGSP_BIC et QGSP_BIC_AllHP.

Pour pouvoir comparer ces deux *physics list* avec les données présentes dans la littérature, nous avons retenu trois critères :

1. Le taux de production des différents émetteurs β^+.
2. La distribution de l'activité β^+.
3. Les performances d'exécution.

Le premier critère, défini comme le rapport entre le nombre d'émetteurs β^+produits sur le nombre total de protons, permet d'évaluer quantitativement le nombre de β^+produits. Le second critère permet d'évaluer si la distribution d'activité β^+simulée reproduit fidèlement celle mesurée expérimentalement. Le dernier critère permet d'évaluer la faisabilité d'utiliser ces *physics list* pour une simulation d'un grand nombre de protons.

5.2 Procédure expérimentale

Dans Geant4, le modèle de cascade binaire (QGSP_)BIC est un modèle hybride entre un modèle de cascade intra-nucléaire classique et un modèle de dynamique moléculaire quantique (QMD) [1]. Bien que le modèle BIC soit continuellement amélioré, il lui est encore difficile de reproduire avec précision les résultats expérimentaux de production d'isotopes, que ce soit en termes de section efficace de production, de distribution angulaire ou de distribution énergétique [2]. En effet, les données expérimentales disponibles, comme les sections efficaces doublement différentielles en angle et en énergie, manquent pour contraindre les modèles de réaction noyau-noyau comme le BIC, particulièrement pour les énergies inférieures à quelques centaines de MeV/nucléon.

En attendant de nouvelles campagnes de mesures, Geant4 propose, depuis la version 10.1, une extension « haute précision » du modèle BIC, le modèle (QGSP_)BIC_AllHP spécifiquement développé pour améliorer la simulation des interactions nucléaires à basse énergie. En effet, contrairement à la plupart des modèles qui calculent une valeur de section efficace chaque fois qu'un processus peut se produire, le BIC_AllHP va directement lire cette valeur dans une bibliothèque. L'utilisation d'une bibliothèque contenant des données tabulées permet l'utilisation de modèles complexes pour l'évaluation des données manquantes sections efficaces sans rendre la simulation trop longue à exécuter.

En particulier, BIC_AllHP utilise, pour la production d'isotopes, une adaptation de la bibliothèque TENDL [3] basée sur TALYS. Comme les données de la base TENDL sont produites par TALYS à l'aide de modèles statistiques [3], l'utilisation du modèle BIC_AllHP est limitée au domaine de validité des modèles statistiques utilisés, soit pour des particules incidentes d'énergie allant jusqu'à 200 MeV.

5.2.1 Les données expérimentales de l'expérience de Dendooven *et al.*

Dans la littérature, les données expérimentales de taux de production des émetteurs β^+pour des irradiations protons sont rares, partielles et entachées d'importantes erreurs [4, 5, 6]. De plus, ce type de données est surtout disponible pour des émetteurs à longue durée de vie (oxygène-15 et carbone-11). Nous avons donc choisi de nous focaliser sur l'expérience de Dendooven *et al.* [5] puisqu'elle est la seule étude à avoir mesuré le taux de production des émetteurs β^+de courte durée de vie pour une irradiation de protons de basse énergie dans du PMMA.

Les données expérimentales des expériences de Dendooven *et al.* [5] ont été obtenues à partir de deux expériences différentes effectuées pour plusieurs cibles irradiées par un faisceau de

protons de 55 MeV délivré par le cyclotron AGOR de l'université de Groningen. Pour la première expérience, les cibles étaient constituées de graphite ou d'eau. Pour la deuxième expérience, les cibles étaient constituées de phosphore ou de calcium. Afin de permettre une vérification croisée entre les deux expériences, une cible en graphite a également été irradiée.

Les photons d'annihilation sont détectés par un détecteur germanium « clover » composé de quatre cristaux individuels de germanium. Une description détaillée du dispositif expérimental est disponible dans la publication de Dendooven *et al.* [5].

Pour déterminer le taux de production dans certains matériaux représentatifs du tissu humain et dans le PMMA, Dendooven *et al.* ont utilisé les taux de production mesurés à l'aide de cibles de composition simple (eau, carbone, phosphore et calcium). La simulation reproduit l'expérience relative au PMMA. Le tableau 5.1 présente les principaux canaux de production des différents émetteurs β^+ pour les éléments carbone et oxygène selon [4, 5]. La plupart des émetteurs β^+ sont créés à partir d'un seul type de réaction (p, xn) et peuvent être classés en deux catégories : courte durée de vie et longue durée de vie. Pour ce travail, les émetteurs de courte durée de vie sont définis comme les radioisotopes β^+ dont la demi-vie est inférieure à la seconde. Deux émetteurs β^+ spécifiques (l'azote-13 et le fluor-17) sont produits par des canaux de réaction de type fusion.

TABLEAU 5.1 – Caractéristiques d'intérêt pour les émetteurs β^+ potentiellement produits lors d'une irradiation de protons à 55 MeV avec une cible de PMMA.

Isotope	$T_{1/2}$	Réaction de production principale
Émetteurs β^+ produits avec le carbone		
${}^{11}_{6}C$	20,36 min	${}^{12}_{6}C(p,pn){}^{11}_{6}C$
${}^{10}_{6}C$	19,29 s	${}^{12}_{6}C(p,2n){}^{11}_{7}N \mid {}^{11}_{7}N \rightarrow {}^{10}_{6}C+p$
${}^{9}_{6}C$	126,5 ms	${}^{12}_{6}C(p,p3n){}^{9}_{6}C$
${}^{12}_{7}N$	11 ms	${}^{12}_{6}C(p,n){}^{12}_{7}N$
${}^{13}_{7}N$	9,96 min	$p + {}^{12}_{6}C \rightarrow \xi\gamma + {}^{13}_{7}N \quad \xi \in [1;4]$
${}^{8}_{5}B$	770 ms	${}^{12}_{6}C(p,n\alpha){}^{8}_{5}B$
Émetteurs β^+ produits avec l'oxygène		
${}^{15}_{8}O$	2,04 min	${}^{16}_{8}O(p,pn){}^{15}_{8}O$
${}^{14}_{8}O$	1,17 min	${}^{16}_{8}O(p,p2n){}^{14}_{8}O$
${}^{13}_{8}O$	8,58 ms	${}^{16}_{8}O(p,p3n){}^{13}_{8}O$
${}^{17}_{9}F$	1,07 min	$p + {}^{16}_{8}O \rightarrow \xi\gamma + {}^{17}_{9}F \quad \xi \in [1;4]$

5.2.2 Configuration de la simulation

La géométrie de simulation est une cible cubique de PMMA, de composition identique à l'une des expériences de Dendooven *et al.* [5] (60,0% C, 32,0% O, 8% H avec une densité de 1,19 g/cm^3) et de dimensions de 5 x 5 x 5 cm^3. La source simulée est un faisceau de 10^{10} protons de 55 MeV placé à 10 cm de l'entrée de la cible de PMMA. Le faisceau de protons est simulé sans extension latérale.

Le modèle BIC_AllHP est utilisé conformément aux recommandations d'utilisation de Geant4 avec les variables d'environnement de Geant4 DO_NOT_SET_PHP_AS_HP et G4PHP_DO_NOT_-ADJUST_FINAL_STATE paramétrées à 1. Ces paramètres sont indispensables pour assurer l'exécution sans erreurs de la simulation[7].

Le processus de réaction menant à la première production d'un émetteur β^+, puis à la production du β^+ et finalement à l'annihilation de ce β^+ en deux gamma de 511 keV peut être décomposé spatialement en trois positions :

1. Position de la réaction nucléaire ayant donné lieu à la production d'un radioisotope émetteur β^+, également appelée vertex de production.
2. Position de la désintégration du radioisotope β^+, également appelée vertex.

3. Position d'annihilation du positon dans la cible.

5.3 Résultats

5.3.1 Taux de production des émetteurs β^+

Les taux de production des émetteurs β^+ mesurés par Dendooven *et al.* [8] et ceux obtenus par la simulation des deux modèles hadroniques (BIC et BIC_AllHP) à 55 MeV mettent en évidence les mêmes émetteurs β^+ : ^{11}C, ^{15}O, ^{12}N, ^{10}C, ^{14}O et ^{8}B. Le tableau 5.2 présente les taux de production mesurés et simulés de ces isotopes.

TABLEAU 5.2 – Taux de production des émetteurs β^+ produits dans une cible de PMMA par un faisceau de protons de 55 MeV obtenus expérimentalement par Dendooven *et al.* [8] et par la simulation avec deux modèles hadroniques (BIC et BIC_AllHP).

Isotope	Taux de production [β^+/proton]		
	Données expérimentales mesurées par Dendooven *et al.* [8]	Simulation Geant4 10.4p02	
		QGSP_BIC	QGSP_BIC_AllHP
^{11}C	$(4,6 \pm 0,1)\ 10^{-3}$	$3,76\ 10^{-3}$	$5,10\ 10^{-3}$
^{15}O	$(2,02 \pm 0,06)\ 10^{-3}$	$2,20\ 10^{-3}$	$2,17\ 10^{-3}$
^{12}N	$(2,4 \pm 0,2)\ 10^{-4}$	$6,69\ 10^{-4}$	$7,18\ 10^{-5}$
^{10}C	$(1,4 \pm 0,1)\ 10^{-4}$	$1,28\ 10^{-5}$	$3,26\ 10^{-5}$
^{14}O	$(3,0 \pm 0,6)\ 10^{-5}$	$1,33\ 10^{-5}$	$2,51\ 10^{-5}$
^{8}B	$(3,2 \pm 0,7)\ 10^{-5}$	$2,96\ 10^{-6}$	$5,06\ 10^{-5}$
Total	$(7,1 \pm 0,2)\ 10^{-3}$	$6,71\ 10^{-3}$	$7,46\ 10^{-3}$

À partir de ce tableau, on constate que les trois isotopes ayant les taux de production les plus élevés dans les données (^{11}C, ^{15}O et ^{12}N) sont également ceux dont les taux de production sont les plus élevés dans la simulation. Pour tous les isotopes, la simulation conduit à des taux de production du même ordre de grandeur que ceux mesurés dans les données.

Néanmoins, si l'on examine plus en détail les différences relatives entre la simulation et les données représentées à la figure 5.1, nous pouvons observer des différences significatives allant de 10% à presque 100% (à l'exception de l'azote-12 obtenu avec le modèle BIC pour lequel on obtient une différence de 174%).

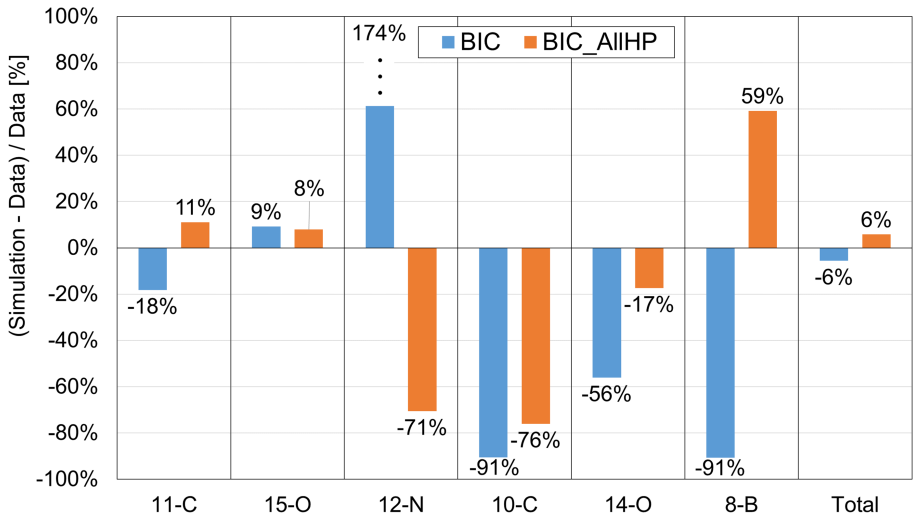


FIGURE 5.1 – Différence relative des taux de production des émetteurs β^+ mesurés par Dendooven *et al.* et ceux obtenus par simulation de deux modèles hadroniques différents (BIC et BIC_AllHP).

Pour les émetteurs β^+de courte durée de vie, l'isotope principal est l'azote-12, le bore-8 ayant un taux de production inférieur de deux ordres de grandeur. Le taux de production de l'azote-12 est surestimé de 174% avec le modèle BIC, tandis qu'il est sous-estimé de -71% avec le modèle BIC_AllHP. Pour le bore-8, la situation est inversée : le modèle BIC sous-estime son taux de production de -91% et le BIC_AllHP le surestime de 59%.

Bien que pour le contrôle balistique en temps réel, l'objectif soit d'acquérir des émetteurs β^+de courte durée de vie, les émetteurs β^+de longue durée de vie restent importants car ils fournissent des informations sur l'ensemble du traitement. Le taux de production du carbone-11, l'émetteur β^+le plus produit, est sous-estimé de -18% pour le modèle BIC, alors que le BIC_AllHP le surestime de 11%. Le taux de production de l'oxygène-15 est légèrement sur-estimé pratiquement de la même manière par les deux modèles, c'est-à-dire respectivement 9% et 8%. Ces deux radioisotopes représentent à eux seuls plus de 93% du nombre total d'émetteurs β^+produits.

Les émetteurs β^+carbone-10 et oxygène-14, qui ont une demi-vie de l'ordre de la dizaine de secondes, n'ont *a priori* pas d'intérêt majeur pour le contrôle balistique en temps réel puisque leurs taux de production cumulés sont deux fois moins élevés que ceux des radioisotopes à courte durée de vie. Le taux de production du carbone-10 est largement sous-estimé de -91% (BIC) et -71% (BIC_AllHP). Le taux de production de l'oxygène-14 est sous-estimé de -56% (BIC) et de -17% (BIC_AllHP).

Si l'on ne prend en compte que les taux de production des trois émetteurs β^+les plus produits (^{11}C, ^{15}O et ^{12}N), il semble légèrement préférable d'utiliser le modèle BIC_AllHP pour les simulations Geant4. Toutefois, il est important de noter que cela conduit à sous-estimer la contribution de l'isotope à courte durée de vie (^{12}N) par rapport à celle des isotopes à longue durée de vie (^{11}C et ^{15}O). Les taux de productions des émetteurs minoritaires (^{10}C, ^{14}O et ^{8}B) sont du même ordre de grandeur que dans les données expérimentales.

En plus des émetteurs β^+dont il a été question jusqu'à présent, d'autres émetteurs non observés expérimentalement (taux de production inférieur à 10^{-6} β^+/proton) sont présents dans les résultats de la simulation. Les deux plus importants sont le fluor-17 et l'azote-13. Leurs taux de production sont présentés dans le tableau 5.3. Le fait que la simulation surestime leurs taux de production n'est *a priori* pas un problème car la contribution de ces deux émetteurs β^+reste marginale.

TABLEAU 5.3 – Taux de production du fluor-17 et de l'azote-13 pour un faisceau de protons de 55 MeV et une cible PMMA obtenus expérimentalement par Dendooven *et al.* [8] et par la simulation avec les deux modèles hadroniques (BIC et BIC_AllHP).

	Taux de production [β^+/proton]		
Isotope	Données expérimentales [8]	Simulation G4 10.4p02	
		BIC	BIC_AllHP
^{17}F	$<10^{-6}$	$4,84\ 10^{-5}$	$8,5\ 10^{-7}$
^{13}N	$<10^{-6}$	$1,84\ 10^{-6}$	$1,46\ 10^{-4}$

En plus des positons provenant de la désintégration des émetteurs β^+, les résultats de simulation montrent que les positons pourraient également être produits à partir des gamma prompts par le processus de création de paire. Entre la création du gamma prompt et l'annihilation du positon, il s'écoule un temps très court (en moyenne quelques centaines de picosecondes). Ainsi, ces positons ne sont présents que pendant le passage des paquets de protons dans la cible et peuvent donc être facilement éliminés en sélectionnant uniquement les LOR acquises pendant les temps de pause du faisceau.

Bien que le traitement des tumeurs profondes nécessite d'utiliser des faisceaux de protons ayant une énergie bien supérieure à 55 MeV (généralement entre 100 et 220 MeV), la détermination du parcours des protons par un système TEP est obtenue par la mesure de l'activité β^+présente près du pic de Bragg, dans la partie distale de la tumeur, où les protons ont perdu la majeure partie de leur énergie initiale. En effet, autour du pic de Bragg, les protons ont généralement une énergie

cinétique inférieure à 30 MeV. Ainsi, les énergies des protons incidents à prendre en compte pour la production des émetteurs β^+ sont donc principalement les faibles énergies, d'où l'importance des données à 55 MeV discutées précédemment.

Néanmoins, pour une évaluation plus précise de la qualité du traitement, il est également important de pouvoir déterminer la dose déposée le long du trajet du faisceau. Pour cela, il est alors indispensable de pouvoir modéliser avec précision la production des émetteurs β^+ pour toute la gamme d'énergie. Le tableau 5.4 contient les taux de production obtenus avec les modèle BIC et BIC_AllHP à 65, 120 et 220 MeV. Pour ces trois énergies, les taux de production ont été calculés pour des cibles de PMMA de longueur de 50 mm, 100 mm et 280 mm. Pour toutes les énergies, les trois isotopes ayant les taux de production les plus élevés sont le carbone-11, l'oxygène-15 et l'azote-12, comme pour le faisceau de 55 MeV. Pour les faisceaux de 65 et 120 MeV, les différences relatives entre les modèles BIC et BIC_AllHP sont similaires à celles observées avec le faisceau de 55 MeV (tableau 5.2). Les plus grandes différences entre les deux modèles sont observées à 220 MeV pour le carbone-11 et l'oxygène-15 et sont respectivement de 70% et 79%. Pour l'azote-12, par rapport au BIC, le modèle BIC_AllHP prédit des taux de production inférieurs d'un facteur compris entre 5 et 15.

TABLEAU 5.4 – Taux de production des émetteurs β^+ pour des faisceaux de protons de 65, 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA par la simulation avec deux modèles hadroniques (BIC et BIC_AllHP)

Isotope	Simulation Geant4 10.4p02 Taux de production [β^+/proton]					
	BIC			BIC_AllHP		
	65 MeV	120 MeV	220 MeV	65 MeV	120 MeV	220 MeV
^{11}C	$4,46\ 10^{-3}$	$1,33\ 10^{-2}$	$3,21\ 10^{-2}$	$7,23\ 10^{-3}$	$1,80\ 10^{-2}$	$4,03\ 10^{-2}$
^{15}O	$2,90\ 10^{-3}$	$7,22\ 10^{-3}$	$1,69\ 10^{-2}$	$2,81\ 10^{-3}$	$6,22\ 10^{-3}$	$1,16\ 10^{-2}$
^{12}N	$9,69\ 10^{-4}$	$2,33\ 10^{-3}$	$4,53\ 10^{-3}$	$8,67\ 10^{-5}$	$1,50\ 10^{-4}$	$8,05\ 10^{-4}$
^{10}C	$4,27\ 10^{-5}$	$4,51\ 10^{-4}$	$1,77\ 10^{-3}$	$7,44\ 10^{-5}$	$4,47\ 10^{-4}$	$1,48\ 10^{-3}$
^{14}O	$4,46\ 10^{-5}$	$4,16\ 10^{-4}$	$1,45\ 10^{-3}$	$3,70\ 10^{-5}$	$1,05\ 10^{-4}$	$4,32\ 10^{-4}$
^{8}B	$4,67\ 10^{-6}$	$1,21\ 10^{-5}$	$2,76\ 10^{-5}$	$8,34\ 10^{-5}$	$2,53\ 10^{-4}$	$5,49\ 10^{-4}$
^{17}F	$4,77\ 10^{-5}$	$4,97\ 10^{-5}$	$5,06\ 10^{-5}$	$1,83\ 10^{-6}$	$1,35\ 10^{-5}$	$4,48\ 10^{-5}$
^{13}N	$2,17\ 10^{-6}$	$1,64\ 10^{-5}$	$1,04\ 10^{-4}$	$1,46\ 10^{-4}$	$8,51\ 10^{-4}$	$1,49\ 10^{-3}$
γ	$3,89\ 10^{-4}$	$8,04\ 10^{-4}$	$1,69\ 10^{-3}$	$1,38\ 10^{-4}$	$3,30\ 10^{-4}$	$8,09\ 10^{-4}$
Autres	$3,15\ 10^{-6}$	$1,59\ 10^{-5}$	$1,28\ 10^{-4}$	$4,25\ 10^{-8}$	$8,07\ 10^{-6}$	$6,24\ 10^{-5}$
Total	$8,87\ 10^{-3}$	$2,47\ 10^{-2}$	$5,88\ 10^{-2}$	$1,07\ 10^{-2}$	$2,64\ 10^{-2}$	$5,76\ 10^{-2}$

5.3.2 Distribution des positions de vertex et d'annihilation des émetteurs β^+ produits au cours d'une irradiation proton

En plus de pouvoir prédire précisément le taux de production des émetteurs β^+, le contrôle balistique en temps réel requiert de pouvoir prédire avec précision la distribution spatiale des émetteurs β^+ émis à proximité du pic de Bragg. La figure 5.2 représente les distributions longitudinales des positions de vertex (figures de gauche) et d'annihilations (figures de droite) des émetteurs β^+ induits lors de l'irradiation d'une cible de PMMA par un faisceau de protons de 55 MeV. Les figures situées en haut correspondent à des simulations effectuées avec BIC, tandis que les figures situées en bas sont obtenues avec BIC_AllHP. Le profil de dose est représenté par une courbe noire.

Les distributions des positions de vertex et d'annihilation des émetteurs β^+ obtenues avec le modèle BIC ont une forme moins régulière que celles obtenues avec BIC_AllHP. On remarque que les courbes BIC présentent une discontinuité à une profondeur d'environ 7 mm. À cette profondeur, l'énergie moyenne du faisceau de protons est de 45 MeV.

Pour comprendre la présence de cette discontinuité, il est nécessaire de se rappeler que bien que le modèle de cascade intra-nucléaire soit donné valide pour des protons dont l'énergie cinétique incidente est inférieure à 3 GeV, la cascade binaire se termine lorsque les énergies des particules secondaires sont inférieures à un seuil, qui varie de 18 à 90 MeV en fonction du nombre de

nucléons du projectile. De plus, lorsque l'énergie cinétique des particules primaires est inférieure à quelques dizaines de MeV, la cascade n'a pas lieu. Si l'énergie du projectile est inférieure ou égale à cette limite, le modèle fusionne alors systématiquement le projectile et la cible. Le noyau fusionné est ensuite géré par un modèle de pré-équilibre. Certains auteurs déterminent cette limite à 45 MeV pour les protons incidents [9], ce qui correspond à la valeur observée.

Les discontinuités observées pour les courbes obtenues avec la *physics list* BIC semblent donc être la conséquence directe d'un soudain changement de modèle. Étonnamment, cet effet n'est pas visible pour l'oxygène-15 (courbe verte). Afin de pouvoir étudier de manière approfondie ces discontinuités, il faudrait modifier le code source de Geant4 et baisser (ou augmenter) cette limite manuellement. Compte tenu du temps imparti à la thèse, ces discontinuités n'ont pas été étudiées. De plus, le front distal, partie la plus importante de la distribution de l'activité β^+ pour ce qui nous concerne, n'est pas affecté par cet effet.

Comme ces discontinuités sont dues à un changement de modèle et non à un phénomène physique, on ne les observe pas avec le modèle BIC_AllHP. En effet, ce dernier utilise, pour la production d'isotopes, une adaptation de la bibliothèque TENDL[3] basée sur TALYS.

Au-delà de l'impact de cette discontinuité sur le profil d'activité β^+ d'annihilation, on observe également des différences de profil entre les deux modèles. En effet, autour du front distal, les profils d'activité obtenus avec BIC_AllHP pour les isotopes à longue durée de vie sont moins prononcés et sont plus proches du pic de Bragg.

Par ailleurs, on remarque que le grand parcours des positons de l'azote-12 et des gamma prompts, de l'ordre de la vingtaine de millimètres, atténue fortement les différences entre les profils annihilations obtenus avec les deux *physics list*. La forme du profil d'annihilation est donc moins dépendante de la précision de la modélisation des réactions nucléaires. En effet, pour l'azote-12, malgré des différences significatives entre les profils vertex obtenus avec les deux *physics list*, les profils d'annihilation sont similaires.

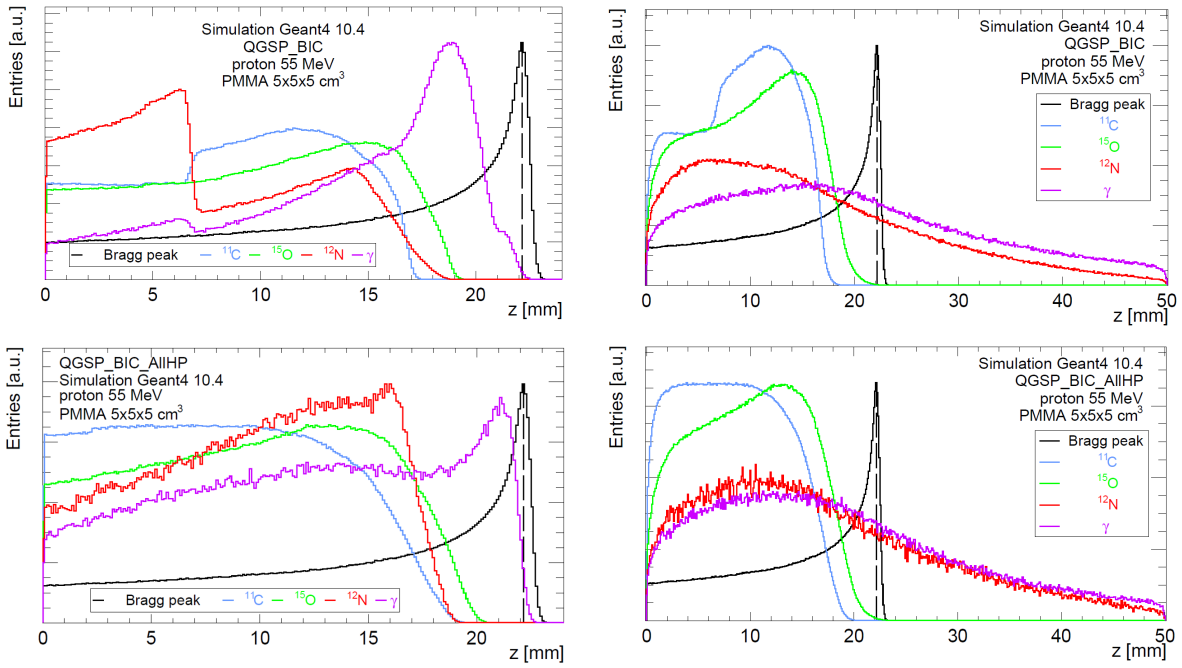


FIGURE 5.2 – Distributions des vertex des émetteurs β^+ produits (colonne de gauche) et des positions d'annihilation (colonne de droite) induit par un faisceau de protons de 55 MeV dans une cible de PMMA ($5 \times 5 \times 5$ cm^3) pour BIC (en haut) et BIC_AllHP (en bas).

5.3.3 Évaluation des profils d'activités β^+ obtenus par simulation

Afin d'évaluer la précision avec laquelle Geant4 simule les distributions d'activités β^+, nous avons effectué des comparaisons entre ces distributions et des données expérimentales pour les trois isotopes principaux (^{11}C, ^{15}O et ^{12}N) pour un faisceau de protons de 55 MeV sur une cible de PMMA.

En réalité nous avons comparé les profils vertex car les données utilisées ne sont pas des distributions mesurées expérimentalement mais des distributions reconstruites à partir de sections efficaces. Les profils sont reconstruits par une méthode analytique qui consiste à convertir la fluence de protons à la surface de chaque voxel en taux de production des émetteurs β^+ à partir de leurs sections efficaces.

Les sections efficaces expérimentales sont extraites de la base de données EXFOR [10] pour le carbone-11 et l'oxygène-15 et des travaux de Rimmer *et al.* [11] pour l'azote-12 (figure 5.3).

En plus des données expérimentales, cette figure représente également les valeurs de section efficace utilisées en interne par Geant4. Ces valeurs sont obtenues directement par la lecture des bases de données intégrées à Geant4 pour BIC_AllHP et indirectement par l'estimation du libre parcours moyen pour BIC.

Le libre parcours moyen, noté λ, est une grandeur ayant la dimension d'une longueur. Il correspond à la distance moyenne que va parcourir la particule avant de subir une interaction et se défini comme suit :

$$\lambda = \frac{1}{\sigma N}$$

Les termes σ et N sont respectivement la section efficace d'interaction et le nombre de particules-cibles par unité de volume.

Ainsi la détermination du libre parcours moyen peut donc directement donner la section efficace. Dans Geant4, le libre parcours moyen peut s'obtenir en compilant les « track length » de plusieurs protons. Comme nous l'avons vu précédemment, cette distribution est exponentielle et nécessite donc de procéder à un ajustement exponentiel pour obtenir une estimation fiable d'une valeur de section efficace et de son incertitude associée.

Comme Geant4 regroupe les processus en catégories, par exemple, le processus d'interaction hadronique inélastique sera la somme de tous les processus hadroniques inélastiques, seule la section efficace de l'ensemble des processus d'interaction hadronique inélastique pourra être calculée et non celle d'un seul canal.

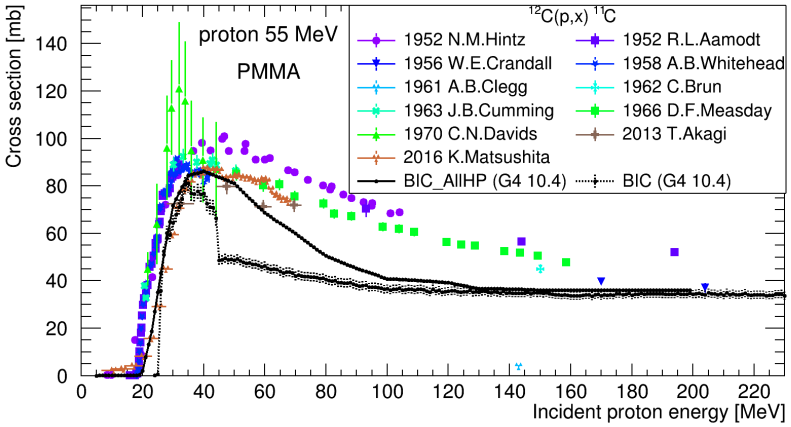
Pour obtenir cette dernière, il suffira alors de multiplier la section efficace du processus d'interaction hadronique inélastique par le nombre de réactions qui contribuent à un canal donné (par exemple l'ensemble des réactions qui produisent un carbone-11...), N_i puis de diviser par le nombre total d'interaction hadronique inélastique N_{tot} :

$$\sigma_i = \frac{N_i}{N_{tot}}\sigma$$

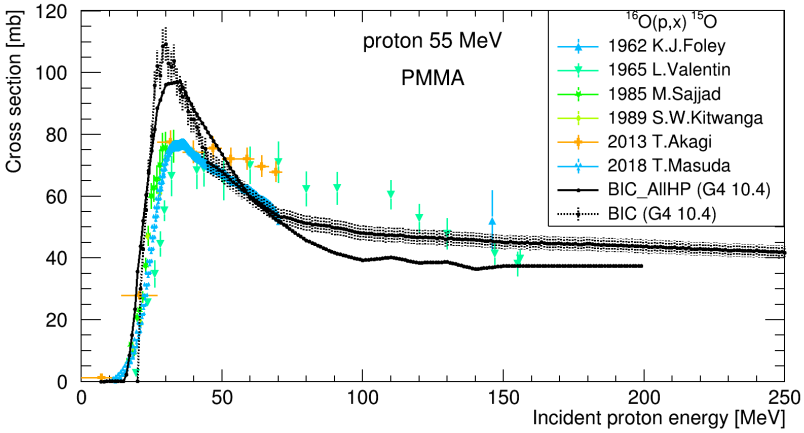
Si cette méthode de calcul de la section efficace par l'estimation du libre parcours moyen est l'un des exemples « extended » de Geant4 (Hadr03), nous avons préféré utiliser un équivalent disponible dans GAMOS [12], un logiciel avancé et open source, basé sur Geant4. En effet, GAMOS intègre la possibilité d'obtenir les sections efficaces des processus hadroniques canal par canal, pour plusieurs énergies, directement par des lignes de commandes.

Les distributions des vertex sont ensuite reconstruites à partir des sections efficaces selon la méthode suivante :

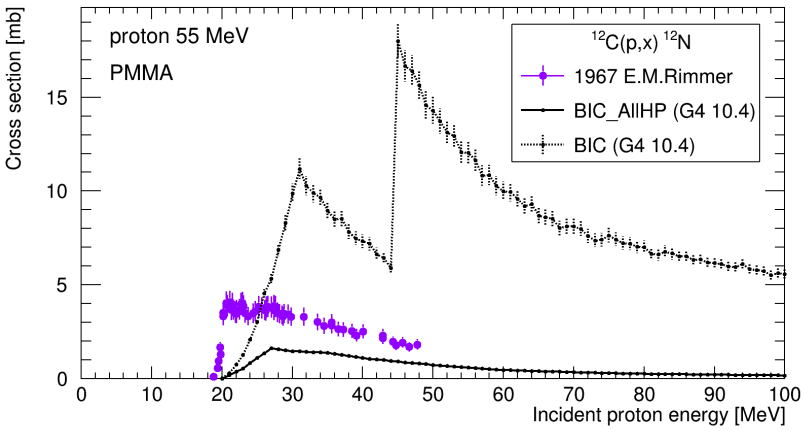
1. Conversion de l'énergie associée à une valeur de section efficace expérimentale en une distance parcourue dans la matière. Par simulation, il est en effet possible de relier l'énergie cinétique moyenne des protons incidents à une distance parcourue dans la matière (figure 5.4). Par exemple un proton d'énergie initiale de 55 MeV aura en moyenne une énergie cinétique d'environ 39 MeV après avoir parcouru 10 mm dans du PMMA.



(a) $^{12}C(p,x)^{11}C$.



(b) $^{16}O(p,x)^{15}O$.



(c) $^{12}C(p,x)^{12}N$.

FIGURE 5.3 – Sections efficaces de la principale réaction de production pour les principaux émetteurs β^+produits lors d'une irradiation proton. Les sections efficaces expérimentales sont extraites de la base de données EXFOR [10] pour le carbone-11 et l'oxygène-15 et des travaux de Rimmer *et al.* [11] pour l'azote-12 et sont représentées par des points colorés. Les valeurs de section efficace utilisées en interne par Geant4 sont obtenues directement par la lecture des bases de données intégrées à Geant4 pour BIC_AllHP et indirectement par l'estimation du libre parcours moyen pour BIC.

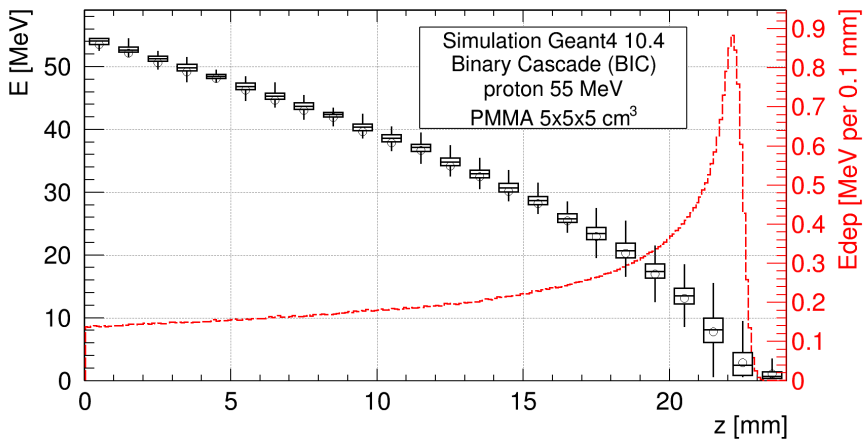


FIGURE 5.4 – Évolution de l'énergie cinétique des protons ayant entrainé une réaction nucléaire en fonction de la distance parcourue dans une cible de PMMA durant une irradiation protons à 55 MeV. La moyenne est représentée par un cercle, la médiane par une ligne au centre d'une boite. Le dessus de la boite représente le quartile supérieur (Q3) et le dessous de la boite représente le quartile inférieur (Q1). Le profil de dose correspondant est représenté en rouge.

2. Multiplication des valeurs de section efficace par la fluence. En effet, la diffusion et les réactions nucléaires provoquent une légère diminution de la fluence en profondeur (figure 5.5) dont il faut tenir compte.

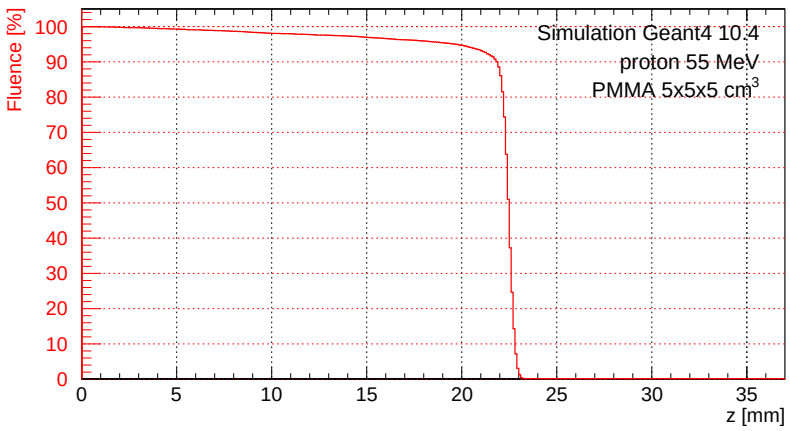


FIGURE 5.5 – Évolution de la fluence des protons en fonction de la distance parcourue dans une cible de PMMA durant une irradiation protons à 55 MeV.

Afin de s'assurer que cette méthode donne des distributions précises, une validation d'autoconsistance a été effectuée en l'appliquant pour chaque isotope. Les profils obtenus par la méthode analytique sont alors comparés aux profils vertex. Les résultats sont présentés sur la figure 5.6. Si pour le modèle BIC un bon accord a été trouvé en tenant compte des incertitudes associées, on observe quelques désaccords pour BIC_AllHP. Ces désaccords peuvent s'expliquer par les incertitudes ajoutées à chaque étape de la méthode :

— La relation entre l'énergie cinétique et la distance parcourue (profondeur) est obtenue en prenant, pour une valeur d'énergie cinétique, la moyenne de la distribution des parcours des protons. Or cette distribution n'est pas gaussienne et la moyenne n'est donc pas forcément

le meilleur estimateur.

— La lecture directe des valeurs de sections efficaces dans les bases de données intégrées à Geant4 a été obtenue sans indication d'erreurs associées à ces valeurs de section efficaces : aucune incertitude n'est indiquée sur les profils obtenus par la méthode analytique pour le modèle BIC_AllHP.

Cependant autour du front distal, on observe un bon accord. La méthode est donc valide dans le cadre de notre étude. Toutefois, dans le cadre d'une étude sur l'ensemble du profil (par exemple l'étude d'un SOBP), cette méthode devra être affinée.

Les résultats de la méthode appliquée aux sections efficaces expérimentales sont présentés sur la figure 5.7. Cette figure montre les profils vertex des trois principaux isotopes ainsi que les profils reconstruits pour plusieurs jeux de données de section efficace.

Les distributions simulées sont normalisées de façon à ce que leur maximum corresponde à celui de la distribution reconstruite (lorsque plusieurs distributions reconstruites sont présentées, comme c'est le cas pour l'oxygène-15 et le carbone-11, celle correspondant aux données expérimentales les plus récentes est prise).

Pour l'oxygène-15 et le carbone-11, on observe d'importantes différences entre les données de sections efficaces autour du front distal :

— Carbone-11 : si l'accord entre le modèle BIC et les données expérimentales est faible, le modèle BIC_AllHP montre un accord raisonnable avec l'ensemble de données de 2016 de K. Matsushita *et al.*.

— L'oxygène-15 : si l'accord entre le modèle BIC et les données expérimentales est également faible (cependant moins que pour le carbone-11), le modèle BIC_AllHP montre un bon accord global avec toutefois un front distal qui semble un peu plus profond dans la cible (environ 1 mm).

Pour l'azote-12, les profils simulés sont en profond désaccord avec les données. En effet, dans les données, le front distal est bien plus prononcé que dans la simulation. La résolution spatiale de cet isotope dans la simulation devrait donc être sous-estimée. Comme l'azote-12 est l'émetteur β^+dominant pour le contrôle en ligne en temps réel, on s'attend donc à ce que l'incertitude de la mesure du parcours des protons prédite par la simulation soit plus élevée que dans la réalité.

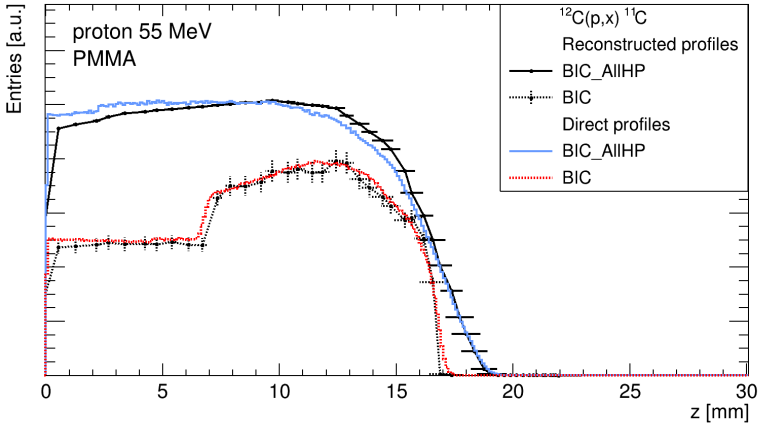
5.3.4 Performances d'exécution de la simulation

Dans une perspective clinique de l'utilisation des émetteurs β^+pour le contrôle balistique en temps réel, il est important que le temps de simulation soit raisonnable. En effet, des temps de simulation trop importants pourraient ne pas être compatibles avec le temps alloué à la planification complète du traitement puisque, pour pouvoir comparer l'activité β^+simulée à celle mesurée durant le traitement, il est nécessaire de simuler l'activité β^+à partir du plan de traitement (voir section 2.4).

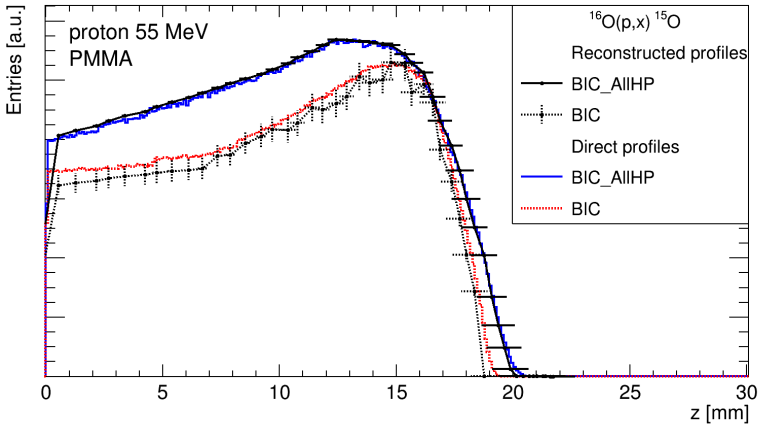
La figure 5.8 représente le nombre de protons simulés par jour en fonction de l'énergie. On constate que, dans des conditions similaires, BIC_AllHP est, pour toutes les énergies, environ quatre fois plus lent que BIC. Ainsi, pour un ordinateur équipé d'un processeur Intel Xeon E5-2650 v2 2,60 GHz, il faut environ une journée pour simuler 180 (40) millions de protons avec le modèle BIC (BIC_AllHP) à 55 MeV. À 120 MeV (220 MeV), le nombre de protons simulés par jour diminue à environ 100 et 20 millions (40 et 12 millions) pour respectivement les modèles BIC et BIC_AllHP.

Bien que la détermination précise du nombre de protons simulés requis pour effectuer un contrôle balistique de qualité avec un système TEP n'entre pas dans le cadre de ce travail et que les capacités de calculs peuvent varier considérablement d'un centre de traitement à l'autre, il est important de garder à l'esprit que le temps de simulation peut, en pratique, nous empêcher d'utiliser certains modèles nucléaires s'ils nécessitent des temps de calculs trop long.

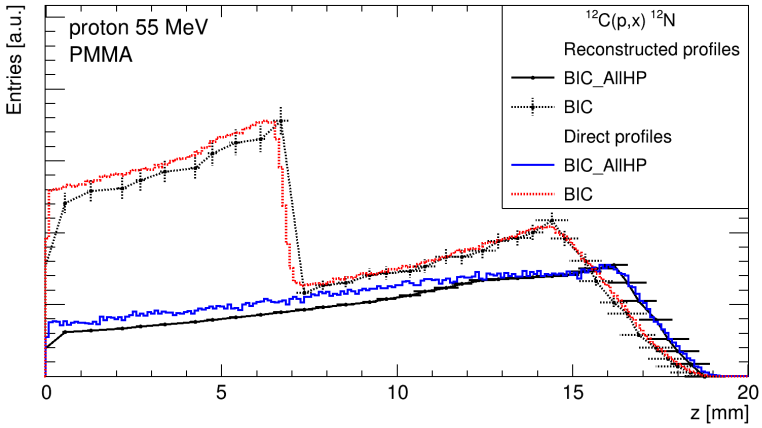
Pour pallier ce problème inhérent à des exigences élevées en matière de simulation, les équipes de développement de Geant4 incluent dans leur plan de travail des objectifs d'optimisation du



(a) $^{12}C(p,x)^{11}C$.

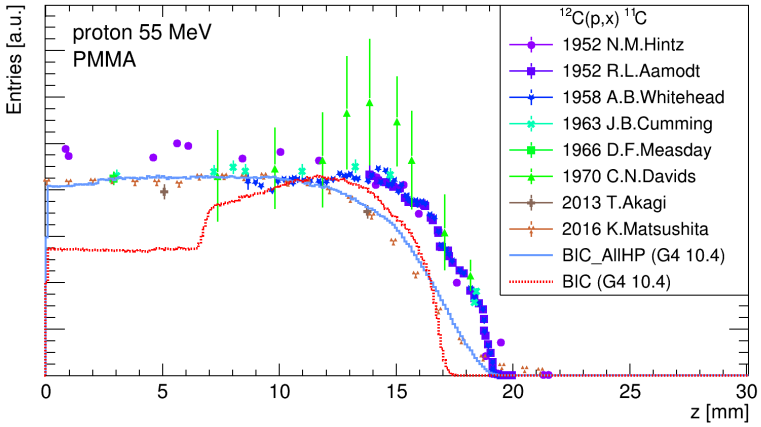


(b) $^{16}O(p,x)^{15}O$.

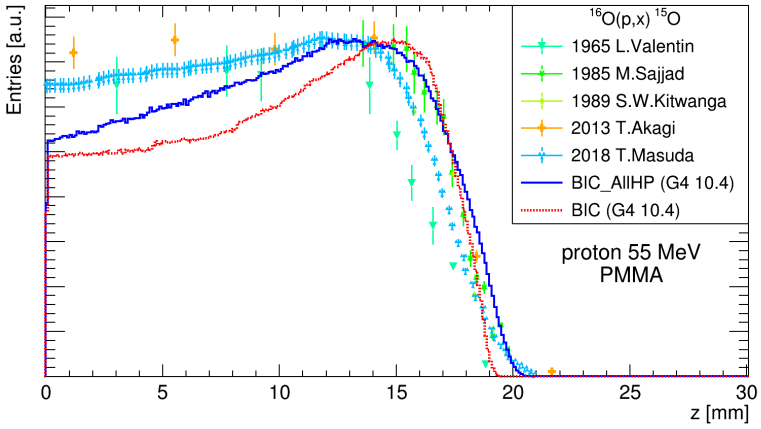


(c) $^{12}C(p,x)^{12}N$.

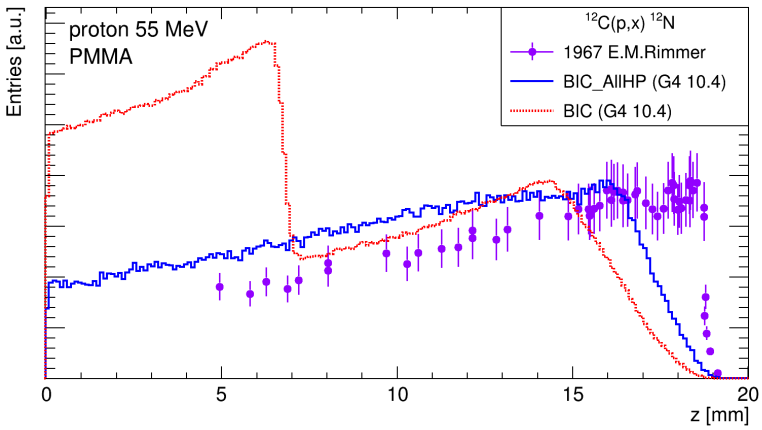
FIGURE 5.6 – Comparaisons entres les profils reconstruits à partir des données de sections efficaces expérimentales et des profils obtenus par comptage pour les principaux émetteurs β^+ produits lors de l'irradiation d'une cible de PMMA par un faisceau de protons.



(a) $^{12}C(p,x)^{11}C$.



(b) $^{16}O(p,x)^{15}O$.



(c) $^{12}C(p,x)^{12}N$.

FIGURE 5.7 – Distributions des vertex pour le carbone-11 (en haut à gauche), l'oxygène-15 (en haut à droite) et l'azote-12 (en bas) induites par des protons de 55 MeV dans une cible PMMA (5 x 5 x 5 cm^3). Les distributions obtenues avec la simulation GEANT4 à l'aide du modèle BIC (BIC_AllHP) sont représentées par une ligne rouge (bleue). Les sections efficaces expérimentales, extraites de la base de données EXFOR [10] pour le carbone-11 et l'oxygène-15 et des travaux de Rimmer *et al.* [11] pour l'azote-12, sont représentées par des points colorés.

temps de calcul de la simulation [13]. Par ailleurs, le CERN a lancé en 2013 le projet GeantV qui vise à accélérer les simulations actuelles en développant un système de simulation de détecteur à haute performance intégrant une simulation optimisée et complète pouvant s'adapter sur différentes architectures informatiques [14].

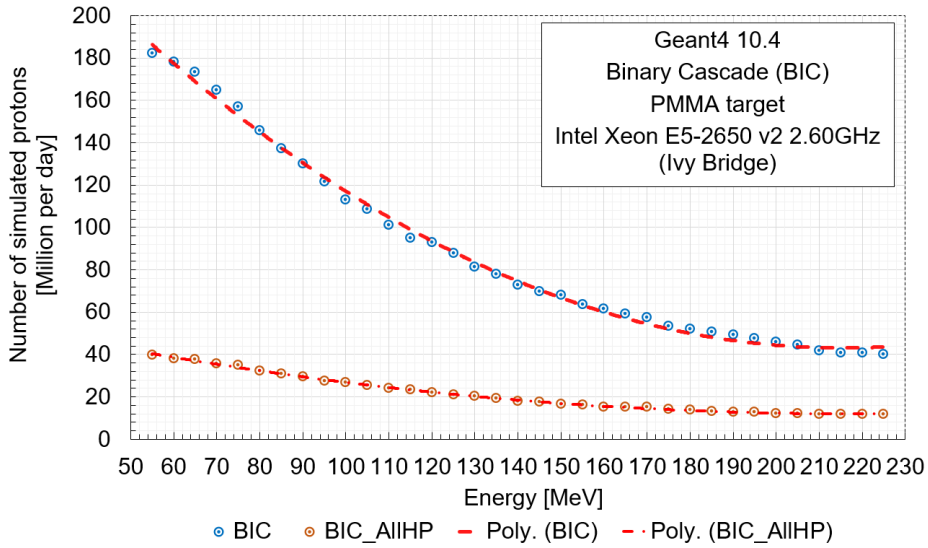


FIGURE 5.8 – Évolution du nombre de protons simulés (en millions par jour) en fonction de l'énergie incidente pour deux physics list différentes lors d'une irradiation de protons dans du PMMA. Pour chacun des deux modèles, une courbe de tendance polynomiale a été tracée en rouge.

5.4 Conclusion

Geant4 est un outil qui permet de simuler la production des émetteurs β^+principaux produits lors d'une irradiation avec un faisceau de protons. Par conséquent, il permet également de simuler un contrôle balistique en ligne et en temps réel avec un système TEP. Pour obtenir ce résultat, deux modèles hadroniques, BIC et BIC_AllHP, ont été étudiés et comparés aux données expérimentales obtenues pour un faisceau de protons de 55 MeV dans une cible cubique de PMMA. Les trois émetteurs β^+ayant les taux de production les plus élevés dans les données expérimentales (^{11}C, ^{15}O et ^{12}N) sont aussi ceux dont le taux de production est le plus élevé dans la simulation.

La contribution réelle de chacun de ces isotopes dépend du temps d'acquisition des données. Avec les systèmes TEP actuels, le temps d'acquisition devrait être de l'ordre de quelques secondes. Dans ce cas, la précision de la mesure semble être principalement dépendante de l'azote-12. Pour cet émetteur β^+, la simulation de la distribution des vertex montre d'importants écarts par rapport aux données. En particulier, dans la région du front distal, le profil obtenu à partir des données expérimentales est plus résolu que celui prévu par la simulation. On s'attend donc à ce que l'incertitude de la mesure du parcours des protons prédite par la simulation soit plus élevée que dans la réalité.

Dans le cadre de ce travail focalisé sur la mesure du front distal du profil d'activité β^+, nous avons choisi d'utiliser la *physics list* BIC qui présente un bon compromis entre précision et temps de calcul. Toutefois il sera important de se rappeler que l'utilisation de BIC conduit à surestimer la contribution de l'azote-12 par rapport à celle des isotopes à longue durée de vie (^{11}C et ^{15}O).

Les prochains développements de Geant4, GeantV et de nouvelles campagnes de mesures devraient logiquement placer BIC_AllHP comme la *physics list* de référence pour simuler les réactions hadroniques basse énergie des protons.

Bibliographie

[1] G. Folger, V. N. Ivanchenko, J. P. Wellisch, The Binary Cascade, Eur. Phys. J. A 21 (3) (2004) 407–417 (Sep. 2004). doi:10.1140/epja/i2003-10219-7. 128

[2] C. Divay, Etude de la fragmentation du carbone-12 pour la hadronthérapie, phdthesis, Normandie (Oct. 2017).
URL http://www.theses.fr/2017NORMC250 vii, 32, 49, 128, 168

[3] A. Koning, D. Rochman, Modern nuclear data evaluation with the talys code system, Nuclear Data Sheets 113 (12) (2012) 2841 – 2934, special Issue on Nuclear Reaction Data (2012). doi:10.1016/j.nds.2012.11.002. 128, 133

[4] K. Parodi, W. Enghardt, T. Haberer, In beam PET measurements of beta+ radioactivity induced by proton beams., Physics in medicine and biology 47 (1) (2002) 21–36 (Jan. 2002). doi:10.1088/0031-9155/47/1/302. 48, 60, 128, 129

[5] P. Dendooven, H. J. T. Buitenhuis, F. Diblen, P. N. Heeres, A. K. Biegun, F. Fiedler, M.-J. v. Goethem, E. R. v. d. Graaf, S. Brandenburg, Short-lived positron emitters in beam-on PET imaging during proton therapy, Phys. Med. Biol. 60 (23) (2015) 8923 (2015). doi:10.1088/0031-9155/60/23/8923. 128, 129, 161

[6] T. Amin, A. Infantino, R. Barlow, C. Hoehr, Validating production of PET radionuclides in solid and liquid targets : Comparing Geant4 predictions with FLUKA and measurements, Applied Radiation and Isotopes 133 (2018) 61–67 (Mar. 2018). doi:10.1016/j.apradiso.2017.12.009. 128

[7] D. Chiappara, Preliminary modelling for the Proton Boron Capture Therapy (PBCT) (Mar. 2019).
URL http://tesi.cab.unipd.it/62579/ 129

[8] P. Dendooven, H. J. T. Buitenhuis, F. Diblen, P. N. Heeres, A. K. Biegun, F. Fiedler, M.-J. v. Goethem, E. R. v. d. Graaf, S. Brandenburg, Corrigendum : Short-lived positron emitters in beam-on PET imaging during proton therapy (2015 Phys. Med. Biol. 60 8923), Physics in Medicine & Biology 64 (12) (2019) 129501 (Jun. 2019). doi:10.1088/1361-6560/ab23d7. xvii, 130, 131

[9] D. Wright, T. Koi, G. Folger, V. Ivanchenko, M. Kossov, N. Starkov, A. Heikkinen, H.-P. Wellisch, Low and high energy modeling in geant4, AIP Conf. Proc. 896 (1) (2007) 11–20 (2007). doi:10.1063/1.2720453. 133

[10] N. Otuka, E. Dupont, V. Semkova, B. Pritychenko, A. Blokhin, M. Aikawa, S. Babykina, M. Bossant, G. Chen, S. Dunaeva, R. Forrest, T. Fukahori, N. Furutachi, S. Ganesan, Z. Ge, O. Gritzay, M. Herman, S. Hlavač, K. Katō, B. Lalremruata, Y. Lee, A. Makinaga, K. Matsumoto, M. Mikhaylyukova, G. Pikulina, V. Pronyaev, A. Saxena, O. Schwerer, S. Simakov, N. Soppera, R. Suzuki, S. Takács, X. Tao, S. Taova, F. Tárkányi, V. Varlamov, J. Wang, S. Yang, V. Zerkin, Y. Zhuang, Towards a more complete and accurate experimental nuclear reaction data library (exfor) : International collaboration between nuclear reaction data centres (nrdc), Nuclear Data Sheets 120 (2014) 272–276 (2014). doi:10.1016/j.nds.2014.07.065. x, xi, 134, 135, 139

[11] E. Rimmer, P. Fisher, Resonances in the (p, n) reaction on 12c, Nuclear Physics A 108 (3) (1968) 561–566 (1968). doi:10.1016/0375-9474(68)90324-2. x, xi, 134, 135, 139

[12] P. Arce, J. I. Lagares, L. Harkness, D. Pérez-Astudillo, M. Cañadas, P. Rato, M. de Prado, Y. Abreu, G. de Lorenzo, M. Kolstein, A. Díaz, Gamos : A framework to do geant4 simulations in different physics fields with an user-friendly interface, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 735 (2014) 304–313 (2014). doi:10.1016/j.nima.2013.09.036. 134

[13] Hadronic | geant4.web.cern.ch.
URL http://geant4.web.cern.ch/collaboration/working_groups/hadronic 140

[14] G. Amadio, J. Apostolakis, M. Bandieramonte, A. Bhattacharyya, C. Bianchini, R. Brun, P. Canal, F. Carminati, L. Duhem, D. Elvira, J. d. F. Licht, A. Gheata, R. L. Iope, G. Lima, A. Mohanty, T. Nikitina, M. Novak, W. Pokorski, R. Seghal, O. Shadura, S. Vallecorsa, S. Wenzel, The GeantV project preparing the future of simulation, Journal of Physics : Conference Series 664 (7) (2015) 072006 (Dec. 2015). doi:10.1088/1742-6596/664/7/072006. 140

Chapitre 6

Développement de la simulation du système DPGA dans Geant4 et de la chaîne d'analyse des données simulées

Préambule

Jusqu'à présent, nous avons introduit les éléments fondamentaux de la simulation du point de vue des processus physiques et des grandeurs d'intérêt pour appréhender le contrôle en ligne. Avant d'étudier la problématique de la mesure en ligne, nous allons décrire l'application spécialement développée avec Geant4.10.4 pour reproduire les caractéristiques du détecteur et simuler des conditions d'irradiation très diverses.

Sommaire

6.1 Structure générale de la simulation 144
6.1.1 Modélisation de la géométrie 144
6.1.2 Mise en place des processus physiques 144
6.1.3 Définition de la source 146
6.2 Simulations effectuées 147
6.2.1 Simulation effectuées pour déterminer l'acceptance et la sensibilité absolue du DPGA 147
6.2.2 Simulation d'une irradiation par un faisceau de protons et analyse des données enregistrées 148
6.2.3 Étapes de la simulation du profil d'activité β^+reconstruit 150
6.2.4 Simulation du dépôt d'énergie 151
6.3 Bilan 153

6.1 Structure générale de la simulation

Comme décrit dans le chapitre 4, parmi les environnements de simulations Monte-Carlo utilisés en physique nucléaire, l'un des plus performants est basé sur l'environnement Geant4. En effet conçu et construit comme une véritable « boîte à outils », il peut simuler efficacement des modèles physiques dans une large gamme d'énergie et manipuler des géométries complexes.

Comme pour tout programme de simulation, il est indispensable de définir les paramètres suivants :

— Modélisation de la géométrie.

— Mise en place des processus physiques.

— Définition de la source.

— Mise en place du modèle de détecteur.

Nous abordons les trois premières étapes ici. Quant à la dernière, elle sera décrite en détail plus loin lors de la description de la simulation du profil d'activité β^+reconstruit.

6.1.1 Modélisation de la géométrie

Puisque la construction du DPGA a été achevée avant le début de ce travail, nous avons pu directement utiliser les plans mécaniques pour le modéliser. Le détecteur modélisé, visible sur la figure 6.1, a donc des propriétés géométriques identiques à celle du DPGA (voir section 3.2).

Les 240 canaux de détection sont représentés à travers les 240 cristaux de LYSO de 13 x 13 x 15 mm^3 entourés d'une couche de téflon. Les PMT sont représentés par un tube en verre. Les canaux de détection sont regroupés par quatre pour former un quartet. Cinq quartets forment un module et chaque demi-couronne est constituée de six modules. Les lignes sont décalées les unes par rapport aux autres de 6,5 mm (la moitié de la largeur d'un cristal) selon l'axe du faisceau.

Comme nous n'avons pas pu obtenir la constitution exacte des cristaux utilisés dans le DPGA, nous avons utilisé celle des cristaux de LYSO Prelude 420 de Saint-Gobain. En accord avec la notice des cristaux Prelude [1], le LYSO sera modélisé avec les caractéristiques mentionnées dans le tableau 6.1.

Dans la simulation, le rôle des cristaux est d'arrêter les photons et de leur permettre d'interagir. Tous les processus en aval liés à la création de photons lumineux et ceux liés au fonctionnement des tubes photomultiplicateurs n'ont pas été modélisés. La numérotation des cristaux est la même que celle utilisée dans le DPGA.

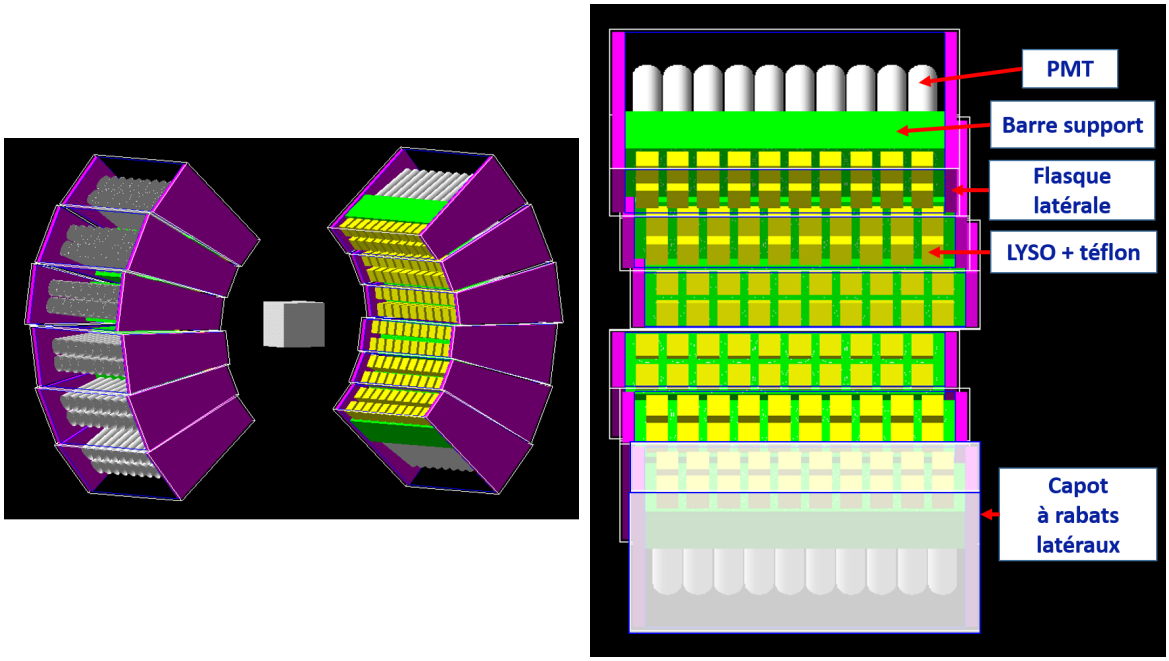
Au centre du champ de vue du détecteur est placé un volume objet dans lequel vont avoir lieu les annihilations. Le principal objet utilisé pour la simulation représente une cible parallélépipédique de PMMA dans laquelle viendra interagir le faisceau d'ions incident. C'est une configuration que nous utilisons lors de nos expériences en faisceau. Le DPGA dispose dans son champ de vue d'un support permettant de poser une cible de PMMA à la même position que celle simulée. Le PMMA est modélisé avec les caractéristiques mentionnées dans le tableau 6.1.

Afin de pouvoir simuler les interactions pouvant avoir lieu dans les modules, les supports mécaniques des modules ont également été simulés (figure 6.1b). Ainsi, en plus des cristaux de LYSO, le module est modélisé avec le téflon qui entoure les cristaux, la barre support en POM-C (tableau 6.1), les flasques latérales en POM-C et le capot à rabats latéraux en PVC.

6.1.2 Mise en place des processus physiques

Pour la partie électromagnétique, nous utilisons la *physics list* recommandée par la communauté, G4EmStandardPhysics_option3, décrite à la section 4.4 avec une légère modification. Afin d'optimiser le temps de calcul, les processus de relaxations atomiques sont désactivés.

Pour la partie hadronique, nous avons choisi d'utiliser la *physics list* QGSP_BIC (pour Quark Gluon String Physics and Binary Ion Cascade) qui gère l'ensemble des interactions nucléaires de



(a) Vue complète du DPGA modélisé et d'une cible de PMMA de 5x5x5 cm^3 placée au centre du champ de vue.

(b) Vue détaillée d'une demi-couronne.

FIGURE 6.1 – Le DPGA modélisé dans Geant4. Les 240 canaux de détection sont représentés par 240 cristaux de LYSO entourés de Téflon (en jaune sur la figure).

TABLEAU 6.1 – Caractéristiques des matériaux modélisés dans Geant4 pour la simulation du DPGA et de sa cible.

	LYSO	PMMA	POM-C	G4_PLASTIC_SC_VINYLTOLUENE (PVC)	G4_Pyrex_Glass (verre)
Densité ($g.cm^{-3}$)	7.1	1,19	1,41	1,032	2,23
Composition	$Lu_{1.8}$ $Y_{0.2}$ Si O_5 :Ce	C_5 H_8 O_2	C H_2 O	C_9 H_{10}	$B_{0.0400639}$ $O_{0.539561}$ $Na_{0.0281909}$ $Al_{0.011644}$ $Si_{0.377219}$ $K_{0.00332099}$

type nucléon-noyau ou noyau-noyau, inélastiques, en vol et au repos. La *physics list* est donc utilisée avec les modèles listés ci-dessous :

— G4EMStandardPhysics - Physique électromagnétique. Remplacée par la *physics list* G4EmStandardPhysics_-option3.

— G4EMExtraPhysics - Rayonnement synchrotron. Rayonnement électromagnétique émis lorsque les particules chargées sont accélérées radialements.

— G4DecayPhysics - Désintégrations des éléments instables.

— G4HadronElasticsPhysics - Diffusion élastique des hadrons.

— G4HadronPhysicsQGSP_BIC - Physique des hadrons (voir chapitre 5).

— G4StoppingPhysics - Permet la capture nucléaire au repos des particules chargées négativement (π^-, μ^- etc.)

— G4IonPhysics - Physique des ions. Processus et modèles inélastiques pour l'alpha, le deutéron et le triton.

Afin de simplifier le modèle, les processus de désintégrations radioactifs ne sont par défaut pas pris en compte dans la *physics list* QGSP_BIC. Nous avons donc rajouté la classe G4RadioactiveDecay pour pouvoir étudier les émetteurs β^+.

6.1.3 Définition de la source

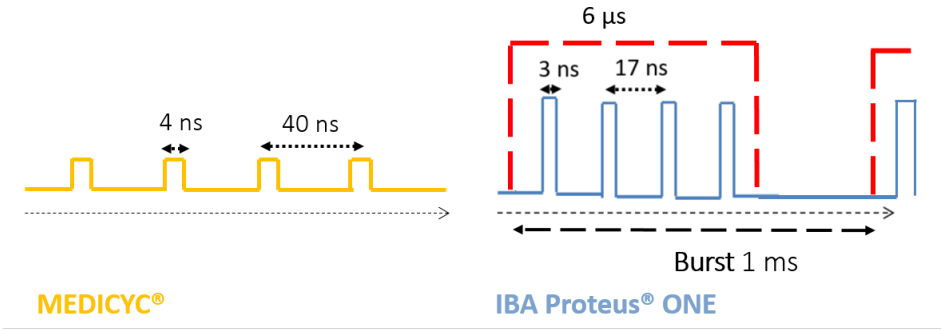
Pour pouvoir générer des particules primaires de manière la plus souple possible, nous avons choisi d'utiliser le module GeneralParticleSource (GPS). Ce module permet de spécifier facilement, par ligne de commande ou par macro, tous les types de sources. De plus, ce type de module est particulièrement bien adapté à la génération de faisceau car il est possible de spécifier la distribution spectrale, spatiale et angulaire des particules de la source primaire.

Afin de tenir compte de la structure temporelle des accélérateurs, nous avons choisi de spécifiquement développer des lignes de commandes dédiées.

Au cours de nos simulations nous avons principalement utilisé deux types de sources : une source ponctuelle de positons et des faisceaux de protons. La première a été utilisée pour caractériser l'acceptance du DPGA. Les faisceaux de protons ont été définis par rapport aux caractéristiques de la ligne Medicyc et de la ligne PROTEUS® ONE (voir tableau 6.2). Dans les deux cas, le faisceau de protons est simulé sans extension latérale et si la simulation des protons est indépendante, les caractéristiques temporelles de la ligne faisceau sont appliquées à la création de chaque proton.

TABLEAU 6.2 – Paramètres de la structure temporelle des faisceaux Medicyc et PROTEUS® ONE utilisés dans la simulation. Dans le cas de PROTEUS® ONE, l'intensité du faisceau dépend de l'énergie initiale du faisceau (les taux de transmission (TT) sont de 1,5 % à 120 MeV et de 6,2% à 220 MeV).

	Medicyc	PROTEUS® ONE	
Période des bunchs (ns)	40	17	
Temps de déversement (ns)	4	3	
Nombre de protons par bunch	1260 (5 nA)	120 MeV	220 MeV
		5312 (TT 1,5%)	21955 (TT 6,2%)
Période des burst	/	1 ms	
Nombre de bunchs par burst	/	353	



6.2 Simulations effectuées

Nous allons ici introduire les différentes simulations que nous avons effectuées dans le cadre de ce travail de thèse. Le but n'est pas ici d'en faire une description détaillée, elles seront réintroduites et replacées dans leur contexte dans les paragraphes ad-hoc. En revanche cela permet d'avoir une vision globale de l'utilisation que nous avons faite de la simulation Monte-Carlo dans le cadre du développement du DPGA et des algorithmes de reconstruction qui lui sont associés. Cela permet également de visualiser la façon dont nous avons utilisé Geant4 comme un outil pour générer des lots de données ayant des caractéristiques identiques à celles acquises par le DPGA.

6.2.1 Simulation effectuées pour déterminer l'acceptance et la sensibilité absolue du DPGA

Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre 2, l'un des défis à résoudre pour pouvoir effectuer un contrôle en ligne en temps réel est la faible statistique disponible pour la mesure. Pour résoudre ce défi, le DPGA a donc été conçu comme un détecteur pixélisé possédant un grand champ de vue, en tenant compte des ouvertures nécessaires au passage du faisceau. Néanmoins, d'une part, en TEP 3D, la sensibilité (le taux de coïncidences vraies détectées) varie en fonction de la position le long de l'axe du tomographe (axe longitudinal) comme le montre la figure 6.2 et d'autre part, une géométrie incomplète provoque des artefacts géométriques dans les distributions d'activité reconstruites.

Ainsi pour pouvoir comprendre nos données expérimentales et éventuellement corriger cette variation de sensibilité, il est important de pouvoir caractériser la sensibilité du DPGA le long de l'axe longitudinal. Pour cela nous avons déterminé la sensibilité absolue définie comme le taux de coïncidences vraies détectées pour une source de positons en (X = 0, Y = 0) sans atténuation. Nous avons également caractérisé les composantes de la sensibilité : l'acceptance et l'efficacité de détection des cristaux. L'acceptance, encore appelé efficacité géométrique, est définie comme le taux d'événements où deux cristaux situés sur chaque demi-couronne du DPGA sont traversés

par des photons. En effet, seule une partie des photons interagissent et déposent 511 keV dans les cristaux de LYSO du DPGA. Dans le cadre du DPGA, l'efficacité définie comme la probabilité que deux photons de 511 keV soient totalement absorbés est d'environ 23%.

Ainsi à partir de la figure 6.3, nous pouvons observer que l'acceptance du DPGA est de 5,2% au centre du champ de vue et qu'elle a, « comme prévu », une forme en triangle. Le pic de sensibilité absolue est d'environ 1,5%. Si l'on compare avec les pics de sensibilités des TEP, généralement comprises entre 0,5 et 5% (voire 8% pour des TEP adaptées aux petits animaux [2]) la sensibilité du DPGA peut apparaitre faible. À titre de comparaison, l'OpenPET, qui a développé une géométrie optimisée, possède un pic de sensibilité de 5,1% en mode ouvert (et jusqu'à 7,2% en mode fermé) [3].

Néanmoins, au-delà de la géométrie ouverte, le DPGA est un démonstrateur et la partie détecteur n'a pas été optimisée. En effet, la taille des cristaux reste faible par rapport à la surface couverte. Pour augmenter cette sensibilité sans changer le détecteur, nous avons essayé de regrouper (clusteriser) les mesures de charges de différents cristaux voisins de la plus grande charge mesurée. Si en théorie la clusterisation permet d'espérer un gain de sensibilité de l'ordre de 20% (figure 6.3), en pratique le bruit de fond et les faibles énergies déposées sur les cristaux voisins rendent difficile la mise en place d'un algorithme de clusterisation suffisamment efficace.

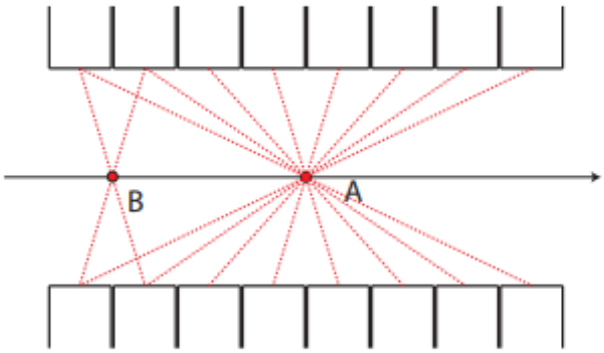


FIGURE 6.2 – Variabilité de la sensibilité axiale en TEP 3D. Une source positionnée au centre du tomographe (position A) est vue avec un angle d'ouverture plus important que pour source excentrée (B). Adapté de [4].

6.2.2 Simulation d'une irradiation par un faisceau de protons et analyse des données enregistrées

Le développement de cette simulation a été motivé par trois objectifs :

1. Comparer les résultats expérimentaux obtenus sur la ligne Medicyc.
2. Évaluer les performances du système DPGA pour les futures expérimentations sur la ligne 230 MeV (PROTEUS® ONE) avec un système de DAQ µTCA.
3. Simuler un traitement complet.

En réalité le troisième objectif est une finalité qui s'inscrit dans les objectifs à long terme du DPGA. Si cet objectif ne rentre pas dans le cadre de ce travail compte tenu du temps imparti à la thèse, il rappelle que la simulation devra être la plus modulaire possible afin d'ajouter à terme un plan de traitement.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons développé une simulation capable de simuler l'irradiation d'une cible par un faisceau de protons pour les lignes Medicyc et PROTEUS® ONE. Des exemples d'irradiation d'une cible de PMMA par un faisceau de protons de 65 MeV et 120 MeV sont présentés sur la figure 6.4. Le faisceau de protons est simulé sans extension latérale. Chacun des protons est simulé indépendamment et constitue un événement au sens de la simulation.

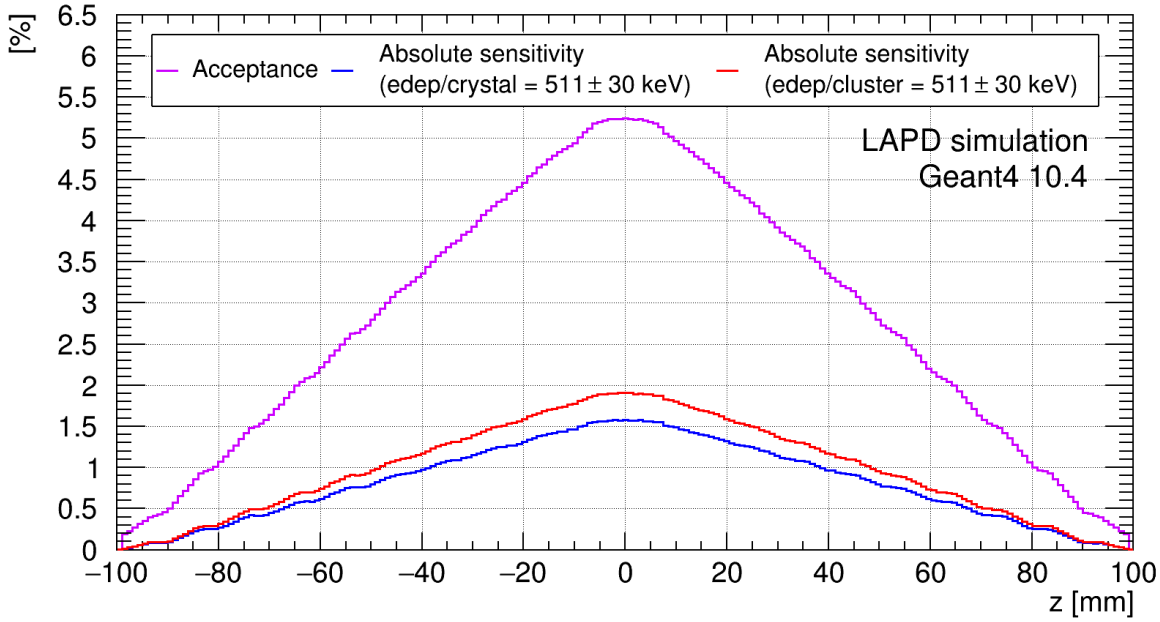
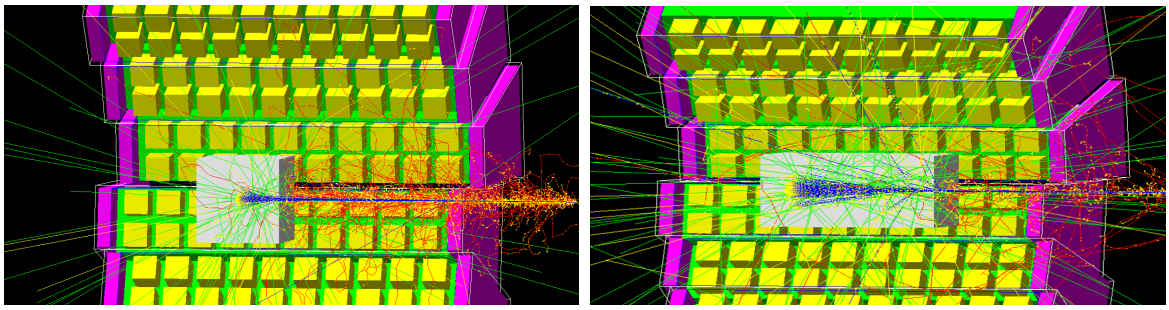


FIGURE 6.3 – Évolution de l'acceptance et de la sensibilité absolue du DPGA en fonction de la position le long de l'axe longitudinal.



(a) Irradiation d'une cible de PMMA de 5x5x5 cm^3 par un faisceau de protons de 65 MeV.

(b) Irradiation d'une cible de PMMA de 5x5x10 cm^3 par un faisceau de protons de 120 MeV.

FIGURE 6.4 – Irradiation d'une cible de PMMA par des faisceaux de protons de différentes énergies avec Geant4. Le pic de Bragg est placé au centre du champ de vue du DPGA. Les protons sont représentés en bleu, les gamma en vert, les électrons en rouge, les positons en violet et les dépôts d'énergie en jaune.

La simulation devait également être conçue pour enregistrer des données permettant d'étudier le dépôt de dose, le profil d'activité β^+ et la reconstruction du profil d'activité β^+ mesurée par le DPGA simulé.

L'enregistrement des données est séparé en deux parties indépendantes :

1. Une partie « cible », qui comprend un enregistrement des caractéristiques de tous les β^+ produits dans la cible.
2. Une partie « cristal », qui comprend un enregistrement des caractéristiques de toutes les interactions (hits) ayant eu lieu dans les cristaux pour un événement simulé.

La première partie contient donc toutes les informations pour étudier le profil d'activité β^+. En revanche la deuxième partie ne contient que des informations brutes. Pour que les événements simulés obtenus soit comparables aux événements réels plusieurs étapes sont nécessaires.

6.2.3 Étapes de la simulation du profil d'activité β^+ reconstruit

6.2.3.1 Agrégation de dépôts d'énergie par cristal

Premièrement, nous agrègerons, par événement, l'ensemble des hits générés dans les cristaux correspondants. En effet, au cours d'un même événement, plusieurs particules et photons peuvent déposer de l'énergie dans un même cristal. Comme en hadronthérapie, les dépôts d'énergie au sein d'un même événement peuvent avoir lieu à des temps différents, nous avons agrégé les dépôts d'énergie des hits dans un même cristal uniquement si les temps de détection sont dans les 200 ns qui suivent la détection du premier hit dans ce cristal.

Une fois que tous les cristaux sont constitués, les différentes composantes des cristaux sont calculées :

— L'énergie déposée dans le cristal est la somme de chaque dépôt d'énergie à laquelle est ajoutée, par tirage gaussien, la résolution en énergie du DPGA (13% à 511 keV). En réalité cette résolution est une valeur moyenne puisqu'elle fluctue d'une voie à l'autre. En effet, les cristaux n'ont pas tous le même rendement de scintillation, leur couplage à la photocathode du PMT n'est pas rigoureusement reproductible et les gains des PMT ne sont pas identiques.

— Le temps de l'interaction dans le cristal est calculé à partir de la moyenne du temps d'interaction des hits.

6.2.3.2 Application de l'approche minimale par événement

Les coïncidences temporelles sont recherchées, par événement, en appliquant les sélections géométrique, temporelle et énergétique expérimentales. Lorsqu'une coïncidence est trouvée, l'approche minimale est appliquée et une recherche de l'émetteur β^+ ayant produit la coïncidence est effectuée à partir de l'enregistrement des données de la cible.

À cette étape, les événements obtenus correspondent donc aux événements expérimentaux, si ce n'est les critères énergétique et temporel qui correspondent déjà aux événements retenus pour l'analyse. Les événements sont appelés « événements reconstruits ».

6.2.3.3 Méthode de duplication des données

Bien que la simulation soit voulue la plus fidèle possible, simuler un faisceau de protons de plusieurs minutes représente un temps de calcul prohibitif. Pour pallier ce problème nous avons développé une méthode pour dupliquer les événements simulés :

1. Les événements simulés sont triés en fonction du temps de création du proton (figure 6.5 1).
2. Le lot d'événements simulé est dupliqué jusqu'à obtenir le nombre de protons souhaité (figure 6.5 2).
3. Pour éviter d'avoir un même motif, les temps d'annihilations de chacun des émetteurs β^+ sont de nouveau tirés avec une loi exponentielle (figure 6.5 3).

Cette méthode de duplication à partir d'événement traités permet de minimiser le volume de données et le temps de calcul à condition que le nombre d'événements reconstruits soit suffisamment élevé.

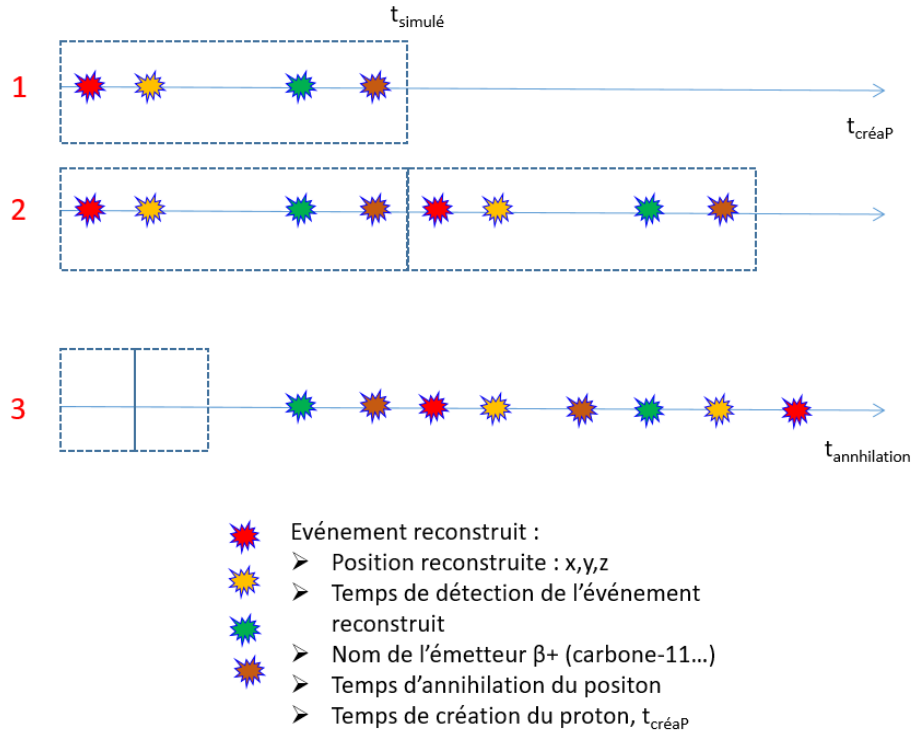


FIGURE 6.5 – Illustration de la méthode de duplication des données simulées à partir des événements reconstruits. Cette méthode se décompose en 3 étapes : (1) Les événements simulés sont triés en fonction du temps de création du proton. (2) Le lot d'événements simulé est dupliqué jusqu'à obtenir le nombre de protons souhaité. (3) Pour éviter d'avoir un même motif, les temps d'annihilations de chacun des émetteurs β^+sont de nouveau tirés avec une loi exponentielle.

6.2.3.4 Simulation de la DAQ

La DAQ est modélisée sous la forme d'un temps mort non extensible. Après un tri temporel des événements reconstruits, une fréquence d'acquisition f est appliquée. Après qu'un premier événement ait été acquis, les événements sont ensuite acquis à raison d'un événement toutes les 40 ms dans le cas de la DAQ VME (25 Hz).

6.2.4 Simulation du dépôt d'énergie

Pour optimiser le volume de l'ensemble des données enregistrées, la simulation n'enregistre que les événements ayant produit un émetteur β^+. Ainsi, pour obtenir le dépôt de dose correspondant, nous avons choisi d'effectuer une simulation indépendante utilisant les « Command-based scoring » [5]. En effet, les Command-based scoring sont un ensemble de commandes interactives permettant à l'utilisateur d'enregistrer facilement des grandeurs physiques couramment utilisées (telles que l'énergie déposée, la dose, le flux ...) à partir d'un volume voxélisé. Les Command-based scoring permettent également à l'utilisateur de filtrer les particules.

L'ensemble des dépôts de dose obtenus pour des irradiations de protons de plusieurs énergies dans une cible de PMMA est présenté sur la figure 6.6. Nous avons également établi des tables de conversions entre la position du pic de Bragg et l'énergie des protons pour plusieurs matériaux (figure 6.7).

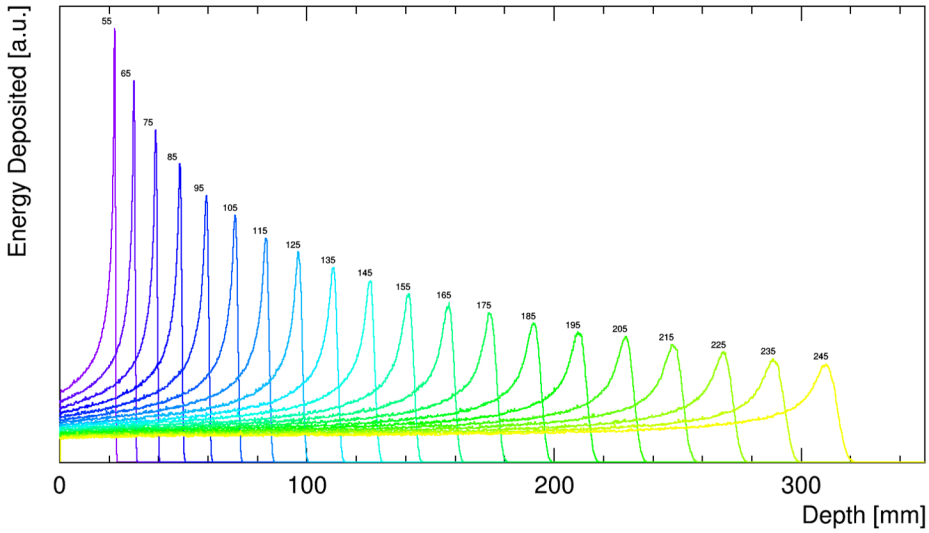


FIGURE 6.6 – Comparaison de la distribution de dose en profondeur de faisceaux de protons d'énergie cliniques dans du PMMA.

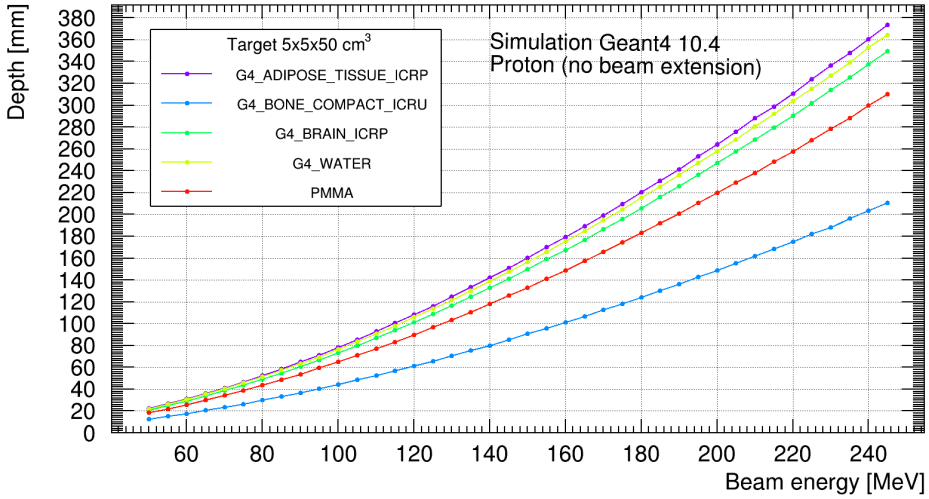


FIGURE 6.7 – Évolution de la position du Pic de Bragg en fonction de l'énergie initiale du proton pour différents matériaux. La composition des matériaux « G4_* » est disponible dans [5].

6.3 Bilan

Le code Monte-Carlo Geant4 a été utilisé pour développer la simulation de notre prototype expérimental, le DPGA, dans diverses conditions. La simulation est utilisée pour générer les interactions ayant lieu dans la cible et dans les cristaux.

Dans un premier temps cette simulation nous a permis de caractériser la sensibilité absolue du détecteur DPGA et d'étudier le profil d'activité β^+. Dans un second temps, à partir de paramètres expérimentaux mesurés sur le détecteur DPGA, nous avons développé, hors ligne, un programme spécifique pour reconstruire des lots de données ayant des caractéristiques compatibles avec celles acquises par le DPGA. Afin de valider notre simulation et de mieux comprendre la réponse de notre détecteur, nous comparerons les simulations avec nos données expérimentales prises sur la ligne Medicyc.

Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi de développer une simulation complète des interactions hadroniques. Dans un contexte clinique, afin de minimiser le temps de calcul, on ne simule généralement pas la production des émetteurs β^+à partir des interactions hadroniques mais en appliquant la méthode analytique décrite dans le chapitre précédent à la section 5.3. Pour rappel, cette méthode consiste à convertir la fluence de protons à la surface de chaque voxel en taux de production des émetteurs β^+à partir de leurs sections efficaces.

Si cette méthode analytique ne permet pas d'étudier le profil d'activité β^+, ni l'impact du bruit de fond et ajoute quelques incertitudes, elle reste une alternative intéressante pour prédire rapidement le production d'isotopes β^+et donc l'activité β^+au cours de l'irradiation. Une description détaillée de l'application de cette méthode dans un cadre clinique se trouve dans [6, 7, 8, 9].

Bibliographie

[1] PreLude™ 420 crystal Cerium doped Lutetium | Products | Saint-Gobain Crystals.
URL https://www.crystals.saint-gobain.com/products/prelude-420-LYSO 81, 144

[2] PET/MRI · RS2d.
URL http://www.rs2d.com/fr/imagerie-preclinique/gamme-nanoscan/petmri/ 148

[3] H. Tashima, E. Yoshida, N. Inadama, F. Nishikido, Y. Nakajima, H. Wakizaka, T. Shinaji, M. Nitta, S. Kinouchi, M. Suga, H. Haneishi, T. Inaniwa, T. Yamaya, Development of a small single-ring OpenPET prototype with a novel transformable architecture, Physics in Medicine and Biology 61 (4) (2016) 1795–1809 (Feb. 2016). doi:10.1088/0031-9155/61/4/1795. ix, 61, 148

[4] M. Hamonet, Tomographie hybride simultanée TEP/TDM combinant détecteurs à pixels hybrides et modules phoswich à scintillateurs, phdthesis, Aix-Marseille (Apr. 2016).
URL http://www.theses.fr/2016AIXM4012 xi, 148

[5] Geant4 Book For Application Developers — Book For Application Developers 10.4 documentation.
URL http://geant4-userdoc.web.cern.ch/geant4-userdoc/UsersGuides/ForApplicationDeveloper/BackupVersions/V10.4/html/index.html xi, 111, 151, 152

[6] I. Pshenichnov, I. Mishustin, W. Greiner, Distributions of positron emitting nuclei in proton and carbon ion therapy studied with GEANT4, Physics in Medicine and Biology 51 (23) (2006) 6099–6112 (Nov. 2006). doi:10.1088/0031-9155/51/23/011. 153

[7] K. Parodi, A. Ferrari, F. Sommerer, H. Paganetti, Clinical CT-based calculations of dose and positron emitter distributions in proton therapy using the FLUKA Monte Carlo code, Physics in Medicine and Biology 52 (12) (2007) 3369–3387 (May 2007). doi:10.1088/0031-9155/52/12/004. 153

[8] K. Parodi, H. Paganetti, H. A. Shih, S. Michaud, J. S. Loeffler, T. F. DeLaney, N. J. Liebsch, J. E. Munzenrider, A. J. Fischman, A. Knopf, T. Bortfeld, Patient Study of In Vivo Verification of Beam Delivery and Range, Using Positron Emission Tomography and Computed Tomography Imaging After Proton Therapy, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 68 (3) (2007) 920–934 (Jul. 2007). doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.063. 153

[9] F. Sommerer, F. Cerutti, K. Parodi, A. Ferrari, W. Enghardt, H. Aiginger, In beam PET monitoring of mono-energetic16o and12c beams : experiments and FLUKA simulations for homogeneous targets, Physics in Medicine and Biology 54 (13) (2009) 3979–3996 (Jun. 2009). doi:10.1088/0031-9155/54/13/003. 153

Troisième partie

Résultats

Chapitre 7

Étude des radioisotopes β^+ produits au cours de l'irradiation

Préambule

Comme expliqué dans la première partie de ce manuscrit, dans le cadre de l'hadronthérapie, les radioisotopes β^+ sont créés tout au long du parcours du projectile par des réactions nucléaires. Leur nature et leur taux de production sont directement dépendants de la composition de la matière traversée, de l'énergie initiale du hadron et de la nature de ce dernier. En conséquence la forme du profil d'activité β^+ mesuré varie significativement selon les conditions initiales. Ce chapitre a donc pour objectif l'étude du profil d'activité β^+ dit « vrai », c'est-à-dire le profil β^+ issu directement de la position d'annihilation des β^+. Ce profil correspondrait à des spectres physiques (bruts) qui seraient mesurés par un détecteur parfait, tant en termes d'acceptance que de résolution en énergie. Ce profil vrai est donc une première étape pour comprendre, sans biais de reconstruction et indépendamment de tout instrument, les conditions rencontrées lors des expérimentations réalisées ou à venir. Dans le cadre de ce travail focalisé sur la mesure du front distal du profil d'activité β^+, nous avons choisi d'utiliser la *physics list* BIC qui présente un bon compromis entre précision et temps de calcul.

Sommaire

7.1 Émetteurs β^+ produits au cours d'une irradiation par des protons de 65 MeV . . . 160
- 7.1.1 Principaux radioisotopes β^+ produits lors de l'irradiation d'une cible de PMMA 160
- 7.1.2 Taux de production et d'annihilation des différents émetteurs β^+ 161
- 7.1.3 Contributions des différents radioisotopes au profil d'activité β^+ en fonction du temps 162
- 7.1.4 Étude du profil d'activité β^+ en fonction du temps 167
- 7.1.5 Bilan 171

7.2 Émetteurs β^+ produits au cours d'une irradiation par des protons de hautes énergies (120 - 220 MeV) 174
- 7.2.1 Principaux radioisotopes β^+ produits lors de l'irradiation d'une cible de PMMA 174
- 7.2.2 Taux de production et d'annihilation des différents émetteurs β^+ 174
- 7.2.3 Contributions des différents radioisotopes au profil d'activité β^+ en fonction du temps 174
- 7.2.4 Contributions des différents radioisotopes au profil d'activité β^+ en fonction du temps 181
- 7.2.5 Bilan de l'étude de la production d'isotopes lors d'une irradiation d'une cible de PMMA avec des protons de 120 et 220 MeV 181

7.3 Comparaison multi énergies pour les protons et perspectives pour l'optimisation de l'acquisition 186

7.1 Émetteurs β^+ produits au cours d'une irradiation par des protons de 65 MeV

7.1.1 Principaux radioisotopes β^+ produits lors de l'irradiation d'une cible de PMMA

Nous avons simulé l'irradiation d'une cible de PMMA de 5 x 5 x 5 cm^3, composée des éléments C, O et H, par un faisceau de protons de 65 MeV similaire à celui de Medicyc. Nous obtenons un **taux de production total**, défini comme le rapport entre le nombre d'émetteurs β^+ produits sur le nombre total de protons, de 9,48.10^{-3} β^+/proton (soit pour le cas d'un faisceau Medicyc à 5 nA, environ 299 millions de β^+/seconde [1]) principalement (taux de production de chaque radioisotope supérieur à 0,01 %) dû à huit radioisotopes β^+. Ces différents radioisotopes sont reportés dans le tableau 7.1.

TABLEAU 7.1 – Caractéristiques d'intérêt obtenues par simulation pour les principaux isotopes β^+ produits durant une irradiation en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA (5x5x5 cm^3). L'incertitude indiquée correspond à l'écart-type de la distribution.

Isotope	$t_{1/2}$	Énergie moyenne de création du e^+ [MeV]	Parcours moyen du e^+ [mm] (longitudinal)	Taux d'échappement du e^+ de la cible [%]	Réaction de production principale	Énergie de seuil de production [MeV]
${}^{8}_{5}$B	770 ms	4,5 ± 3,2	14,0 ± 10,5 (7,2 ± 7,9)	35	${}^{12}_{6}$C$(p,n\,\alpha)$ ${}^{8}_{5}$B	28,32
${}^{10}_{6}$C	19,29 s	0,8 ± 0,4	2,0 ± 1,4 (1,1 ± 0,9)	7	${}^{12}_{6}$C$(p,2n)^{11}_{7}$N | ${}^{11}_{7}$N $\rightarrow$ ${}^{10}_{6}$C $+ p$	35,94
${}^{11}_{6}$C	20,36 min	0,4 ± 0,2	0,8 ± 0,5 (0,6 ± 0,3)	1	${}^{12}_{6}$C(p,pn) ${}^{11}_{6}$C	20,29
${}^{12}_{7}$N	11 ms	6,0 ± 2,7	18,1 ± 9,0 (9,5 ± 8,4)	49	${}^{12}_{6}$C(p, n) ${}^{12}_{7}$N	19,64
${}^{13}_{7}$N	9,96 min	0,5 ± 0,3	1,1 ± 1,0 (0,8 ± 0,7)	1	p + ${}^{12}_{6}$C$\rightarrow$ $\xi\gamma$+${}^{13}_{7}$N $\xi \in [1;4]$	/
${}^{14}_{8}$O	1,17 min	0,7 ± 0,4	1,9 ± 1,4 (1,0 ± 0,9)	6	${}^{16}_{8}$O(p, p2n)${}^{14}_{8}$O	30,71
${}^{15}_{8}$O	2,04 min	0,7 ± 0,4	1,8 ± 1,2 (1,0 ± 0,8)	2	${}^{16}_{8}$O(p, pn) ${}^{15}_{8}$O	16,65
${}^{17}_{9}$F	1,07 min	0,7 ± 0,4	1,8 ± 1,2 (1,0 ± 0,8)	<1	p + ${}^{16}_{8}$O$\rightarrow$${}^{17}_{9}$F+$\xi\gamma$ $\xi \in [1;4]$	/

Trois critères doivent être vérifiés pour effectuer le contrôle balistique du faisceau par la mesure du profil d'activité β^+. On doit avoir :

1. **Corrélation spatiale entre la trajectoire des protons et le lieu de création des radioisotopes β^+** qui doivent être issus d'une réaction directe entre les protons et les atomes de la cible de PMMA.
2. **Corrélation spatiale entre lieu de création et d'annihilation des β^+** : il est nécessaire que les β^+ s'annihilent à un endroit proche de leur lieu de création. Cette distance entre les lieux de création et d'annihilation est caractérisée par le parcours moyen et influe sur la résolution spatiale intrinsèque.
3. **Forte activité β^+ dans les premiers instants du traitement** : Ceci nécessite d'avoir des émetteurs β^+ produits en grande quantité et ayant une demi-vie la plus courte possible.

Le premier critère est vérifié comme on peut le voir dans le tableau 1, colonne « Réaction de production principale ». Les radioisotopes sont créés à la suite de réactions hadroniques directes entre les protons et les éléments présents tout au long de leur parcours. On peut toutefois noter une exception pour le ^{10}C dont la création passe majoritairement (65%) par l'intermédiaire du ^{11}N. Cependant ce dernier ayant une période de désintégration imperceptible, cela n'a pas d'impact sur la corrélation entre le lieu de création du radioisotope β^+ et le passage du faisceau de protons.

1. Medicyc : 2,5.10^7 bunchs/seconde et 5 nA : 1260 protons/bunch

Le deuxième critère est déjà un peu plus complexe à évaluer. La plupart des radioisotopes utilisés lors d'un examen clinique en TEP produisent des β^+qui ont un parcours moyen inférieur à 5 mm [1], ce qui introduit une incertitude inférieure à 0,5 mm sur la résolution spatiale [2], négligeable devant les 4 à 6 mm de résolution pour la plupart des systèmes TEP corps entier [3]. Dans le cas d'une irradiation par protons, les radioisotopes produits (tableau 1) ont des β^+avec un parcours moyen qui varie d'un demi mm à plusieurs dizaines de mm. Dans notre cas, les β^+du carbone-11 et l'oxygène-15, produits majoritairement, ont un parcours moyen inférieur à 2 mm. L'azote-12, troisième isotope le plus fréquent, a un parcours moyen de 18 mm et semble ne pas vérifier le second critère. Néanmoins, comme souligné dans l'expérience de Dendooven *et al.* [4], une imagerie TEP ^{12}N avec 18 mm de résolution resterait intéressante. En effet cette résolution spatiale intrinsèque reste inférieure aux 22 mm propres aux systèmes d'imagerie gamma prompts [5]. Dans le cas où le nombre d'atomes de ^{12}N est supérieur à celui des $\gamma_{prompts}$, on peut s'attendre à ce qu'un système « TEP ^{12}N » permette un contrôle en ligne avec une résolution spatiale supérieure aux $\gamma_{prompts}$. De plus on peut aussi noter que dans le cadre d'un contrôle en ligne longitudinal les parcours moyens longitudinaux des différents isotopes sont tous inférieurs à la dizaine de mm.

Enfin le dernier critère est le plus complexe à évaluer. En effet les structures temporelles des accélérateurs et les plans de traitements des patients peuvent être très différents. Toutefois pour garantir la meilleure corrélation temporelle entre l'activité mesurée et la position du faisceau, il semble indispensable de s'intéresser à la mesure d'émetteurs β^+à courte durée de vie. En conséquence, pour le contrôle en ligne en temps réel, on cherche à acquérir spécifiquement les **« isotopes à décroissance rapide » définis ici comme les isotopes dont la période est inférieure à la seconde**. Toutefois nous devons garder à l'esprit que les isotopes à décroissance rapide contiennent les informations sur l'énergie instantanée du faisceau, tandis que la contribution globale de tous les isotopes donne une information intégrale sur le traitement .

Avec le tableau 7.1, on peut remarquer que les isotopes qui présentent les plus courtes périodes ont un parcours moyen élevé et inversement. Il n'y a donc a priori aucun isotope qui satisfasse à lui seul les trois critères pour un contrôle en ligne temps réel par détection des émetteurs β^+.

Cas particulier de la production de β^+par les $\gamma_{prompts}$

En plus des β^+issus des radioisotopes produits lors des réactions nucléaires, on peut trouver des β^+issus de gamma prompts et dont les principales caractéristiques sont détaillées dans le tableau 7.2. Ces β^+sont produits via le phénomène de création de paire qui n'est pas caractérisé par une demi-vie. Entre la création du gamma prompt et la production du β^+, il s'écoule un temps très court (en moyenne 600 ps). Malgré cela, le parcours de ce type de β^+est relativement élevé et son lieu de production n'est pas directement lié au parcours du proton. Toutefois leur parcours moyen total, qui comprend la distance entre le lieu de production du γ et celui de création du β^+et le parcours moyen du β^+, est de 19.0 mm. Ce parcours moyen est similaire à celui des β^+issus du ^{12}N, ce qui permettrait de les exploiter. Néanmoins expérimentalement ces β^+restent difficiles à acquérir. En effet, compte tenu du temps très court entre la création du γ_{prompt} et l'annihilation, ces β^+sont présents uniquement lors du passage dans la matière des paquets de protons. Ce qui implique que la fréquence d'acquisition doit permettre d'acquérir suffisamment de données pendant la durée d'un bunch (soit 4 ns pour Medicyc). De plus, c'est lors des bunchs que le bruit de fond est le plus important.

7.1.2 Taux de production et d'annihilation des différents émetteurs β^+

Les réaction nucléaires à l'origine des émetteurs β^+présentent différentes énergies de seuil et différentes valeurs de sections efficaces différentielles, les émetteurs β^+ne sont donc pas créés dans des proportions identiques, et il est nécessaire d'étudier le taux de production total en fonction du radioisotope parent.

Nous rappelons qu'à 65 MeV, le taux de production total des différents émetteurs β^+est de

TABLEAU 7.2 – Caractéristiques des β^+produits lors d'une irradiation en protons de 65 MeV dans une cible de PMMA, par processus de conversion de $\gamma_{prompts}$. Le parcours moyen total du β^+comprend la distance entre le lieu de production du γ et celui de création du β^+et le parcours moyen du β^+. Les incertitudes indiquées correspondent aux écarts-types des distributions.

Emetteur β^+	**T_{moyen} [ns]**	**Énergie moyenne de création du e^+ [MeV]**	**Parcours moyen du e^+ [mm] (longitudinal)**	**Distance entre le faisceau et lieu de production du e^+ [mm]**	**Parcours moyen total du e^+ [mm] (longitudinal)**	**Taux d'échappement du e^+ de la cible [%]**
$\gamma_{prompts}$	0,06 ± 0,03	2,5 ± 1,9	7,2 ± 6,0	15,5 ± 9,9	19,0 ± 9,0 (10,1 ± 8,3)	35

9,48.10^{-3} β^+/proton. Sur la figure 7.1a, nous constatons que le $^{11}_{6}$C et $^{15}_{8}$O représentent un peu plus de 84% du total des radioisotopes produits. Cependant leurs demi-vies (respectivement 20 et 2 min) restent longues dans l'optique d'une mesure en temps réel. Par ailleurs nous pouvons remarquer avec les tableaux 7.1 et 7.2 que les β^+produits ne s'annihilent pas tous dans la cible car une partie des positons s'échappe. Or ce sont uniquement ceux qui s'annihilent dans la cible qui seront intéressants à mesurer dans le cadre du contrôle en ligne. Dans ce cas, on utilisera le **taux d'annihilation total**, défini comme le rapport entre le nombre de β^+qui s'annihilent dans la cible et le nombre total de protons. Ce taux est de 8,79.10^{-3} β^+/proton. La différence entre le taux de production total et celui d'annihilation est d'environ 7% et est essentiellement due aux γ (taux d'échappement 35%) et aux ^{12}N (taux d'échappement 49%). Ce taux d'annihilation total est représenté en fonction du radionucléide parent sur la figure 7.1b. Dans ce cas on remarque que la proportion d'isotopes à décroissance rapide est très minoritaire (moins de 10%) et est surtout composée de l'isotope ^{12}N. Il devient donc nécessaire d'étudier quantitativement le nombre d'annihilations pour les différents radioisotopes en fonction du temps.

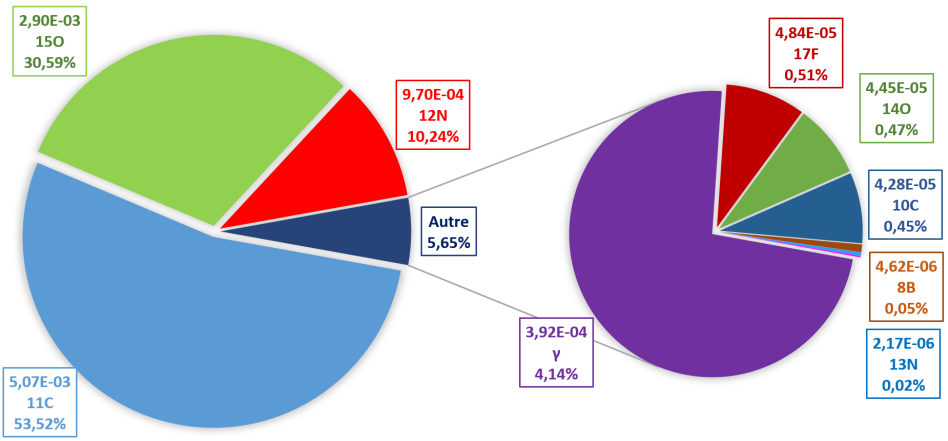
7.1.3 Contributions des différents radioisotopes au profil d'activité β^+en fonction du temps

Afin de conclure sur la faisabilité d'un contrôle en ligne temps réel par mesure de l'activité β^+, il est important d'estimer le nombre théorique de β^+détectables. Un faisceau d'une durée d'une seconde a donc été simulé. Ce temps est un compromis entre l'objectif final d'un contrôle en ligne en temps réel et le temps de simulation. En effet idéalement le contrôle en ligne devra s'effectuer pendant l'irradiation avec une durée inférieure à la seconde.

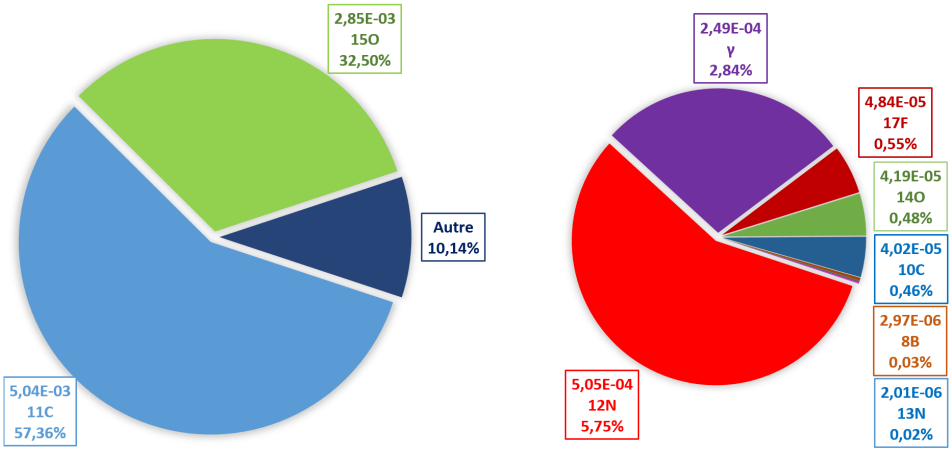
7.1.3.1 Évolution de l'activité β^+en fonction du temps pour une irradiation protons d'une durée d'une seconde

Pour estimer la quantité de β^+qui s'annihilent en fonction du temps, on peut utiliser une méthode relativement simple en physique nucléaire : la méthode des comptages. Elle consiste à évaluer le nombre de β^+provenant de l'échantillon étudié en fonction d'un intervalle de temps. Or, si expérimentalement on ne peut pas dissocier l'origine des différents β^+, par simulation ces informations sont accessibles. Ainsi nous allons pouvoir étudier le comportement temporel de chacun des radioisotopes. Pour cela un ensemble de six temps de mesures différents (1 ms, 100 ms, 1 s, 10 s, 20 min et 4 h) sont regroupés dans la figure 7.2. Pour commenter cette figure 7.2, on distinguera deux périodes : la première qui correspond à la phase d'activation lors de l'irradiation et la deuxième qui correspond à la phase de désactivation qui commence à la fin de l'irradiation. Pendant la phase d'activation, de zéro à une seconde :

- Figure 7.2(a) : sur un intervalle d'une ms, on commence à voir la phase d'activation du ^{12}N. L'activité, due essentiellement aux γ, approche la dizaine de Mbq.
- Figure 7.2(b), sur un intervalle d'une centaine de ms, on observe que l'isotope ^{12}N est large-



(a) Taux de production relatif des principaux émetteurs β^+ produits. **Taux de production** : rapport entre le nombre d'émetteurs β^+ produits pour un radioisotope parent sur le nombre total de protons.



(b) Taux d'annihilation relatif des principaux émetteurs β^+ produits qui s'annihilent dans la cible. **Taux d'annihilation** : rapport entre le nombre d'émetteurs β^+ produit par un radioisotope parent qui se sont annihilés dans la cible sur le nombre total de protons.

FIGURE 7.1 – Taux de production et d'annihilation relatif des principaux émetteurs β^+ produits durant une irradiation en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA. Chaque étiquette de données contient le taux de production, le nom du radioisotope et sa proportion (%).

ment majoritaire. Conformément aux lois d'évolution, l'équilibre séculaire [2] est atteint pour cet isotope en environ 5 périodes. On observe le début de la phase d'activation de ^{15}O. L'activité est alors de l'ordre de la vingtaine de MBq.

- Figure 7.2(c), sur un intervalle d'une seconde, l'activité augmente légèrement et l'isotope ^{12}N reste largement majoritaire. L'activité reste de l'ordre de la vingtaine de MBq.

Pendant la phase de désactivation d'une seconde à vingt minutes :

- Figure 7.2(e) : sur un intervalle de cinq minutes, c'est ^{15}O qui est majoritaire. L'activité décroit rapidement à 200 kBq.
- Figure 7.2(f) : sur un intervalle de quatre heures, c'est le ^{11}C qui est majoritaire. L'activité diminue jusqu'à devenir inférieure à la centaine de Bq.

Ainsi lors d'une irradiation protons de 65 MeV, d'une intensité de 5 nA et d'une durée d'une seconde, si les $\gamma_{prompts}$ sont fortement représentés aux premiers instants de l'irradiation, ils sont rapidement supplantés par l'isotope ^{12}N. En effet au bout de seulement 50 ms l'activité due aux ^{12}N est plus de vingt fois supérieure à l'activité due aux $\gamma_{prompts}$. Après l'irradiation, ce sont l'oxygène 15 et le carbone 11 qui sont fortement représentés. L'oxygène 15 étant majoritaire dès les premières secondes suivant l'irradiation.

On note également que l'activité β^+, nulle au début de l'irradiation augmente rapidement à quelques dizaines de MBq. Après l'irradiation cette activité diminue à une centaine de kBq au bout de 10 minutes.

À titre de comparaison, lors d'un examen TEP clinique au ^{18}F-fluoro-2-désoxyglucose (FDG), chaque patient reçoit par injection entre 370 et 740 MBq [6]. De plus pour obtenir une bonne résolution spatiale, l'acquisition s'effectue sur des temps assez longs, typiquement de 10 à 45 minutes.

Ainsi pour pouvoir s'assurer de disposer d'une statistique suffisante, il devient important de pouvoir connaître le nombre de β^+ que l'on peut acquérir en fonction du temps d'acquisition. Pour cela une méthode de comptage dite intégrée au cours du temps a été effectuée.

7.1.3.2 Évolution du nombre de β^+ annihilés dans la cible en fonction du temps d'acquisition

Pour évaluer la statistique disponible en fonction du temps d'acquisition, on utilise la méthode des comptages dite intégrée au cours du temps. Ainsi on va évaluer la statistique en la cumulant dans le temps et non plus sur un intervalle de temps. Cette information nous sera particulièrement utile pour l'analyse expérimentale du profil d'activité β^+. Ces mesures intégrées sont présentées dans le tableau 7.3 pour huit temps d'acquisition allant d'une milliseconde à 20 minutes. En complément la figure 7.3 représente visuellement, en proportion, ces mesures intégrées. Ainsi on peut tirer quelques conclusions :

1. La proportion des émetteurs autres que les quatre principaux (γ, ^{12}N, ^{15}O et ^{11}C) est négligeable (0,3% à 1s).
2. Mettre en place une acquisition synchronisée pendant les temps de pause du faisceau afin de s'affranchir du bruit de fond permet d'obtenir un profil β^+ pur à 96 % de ^{12}N, puisque les γ sont présents en dehors des temps de pause du faisceau. Les mesures intégrées synchronisées sont représentées sur la figure 7.4.

7.1.3.3 Influence de l'intensité

Dans le cadre d'une utilisation du cyclotron Medicyc, l'intensité ou encore le nombre de particules par bunch est réglable. Selon le type de traitement, cette intensité varie de 50 à 200 nA (12600 à 50403 protons / bunch). Pour le choix des conditions expérimentales, compte tenu des 25 Hz de

2. En physique nucléaire, l'équilibre séculaire est une situation où la quantité d'un radioisotope reste constante du fait que son taux de production (dû, par exemple à la désintégration d'un isotope-parent) est égal à son taux de désintégration.

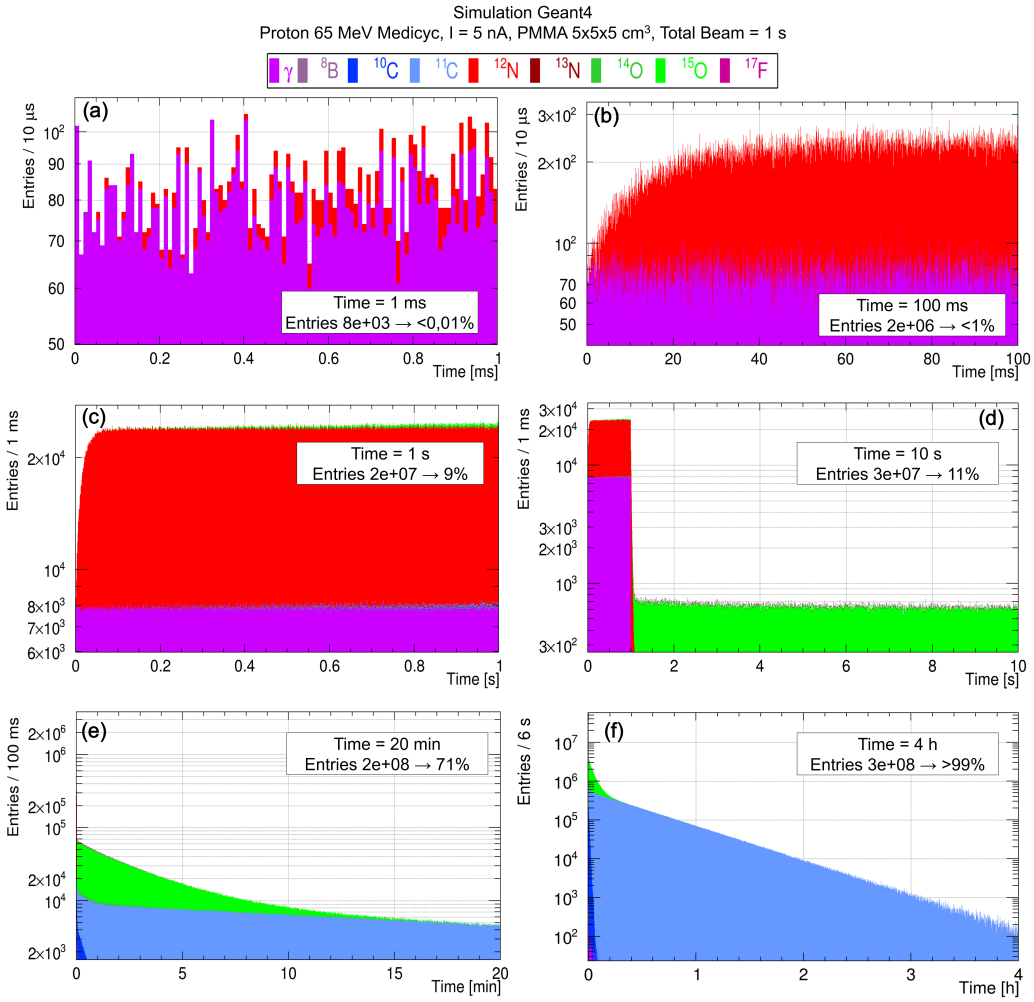


FIGURE 7.2 – Nombre de β^+ annihilés dans la cible pendant 1 ms, 100 ms, 1 s, 10 s, 20 min et 4 h. L'irradiation de la cible de PMMA par un faisceau de protons de 65 MeV d'intensité 5 nA dure une seconde. Les figures (a), (b) et (c) montrent donc la phase d'activation de la cible et les figures (d), (e) et (f) la phase de décroissance radioactive de la cible. Dans chaque légende, la ligne entries et le pourcentage indiquent le nombre total d'entrées et la proportion que ce nombre représente par rapport au nombre total de β^+ annihilés dans la cible.

TABLEAU 7.3 – Production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition, et de leur radioisotope parent durant une irradiation d'une seconde en protons à 65 MeV d'intensité 5 nA dans une cible de PMMA. La ligne « Total Acquisition synchronisée » correspond à la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible obtenue seulement pendant les temps de pause du faisceau.

Émetteur β+	**1 ms**	**5 ms**	**100 ms**	**500 ms**	**1 s**	**10 s**	**1 min**	**20 min**
$^{11}_{6}C$		2	$4{,}2.10^2$	$1{,}1.10^4$	$4{,}4.10^4$	$8{,}5.10^5$	$5{,}3.10^6$	$7{,}8.10^7$
$^{15}_{8}O$		4	$2{,}6.10^3$	$6{,}4.10^4$	$2{,}6.10^5$	$4{,}7.10^6$	$2{,}6.10^7$	$9{,}0.10^7$
$^{12}_{7}N$	$4{,}9.10^2$	$1{,}1.10^4$	$1{,}3.10^6$	$7{,}8.10^6$	$1{,}6.10^7$	$1{,}6.10^7$	$1{,}6.10^7$	$1{,}6.10^7$
$\gamma_{prompts}$	$7{,}9.10^3$	$3{,}9.10^4$	$7{,}9.10^5$	$3{,}9.10^6$	$7{,}8.10^6$	$7{,}8.10^6$	$7{,}8.10^6$	$7{,}8.10^6$
Autres (Proportion %)		<0,01	<0,1	0,2	0,3	2,4	4,6	2,2

Total	$8{,}4.10^3$	$5{,}1.10^4$	$2{,}1.10^6$	$1{,}2.10^7$	$2{,}4.10^7$	$3{,}0.10^7$	$5{,}7.10^7$	$2{,}0.10^8$
Total Acquisition synchronisée	$4{,}1.10^2$	$9{,}7.10^3$	$1{,}1.10^6$	$6{,}9.10^6$	$1{,}4.10^7$	$1{,}9.10^7$	$4{,}2.10^7$	$1{,}6.10^8$

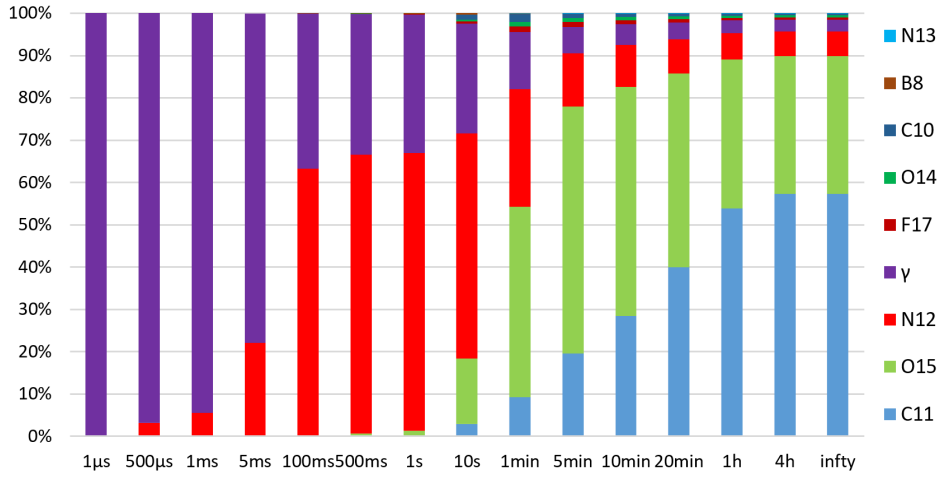


FIGURE 7.3 – Proportion des différents radioisotopes parents dans la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA.

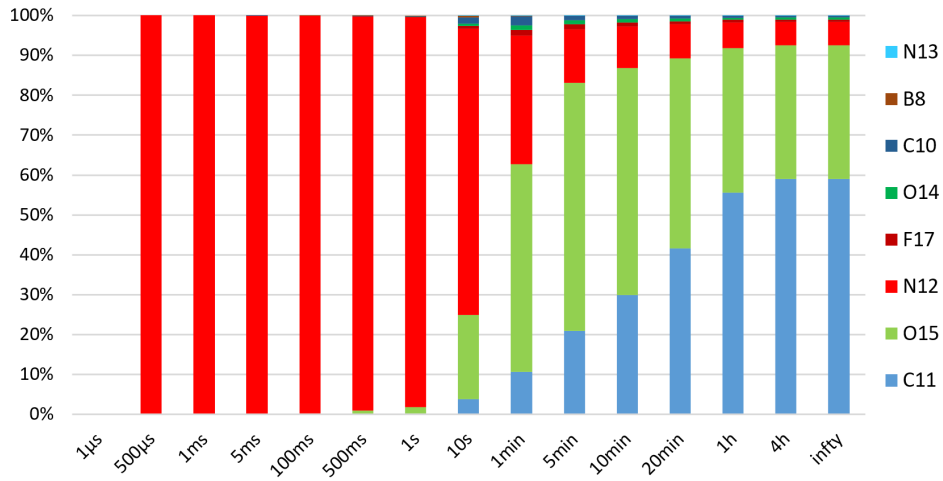


FIGURE 7.4 – Proportion des différents radioisotopes parents dans la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition pour une acquisition synchronisée sur les temps de pause du faisceau durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA.

fréquence d'acquisition de la DAQ VME et des possibilités de réglages de Medicyc, nous avions choisi de commencer à 5 nA (1260 protons / bunch). Cette intensité correspondait à la plus basse disponible au moment de nos expérimentations. En effet l'instrument est installé à la sortie de l'aimant de déviation en dehors de la salle de traitement, c'est-à-dire avant que le faisceau ne soit collimaté et filtré. Or le faisceau reçu par le patient est collimaté et filtré à un taux de cinq pour mille. Ainsi lorsque l'intensité du traitement varie de 250 pA à 1 nA, elle varie entre 50 et 200 nA au niveau de l'aimant de déviation.

Si cette différence d'intensité n'a pas d'impact sur le taux de production des différents émetteurs β^+, elle a un impact sur la statistique globale puisqu'une augmentation d'un facteur deux de l'intensité doublera le nombre de β^+. C'est ce qui est représenté sur la figure 7.5, qui montre l'évolution du nombre d'annihilations β^+en fonction du temps pour cinq intensités : 250 pA, 1, 5, 50 et 200 nA.

Même s'il est important de pouvoir s'approcher au plus près des conditions cliniques, il est nécessaire de garder à l'esprit que l'objectif final est de suivre des traitements hautes énergies. Or, comme on pourra le voir dans la partie suivante, l'intensité clinique des traitements hautes énergies est plus faible que les intensités cliniques des traitements Medicyc. Ainsi, travailler avec des intensités plus élevées est une première étape qui nous permet de préparer au mieux la DAQ puisque les conditions rencontrées seront plus favorables à plus hautes énergies.

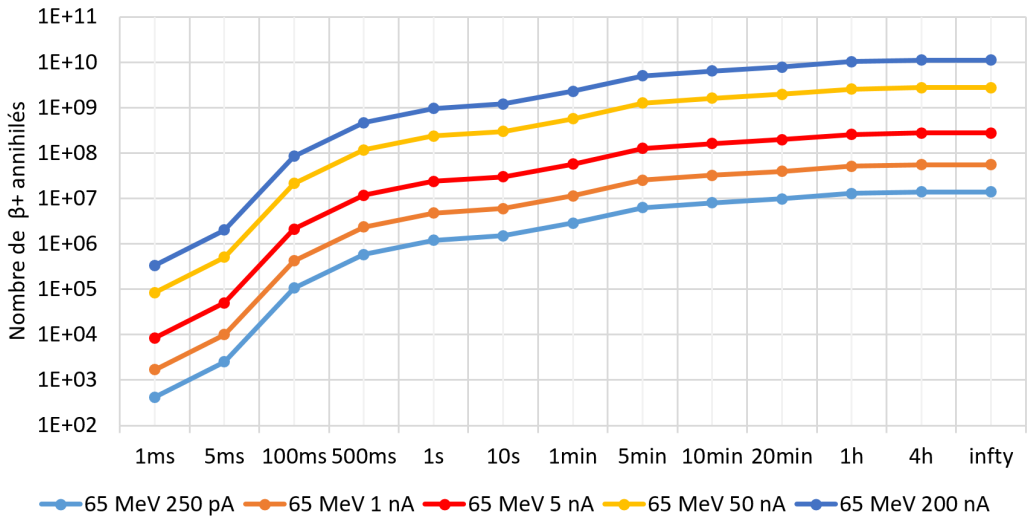


FIGURE 7.5 – Évolution cumulée du nombre d'annihilation β^+en fonction du temps pour différentes intensités durant une irradiation d'une seconde en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA.

7.1.4 Étude du profil d'activité β^+en fonction du temps

Dans le cadre d'un contrôle en ligne longitudinal, temps réel, par détection des émetteurs β^+, on cherche à mesurer le profil d'activité β^+dans la direction du faisceau. Dans le système de coordonnées du DPGA, l'axe longitudinal est défini comme l'axe z. Ainsi **le profil d'activité β^+est défini pour ce travail comme la distribution de la coordonnée z du point d'annihilation du β^+dans la cible**.

La figure 7.6 représente le profil d'activité β^+pour différents temps d'acquisition : 1 ms, 100 ms, 1 s, 10 s, 1 min et 10 min pour un temps d'irradiation d'une seconde. Cette figure montre que le profil change significativement en fonction du temps d'acquisition. En effet lorsqu'on superpose les différents profils d'activité pour les 4 principaux émetteurs β^+(γ, ^{12}N, ^{15}O et ^{11}C), comme sur la figure 7.7, on s'aperçoit que chacun des émetteurs possède un profil très différent. Pour un pic de Bragg situé à 30 mm de l'entrée de la cible :

— Le profil dû aux $\gamma_{prompts}$ est un profil très étalé avec un maximum à environ 25 mm.

— L'azote-12 a également un profil étalé mais avec un maximum à environ 12 mm.

— L'oxygène-15 et le carbone-11 présentent des profils avec un front distal marqué et des maximums respectifs à environ 22 et 20 mm.

Ces différences s'expliquent par les différentes énergies de seuil des réactions nucléaires (voir tableau 7.1), le front distal de l' ^{15}O et du ^{12}N étant attendus plus loin que celui du ^{11}C. Le décalage entre les pics des différents profils s'explique à l'aide de la figure 7.8 qui représente l'évolution de l'énergie cinétique des protons. En effet on constate que l'énergie cinétique moyenne des protons diminue tout au long de leur parcours jusqu'à atteindre une valeur inférieure aux énergies de seuil des réactions nucléaires. Le parcours moyen du β^+ dans le cas des $\gamma_{prompts}$ et du ^{12}N (voir tableau 7.1) explique l'absence d'un front distal marqué.

Dans le cadre d'un contrôle en ligne qui vise à déterminer la position du pic de Bragg ou au moins le décalage correspondant à deux pics de Bragg de différentes énergies, on doit tenir compte de cette variation du profil d'activité selon le temps d'acquisition utilisé. De plus, les isotopes qui contribuent le plus aux petits temps (essentiellement ^{12}N) présentent un profil moins résolu, et donc, a priori plus « difficile » à analyser que ceux qui contribuent à grand temps (^{15}O,^{11}C).

On note également que malgré la faible production de certains émetteurs, le fait que leur production ait lieu à hautes énergies (en entrée de cible) ou à très basse énergie, permet de les distinguer sur le profil d'activité. C'est le cas du ^{10}C, de l'^{14}O et du ^{17}F qui seront discutés dans les parties suivantes.

Cas particuliers

Cas du ^{17}F

Lorsqu'on isole le profil d'activité du fluor-17 (figure 7.9), on observe que le profil d'activité forme un pic centré sur le pic de Bragg. On peut penser à un artefact de simulation puisque le ^{17}F est créé quasi-exclusivement (>99%) par la réaction de fusion « $p + {}^{16}_{8}O \rightarrow {}^{17}_{9}F + \xi\gamma \;\; \xi \in [1;4]$ ». En effet, comme discuté dans le chapitre 5, ceci est probablement dû au fait que les modèles hadroniques ont tendance à favoriser les processus de fusion lorsque l'énergie du proton est proche de 0 [7].

Cas du ^{10}C, de l'^{14}O et du ^{12}N , émetteurs 3γ

On remarque sur la figure 7.6 que le profil d'activité β^+ présente, à partir d'un temps d'acquisition de dix secondes, une contribution du ^{10}C et d'^{14}O concentré sur le premier centimètre de la cible. Ceci est dû aux énergies seuils, respectivement 35,94 et 30,71 MeV [8], soit environ 8 mm avant le pic de Bragg.

Ces énergies de seuils élevées ont pour conséquence une forme de profil d'activité β^+ très caractéristique, avec une production de l'entrée jusqu'au milieu de la cible, comme on peut le voir sur la figure 7.10. On remarque également la similitude de leurs profils.

Ces deux isotopes possèdent une autre spécificité : après la désintégration β^+, un troisième gamma dont l'énergie est indiquée dans le tableau 7.4, est émis en coïncidence temporelle. On peut aussi noter que cette caractéristique est partagée par le ^{12}N mais avec un rapport d'embranchement très faible. En effet comme illustré sur le schéma simplifié de l'azote-12 (figure 7.11), après une désintégration β^+, l'élément fils, le carbone-12, est produit dans un état excité. Il se désexcite en produisant un ou plusieurs gamma. Comme le temps de désexcitation est bien inférieur à la résolution temporelle de tous les détecteurs actuels, on peut considérer que ce(s) gamma sont émis en coïncidence temporelle avec les photons d'annihilations.

Cette caractéristique est intéressante dans le cadre d'une technique d'imagerie médicale nucléaire fonctionnelle à 3γ développée par l'expérience XEMIS [9]. Basée sur l'imagerie Compton, cette technique repose sur l'utilisation d'un radioisotope qui émet quasi-simultanément un positon et un photon gamma. En effet lorsque le positon s'annihile pour former une ligne de réponse (LOR), un troisième photon, d'énergie plus élevée, est utilisé pour localiser l'émetteur le long de cette LOR via une reconstruction issue de la connaissance de la cinématique Compton.

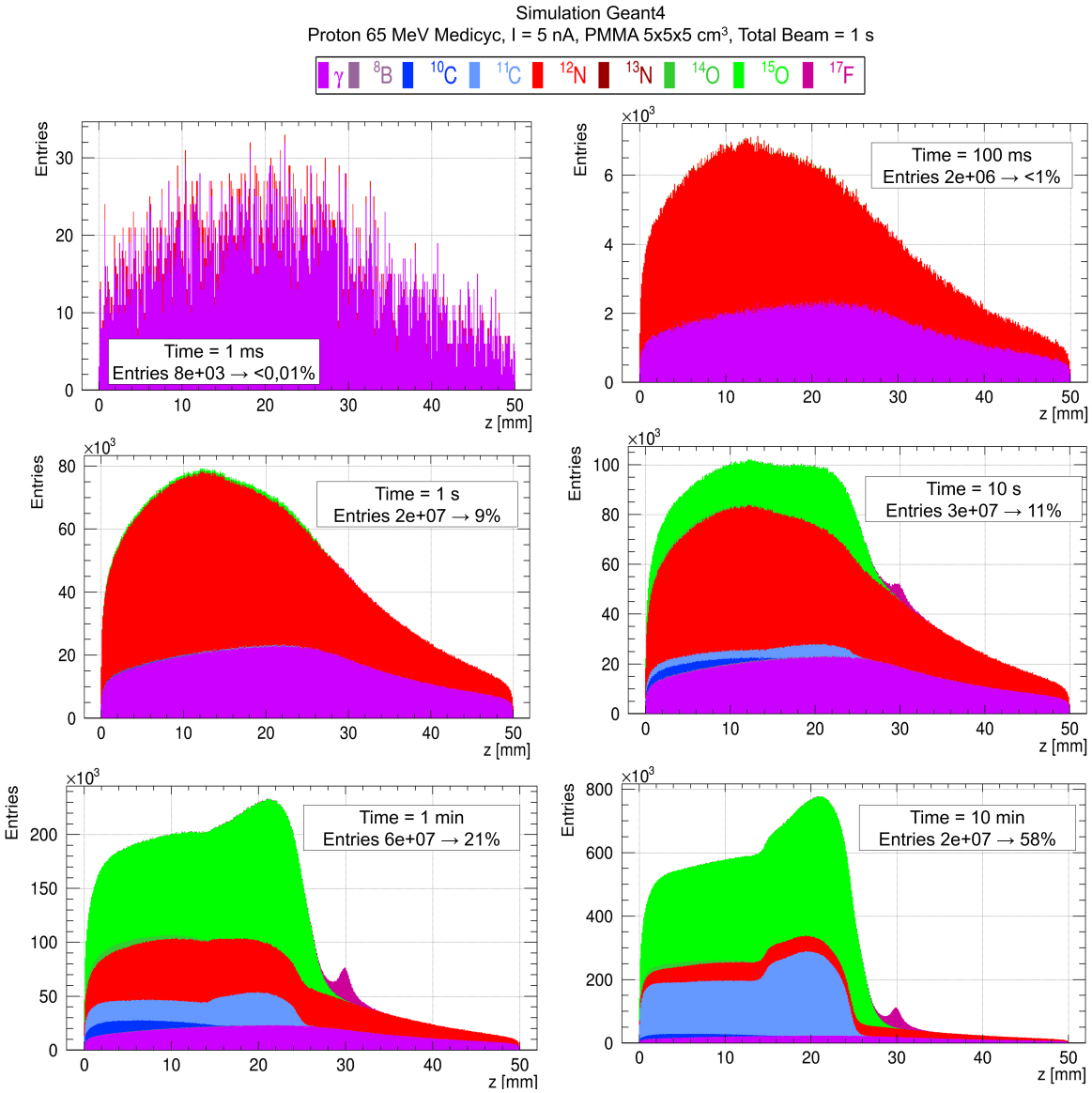


FIGURE 7.6 – Évolution du profil d'activité β^+ en fonction du temps d'acquisition durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 65 MeV d'intensité 5 nA dans une cible de PMMA.

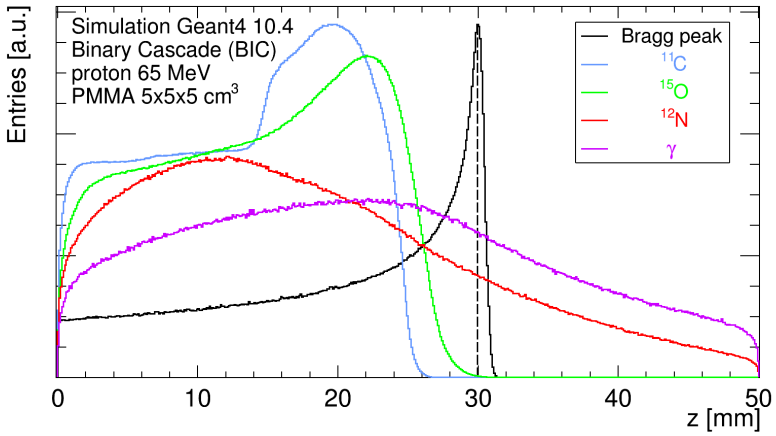


FIGURE 7.7 – Superposition des différents profils d'activité normalisés pour les 4 principaux émetteurs β^+ durant une irradiation en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA ainsi que du profil de dose correspondant (pic de Bragg). La position du maximum du pic de Bragg est représenté par la ligne noire pointillée.

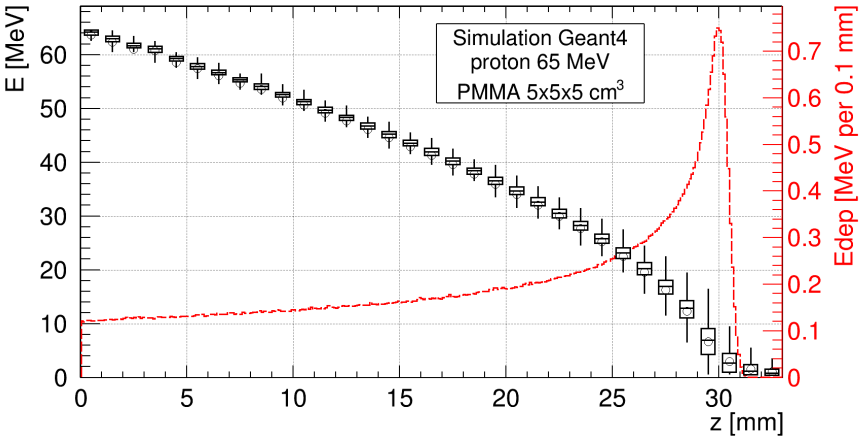


FIGURE 7.8 – Évolution de l'énergie cinétique des protons ayant entrainé une réaction nucléaire en fonction de la distance parcourue dans une cible de PMMA durant une irradiation protons à 65 MeV. La moyenne est représentée par un cercle, la médiane par une ligne au centre d'une boite. Le dessus de la boite représente le quartile supérieur (Q3) et le dessous de la boite représente le quartile inférieur (Q1). Le profil de dose correspondant est représenté en rouge.

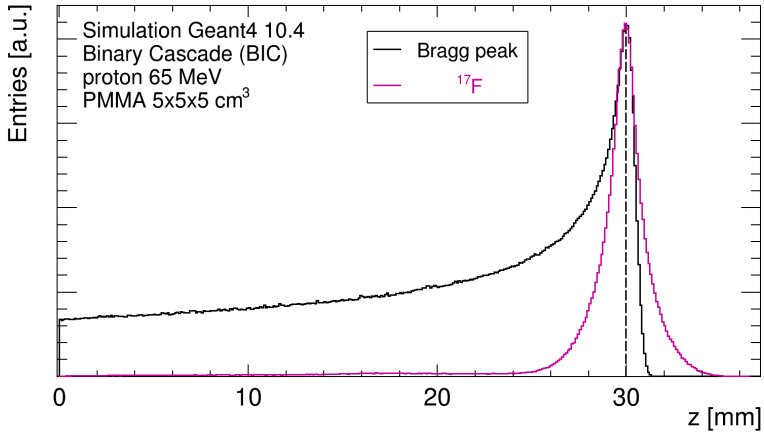


FIGURE 7.9 – Profil d'activité normalisé pour le ^{17}F durant une irradiation en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA.

Cette technique présente l'avantage de nécessiter moins d'événements à précision de reconstruction identique [3]. Toutefois étant donné la période relativement longue et le faible taux de production des émetteurs 3γ, en plus de la complexité de concevoir un instrument 3γ suffisamment efficace, cette technique semble très difficile à mettre en place en hadronthérapie.

TABLEAU 7.4 – Caractéristique des émetteurs β^+ qui peuvent émettre un γ de désexcitation après une désintégration β^+.

Émetteur β^+	**Période**	**Caractéristiques des γ de désexcitations**			**Référence**
		Energie [keV]	**Rapport d'embranchement (%)**	$t_{1/2}$	
$^{10}_{6}$C	19,3 s	1022 718	1,46 100	0,7 ns 4,9 fs	Nuclear Physics A745 155 (2004)
$^{14}_{8}$O	70,6 s	1635 2313 3948	0,05 99,4 0,02	68 fs 4,8 fs 68 fs	Nuclear Physics A523,1 (1991)
$^{12}_{7}$N	11 ms	3214 4439	10^{-4} 1,9	42,1 fs	Nuclear Physics A968, 71 (2017)

7.1.5 Bilan

Dans le cas d'une irradiation d'une seconde en protons de 65 MeV sur une cible de PMMA de dimension 5 x 5 x 5 cm^3, nous avons pu voir que 4 émetteurs sont majoritairement présents : γ, ^{12}N, ^{15}O et ^{11}C. Ces émetteurs aux caractéristiques très différentes à la fois en termes de période, de taux de production et de parcours moyen du β^+émis influent chacun à leur tour sur le profil d'activité.

En synchronisant l'acquisition sur les temps de pause du faisceau, il est possible d'obtenir un profil β^+très pur en ^{12}N sur les premières secondes de l'irradiation. Cependant, le radioisotope ^{12}N présente l'inconvénient d'émettre un β^+avec un parcours moyen relativement grand. Toutefois, Buitenhuis *et al.* ont montré qu'avec une statistique suffisante, un système « TEP ^{12}N » permettrait un contrôle en ligne temps réel avec une résolution spatiale supérieure aux $\gamma_{prompts}$[10].

Ainsi le contrôle en ligne temps réel à 65 MeV semble possible au prix d'une (parfaite) connaissance de la composition du milieu irradié et d'un temps d'acquisition contrôlé. En fonction du

3. Réduction d'un facteur 100 par rapport à une technique de reconstruction conventionnelle [9]

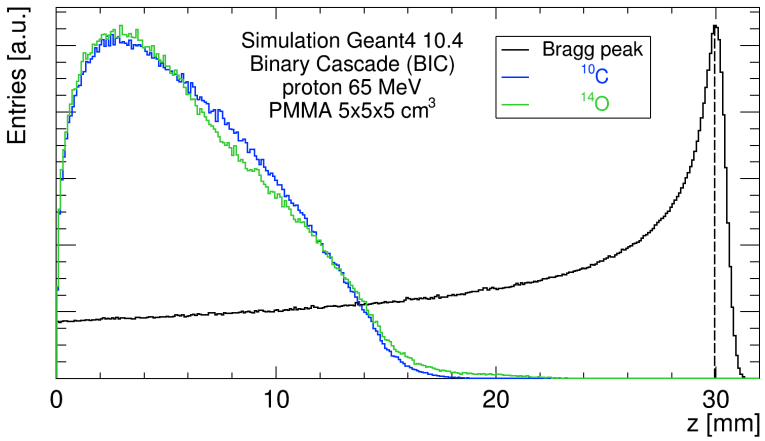


FIGURE 7.10 – Profils d'activité normalisés pour le ^{10}C et l'^{14}O durant une irradiation en proton à 65 MeV dans une cible de PMMA.

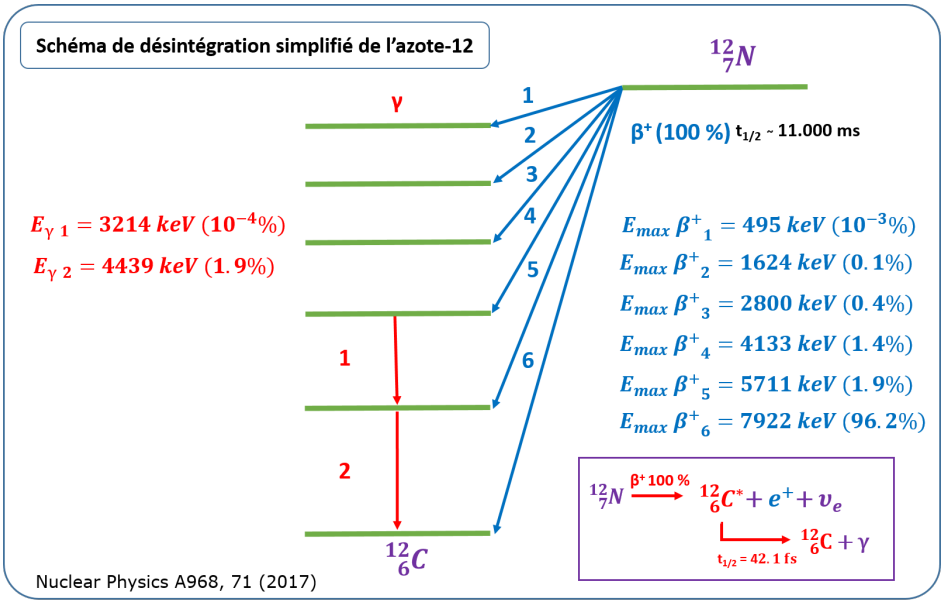


FIGURE 7.11 – Schéma de désintégration simplifié de l'azote-12.

temps d'acquisition il faudra peut être adapter l'outil de reconstruction.

7.2 Émetteurs β^+ produits au cours d'une irradiation par des protons de hautes énergies (120 - 220 MeV)

Comme cette section est une extension des basses énergies, nous reprendrons une présentation similaire à celle des protons de 65 MeV.

7.2.1 Principaux radioisotopes β^+ produits lors de l'irradiation d'une cible de PMMA

Sur la ligne PROTEUS® ONE, l'énergie du faisceau de protons est variable. Cette partie de l'étude se concentrera sur les cas limites utilisés couramment en clinique, 120 et 220 MeV. Comme pour Medicyc, les cibles sont en PMMA, de dimensions respectives 5 x 5 x 10 cm^3 et 5 x 5 x 28 cm^3. Nous obtenons un taux de production total qui varie de 2,5 10^{-2} à 5,9 10^{-2} β^+/proton (soit dans le cas d'une ligne PROTEUS® ONE d'environ 46 à 457 millions de β^+/seconde en conditions cliniques) principalement dû à dix radioisotopes β^+. Ces différents radioisotopes sont reportés dans le tableau 7.5.

Comme précédemment, trois critères doivent être respectés pour une bonne mesure du profil d'activité :

Le premier critère est respecté comme on peut le voir dans le tableau 7.5 et la colonne « Réaction de production principale ». En effet les radioisotopes sont créés à la suite de réactions hadroniques directes entre les protons et les éléments présents tout au long de leur parcours.
Le deuxième critère est également respecté. On peut également toujours noter que dans le cadre d'un contrôle en ligne longitudinal les parcours moyens longitudinaux des différents isotopes sont tous de l'ordre de la dizaine de mm.

Pour le dernier critère, les conclusions sont très similaires à celles données à 65 MeV. En effet en comparant les tableaux 7.1 et 7.5, on constate que huit des dix radioisotopes sont identiques. Finalement les différences se situent au niveau de l'énergie de création du β^+ et donc du parcours moyen du β^+ qui augmente avec l'énergie.

Là encore, on peut remarquer qu'il n'y a *a priori* aucun isotope qui satisfasse à lui tout seul les trois critères pour un contrôle en ligne temps réel par détection des émetteurs β^+.

En plus des radioisotopes, on retrouve toujours des β^+ issus de « gamma prompts » et dont les principales caractéristiques sont détaillées dans le tableau 7.6. Toutefois, leur parcours moyen total de 26,3 mm est maintenant bien supérieur à la résolution des caméra collimatées. De plus, on note une forte dispersion de ce parcours moyen total. Ainsi dans le cas des hautes énergies, ces β^+ ne semblent pas intéressants à exploiter.

7.2.2 Taux de production et d'annihilation des différents émetteurs β^+

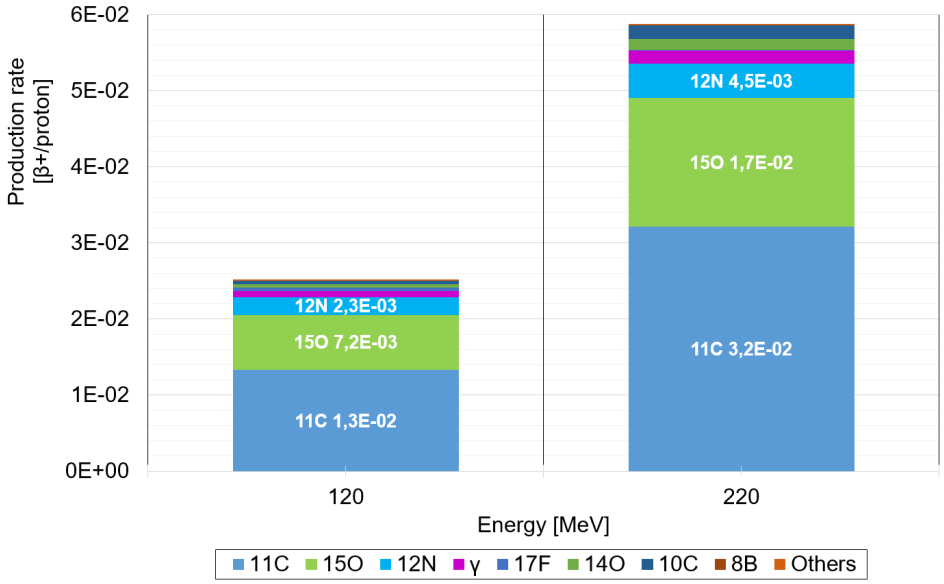
Entre 120 et 220 MeV, le taux de production total des différents émetteurs β^+ varie de 2,5 10^{-2} à 5,9 10^{-2} β^+/proton. Lorsque nous observons le taux de production en fonction du radionucléide parent à l'aide de la figure 7.12a, dans tous les cas le ^{11}C et ^{15}O représentent un peu plus de 83% du total des radioisotopes produits. Dans le cadre du contrôle en ligne, on observe sur la figure 7.12b que le taux d'annihilation total varie de 2,4 10^{-2} β^+/proton à 5,7 10^{-2} β^+/proton. La proportion d'isotopes à décroissance rapide reste minoritaire (moins de 15%), le ^{12}N restant le premier contributeur. Il devient donc nécessaire d'étudier quantitativement le nombre d'annihilations pour les différents radioisotopes en fonction du temps.

7.2.3 Contributions des différents radioisotopes au profil d'activité β^+ en fonction du temps

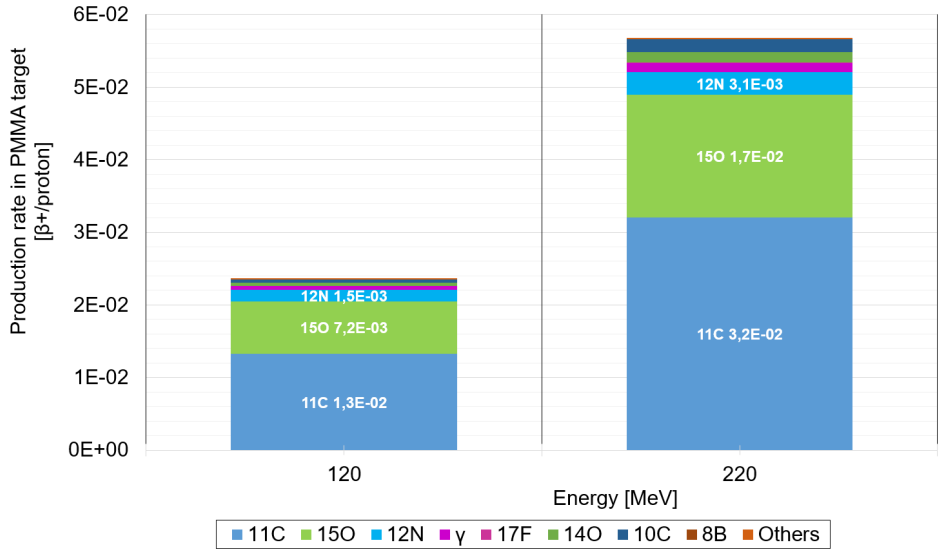
Comme pour Medicyc à 65 MeV, un faisceau d'une durée d'une seconde a été simulé. Seule sa structure temporelle a été changée pour correspondre au S2C2. Ce temps est un compromis entre le temps de simulation et l'objectif final d'un contrôle en ligne en temps réel.

TABLEAU 7.5 – Caractéristiques d'intérêt obtenues par simulation pour les principaux isotopes β^+ produits durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA. L'incertitude indiquée correspond à l'écart-type de la distribution.

Isotope	**$t_{1/2}$**	**Énergie moyenne de création du e^+ [MeV]**	**Parcours moyen du e^+ [mm] (longitudinal)**		**Taux d'échappement du e^+ de la cible [%]**	**Réaction de production principale**	**Energie de seuil [MeV]**
${}^{8}_{5}B$	770 ms	4,5 ± 3,2	120 MeV	16,0 ± 10,7 (9,2 ± 8,9)	22	${}^{12}_{6}C(p, n\,\alpha)\,{}^{8}_{5}B$	28,32
			220 MeV	16,1 ± 10,9 (9,3 ± 9,2)	20		
${}^{9}_{6}C$	126,5 ms	5,7 ± 2,8	120 MeV	17,3 ± 9,8 (9,5 ± 8,8)	33	${}^{12}_{6}C(p, p3n){}^{9}_{6}C$ ${}^{12}_{6}C(p,3n){}^{10}_{7}N$ | ${}^{10}_{7}N \rightarrow {}^{9}_{6}C + p$	57,59
			220 MeV	18,1 ± 10,1 (10,4 ± 9,5	31		
${}^{10}_{6}C$	19,29 s	0,8 ± 0,4	2,0 ± 1,4 (1,1 ± 0,9)		1	${}^{12}_{6}C(p, p2n){}^{10}_{6}C$ ${}^{12}_{6}C\left(p,2n\right){}^{11}_{7}N$ | ${}^{11}_{7}N \rightarrow {}^{10}_{6}C + p$	35,94
${}^{11}_{6}C$	20,36 min	0,4 ± 0,2	0,8 ± 0,5 (0,6 ± 0,3)		1	${}^{12}_{6}C(p, pn)\,{}^{11}_{6}C$	20,29
${}^{12}_{7}N$	11 ms	6,5 ± 2,8	120 MeV	20,1 ± 10,2 (12,0 ± 10,3)	33	${}^{12}_{6}C(\mathrm{p,n})\,{}^{12}_{7}N$	19,64
			220 MeV	20,4 ± 10,5 (12,2 ± 10,6)	31		
${}^{13}_{7}N$	9,96 min	0,5 ± 0,3	1,1 ± 0,7 (0,7 ± 0,4)		1	$\mathrm{p} + {}^{12}_{6}C \rightarrow \xi\gamma + {}^{13}_{7}N$ $\xi \in [1;4]$	/
${}^{13}_{8}O$	8,53 ms	6,3 ± 2,8	120 MeV	19,1 ± 9,9 (10,8 ± 9,7)	42	${}^{16}_{8}O(\mathrm{p,p3n}){}^{13}_{8}O$	55,33
			220 MeV	19,6 ± 11,1 (11,8 ± 10,8)	33		
${}^{14}_{8}O$	1,17 min	0,8 ± 0,4	1,9 ± 1,4 (1,0 ± 0,9)		<1	${}^{16}_{8}O(\mathrm{p,p2n}){}^{14}_{8}O$	30,71
${}^{15}_{8}O$	2,04 min	0,7 ± 0,4	1,8 ± 1,2 (1,0 ± 0,8)		<1	${}^{16}_{8}O(\mathrm{p,pn})\,{}^{15}_{8}O$	16,65
${}^{17}_{9}F$	1,07 min	0,7 ± 0,4	1,8 ± 1,2 (1,0 ± 0,8)		<1	$\mathrm{p} + {}^{16}_{8}O \rightarrow {}^{17}_{9}F + \xi\gamma$ $\xi \in [1;5]$	/



(a) Taux de production relatif des principaux émetteurs β^+ produits durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA. **Taux de production** : rapport entre le nombre d'émetteurs β^+ produit pour un radioisotope parent sur le nombre total de protons.



(b) Taux d'annihilation relatif des principaux émetteurs β^+ produits qui s'annihilent dans la cible durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA.. **Taux d'annihilation** : rapport entre le nombre d'émetteurs β^+ produit par un radioisotope parent qui se sont annihilés dans la cible sur le nombre total de protons.

FIGURE 7.12 – Taux de production et d'annihilation relatif des principaux émetteurs β^+ produits durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA. Chaque étiquette de données contient le taux de production et le nom du radioisotope.

TABLEAU 7.6 – Caractéristiques des β^+provenant de la conversion des $\gamma_{prompts}$ durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA. Le parcours moyen total du β^+comprend la distance entre le lieu de production du γ et celui de création du β^+et le parcours moyen du β^+. L'incertitude indiquée correspond à l'écart-type de la distribution.

Emetteur β^+		**T_{moyen} [ns]**	**Énergie moyenne de création du e^+ [MeV]**	**Parcours moyen du e^+ [mm] (longitudinal)**	**Distance entre le faisceau et le lieu de production du e^+ [mm]**	**Parcours moyen total du e^+ [mm] (longitudinal)**	**Taux d'échappement du e^+ de la cible [%]**
$\gamma_{prompts}$	120 MeV	0,08 ± 0,05	2,5 ± 2,1	7,7 ± 7,3	21,8 ± 18,0	26,3 ± 17,9 (18,5 ± 19,4)	36
	220 MeV	0,1 ± 0,1			25,0 ± 25,5	29,7 ± 26,2 (22,1 ± 27,8)	25

7.2.3.1 Évolution de l'activité β^+en fonction du temps pour une irradiation protons d'une durée d'une seconde

Pour les cas 120 et 220 MeV, un ensemble de six temps de mesures différents (1 ms, 100 ms, 1 s, 10 s, 20 min et 4 h) sont regroupés dans la figure 7.13.

- Figure 7.13 (a) : sur un intervalle d'une ms, on commence à voir la phase d'activation du ^{12}N. L'activité, due essentiellement aux γ, est de l'ordre du Mbq. On voit clairement sur la figure la production des gamma prompts pendant les premières microsecondes.
- Figure 7.13 (b) : sur un intervalle d'une centaine de ms, on observe que l'équilibre séculaire est atteint pour l'isotope majoritaire, le ^{12}N. On observe le début de la phase d'activation de ^{15}O. L'activité est alors d'environ 3 MBq.
- Figure 7.13 (c) : sur un intervalle d'une seconde, l'activité augmente légèrement et l'isotope ^{12}N reste largement majoritaire. L'activité est d'environ 4 MBq à une seconde.

Pendant la phase de désactivation :

- Figure 7.13 (e) : sur un intervalle de cinq minutes, c'est ^{15}O qui est majoritaire. L'activité décroit rapidement à deux cents kBq. À vingt minutes l'activité est de 50 kBq environ.
- Figure 7.13 (f) : sur un intervalle de quatre heures, c'est le ^{11}C qui est majoritaire. L'activité diminue à quelques dizaines de Bq.

En observant les figures du cas à 220 MeV (figures 7.13 g,h,i,j,k et l), nous pouvons constater que les conclusions formulées pour le cas à 120 MeV sont identiques. Seule l'activité est multipliée par un facteur 10.

7.2.3.2 Évolution du nombre de β^+annihilés dans la cible en fonction du temps d'acquisition

Les mesures intégrées sont présentées dans les tableaux 7.7 et 7.8 pour 8 temps d'acquisitions allant d'une ms à 20 minutes. En complément la figure 7.14 représente visuellement, en proportion, ces mesures intégrées. On peut tirer quelques conclusions qui sont identiques dans les deux cas :

1. La proportion des émetteurs autres que les 4 principaux (γ, ^{12}N, ^{15}O et ^{11}C) est négligeable pendant les premières secondes de l'irradiation (< 0,5% à 1 s).
2. Mettre en place une acquisition synchronisée pendant les temps de pause du faisceau pour s'affranchir du bruit de fond permet d'obtenir un profil β^+pur à 94 % en ^{12}N, puisque les $\gamma_{prompts}$ sont présents en dehors des temps de pause du faisceau.

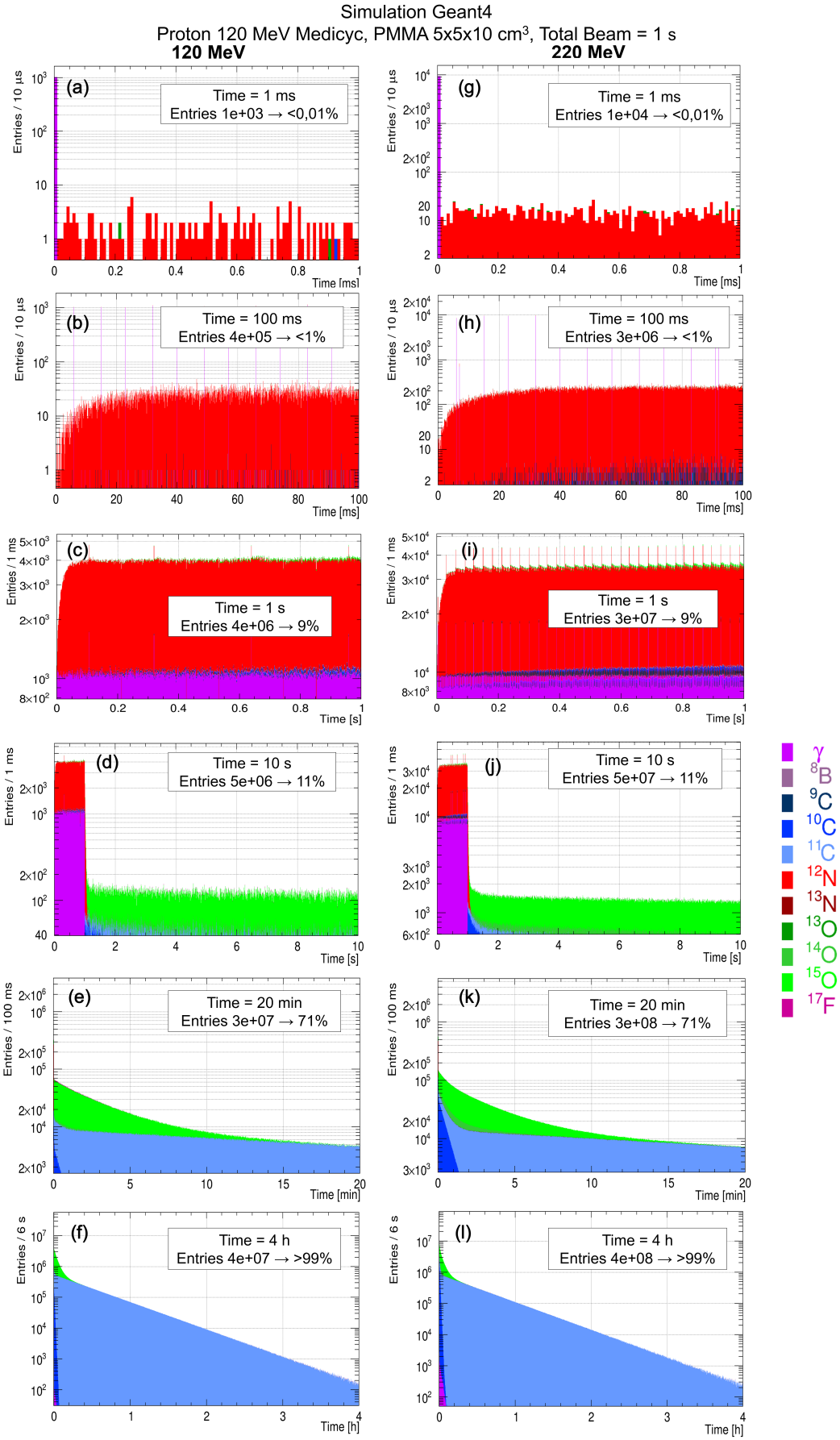


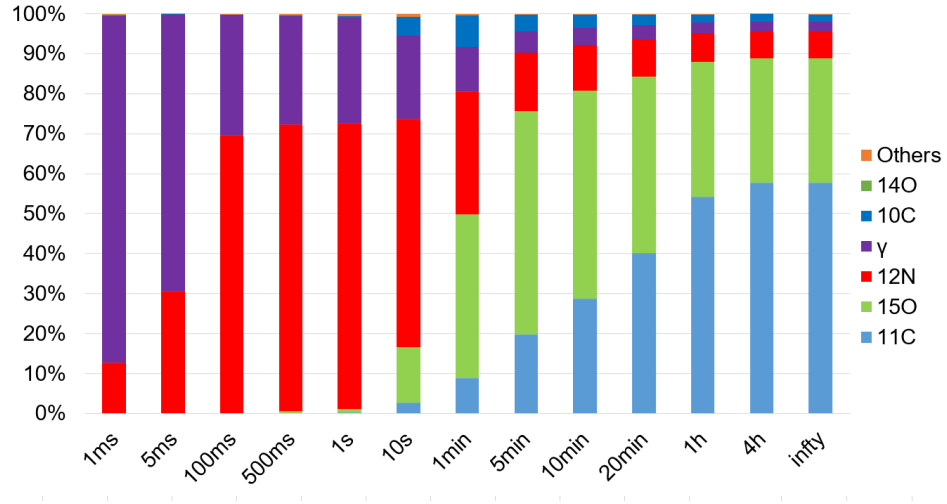
FIGURE 7.13 – Nombre de β^+ annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition durant une irradiation d'une seconde en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA.

TABLEAU 7.7 – Production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition, et de leur radioisotope parent durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 120 MeV dans une cible de PMMA. Le « Total Acquisition synchronisée » correspond à la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible obtenue seulement pendant les temps de pause du faisceau.

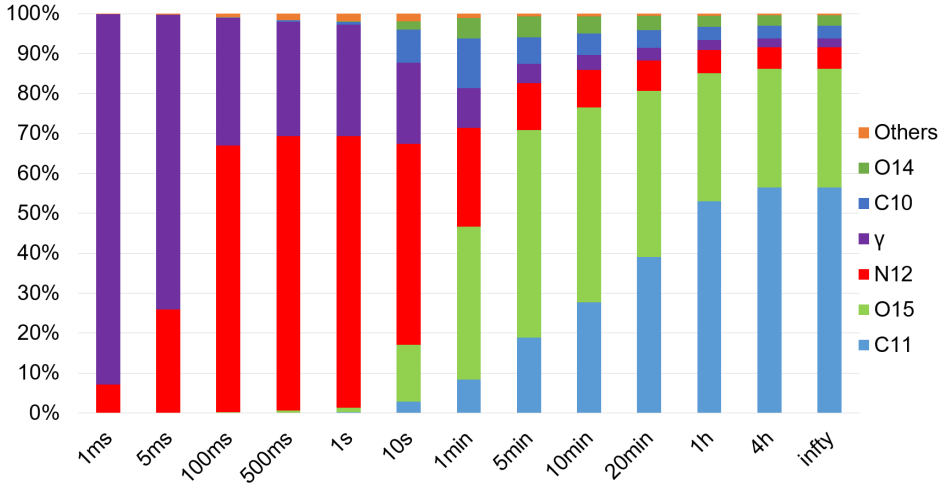
Emetteur β+	**1 ms**	**5 ms**	**100 ms**	**500 ms**	**1 s**	**10 s**	**1 min**	**20 min**
${}^{11}_{6}C$		1	71	$1,8\ 10^3$	$7,2\ 10^3$	$1,3\ 10^5$	$8,3\ 10^5$	$1,2\ 10^7$
${}^{15}_{8}O$		1	$3,8\ 10^2$	$9,5\ 10^3$	$3,8\ 10^4$	$7,1\ 10^5$	$3,9\ 10^6$	$1,3\ 10^7$
${}^{12}_{7}N$	$1,7\ 10^2$	$2,4\ 10^3$	$2,4\ 10^5$	$1,4\ 10^6$	$2,8\ 10^6$	$2,9\ 10^6$	$2,9\ 10^6$	$2,9\ 10^6$
$\gamma_{prompts}$	$1,0\ 10^3$	$5,4\ 10^3$	$1,1\ 10^5$	$5,3\ 10^5$	$1,1\ 10^6$	$1,1\ 10^6$	$1,1\ 10^6$	$1,1\ 10^6$
${}^{10}_{6}C$	1	2	$1,7\ 10^2$	$3,8\ 10^3$	$1,5\ 10^4$	$2,4\ 10^5$	$7,4\ 10^5$	$8,4\ 10^5$
${}^{14}_{8}O$			38	$9,3\ 10^2$	$3,8\ 10^3$	$6,9\ 10^4$	$3,4\ 10^5$	$7,7\ 10^5$
${}^{10}_{6}C + {}^{14}_{8}O$ (Proportion %)		<0,1	<0,1	0,2	0,5	6,1	11,0	5,1
Autres (Proportion %)		<0,01	<0,1	0,2	0,4	0,5	0,7	0,2
Total	$1,2\ 10^3$	$7,8\ 10^3$	$3,5\ 10^5$	$1,9\ 10^6$	$4,0\ 10^6$	$5,1\ 10^6$	$9,8\ 10^6$	$3,1\ 10^7$
Total Acquisition synchronisée	$1,5\ 10^2$	$2,4\ 10^3$	$2,4\ 10^5$	$1,4\ 10^6$	$2,9\ 10^6$	$4,1\ 10^6$	$8,7\ 10^6$	$3,0\ 10^7$

TABLEAU 7.8 – Production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition, et de leur radioisotope parent durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 220 MeV dans une cible de PMMA. Le « Total Acquisition synchronisée » correspond à la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible obtenue seulement pendant les temps de pause du faisceau.

Emetteur β+	**1 ms**	**5 ms**	**100 ms**	**500 ms**	**1 s**	**10 s**	**1 min**	**20 min**
${}^{11}_{6}C$		3	$6,6\ 10^2$	$1,8\ 10^4$	$7,7\ 10^4$	$1,3\ 10^6$	$8,2\ 10^6$	$1,2\ 10^8$
${}^{15}_{8}O$		10	$3,8\ 10^3$	$9,3\ 10^4$	$3,7\ 10^5$	$6,9\ 10^6$	$3,7\ 10^7$	$1,3\ 10^8$
${}^{12}_{7}N$	$1,4\ 10^3$	$2,4\ 10^4$	$2,1\ 10^6$	$1,2\ 10^7$	$2,4\ 10^7$	$2,4\ 10^7$	$2,4\ 10^7$	$2,4\ 10^7$
$\gamma_{prompts}$	$9,4\ 10^3$	$5,6\ 10^4$	$9,6\ 10^5$	$4,8\ 10^6$	$9,6\ 10^6$	$9,6\ 10^6$	$9,6\ 10^6$	$9,6\ 10^6$
${}^{10}_{6}C$		6	$2,5\ 10^3$	$6,2\ 10^4$	$2,4\ 10^5$	$4,0\ 10^6$	$1,2\ 10^7$	$1,4\ 10^7$
${}^{14}_{8}O$		1	$5,9\ 10^2$	$1,4\ 10^4$	$5,5\ 10^4$	$1,0\ 10^6$	$5,0\ 10^6$	$1,1\ 10^7$
${}^{10}_{6}C + {}^{14}_{8}O$ (Proportion %)		<0,1	0,2	0,6	1,2	13,0	19,4	8,2
Autres (Proportion %)	1,2	1,1	1,4	2,3	2,7	2,4	1,3	0,6
Total	$1,1\ 10^4$	$7,9\ 10^4$	$3,1\ 10^6$	$1,7\ 10^7$	$3,5\ 10^7$	$4,8\ 10^7$	$9,8\ 10^7$	$3,1\ 10^8$
Total Acquisition synchronisée	$1,5\ 10^3$	$2,3\ 10^4$	$2,1\ 10^6$	$1,2\ 10^7$	$2,5\ 10^7$	$3,8\ 10^7$	$8,8\ 10^7$	$3,0\ 10^8$



(a) 120 MeV.



(b) 220 MeV.

FIGURE 7.14 – Proportion des différents radioisotopes parents dans la production accumulée de β^+, annihilés dans la cible, en fonction du temps d'acquisition durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA.

7.2.4 Contributions des différents radioisotopes au profil d'activité β^+ en fonction du temps

7.2.4.1 Étude du profil d'activité β^+ en fonction du temps

La figure 7.15 représente le profil d'activité β^+ pour différents temps d'acquisition : 1 ms, 100 ms, 1 s, 10 s, 1 min et 10 min pour un temps d'irradiation d'une seconde. Cette figure montre que le profil change significativement en fonction du temps d'acquisition.

En effet, lorsqu'on superpose les différents profils d'activité pour les 4 principaux émetteurs β^+ (γ, ^{12}N, ^{15}O et ^{11}C) qui composent principalement le profil, comme sur la figure 7.16, on s'aperçoit que chacun des émetteurs possède un profil différent.

— Les profils des $\gamma_{prompts}$ et du ^{12}N sont très étalés.

— Alors que l'^{15}O et le ^{11}C présentent des profils similaires avec un front distal marqué.

Ces différences s'expliquent par les différentes énergies de seuil des réactions nucléaires ainsi que par le parcours moyen du β^+ dans le cas des $\gamma_{prompts}$ et du ^{12}N (voir tableau 7.1). De plus le décalage entre les pics des différents profils s'explique à l'aide de la figure 7.17 qui représente l'évolution de l'énergie cinétique des protons. En effet on constate que l'énergie cinétique moyenne des protons diminue tout au long de leur parcours jusqu'à atteindre une valeur inférieure aux énergies de seuil des réactions nucléaires. Cependant dans le cadre d'un contrôle en ligne qui vise à déterminer la position du pic de Bragg ou au moins le décalage correspondant à différentes énergies, on doit tenir compte de cette variation du profil d'activité selon le temps d'acquisition utilisé.

De plus, les isotopes qui contribuent le plus aux petits temps (essentiellement ^{12}N) présentent un profil a priori plus « difficile » à analyser que ceux qui contribuent à grand temps (^{15}O,^{11}C).

On note également que malgré la faible production de certains émetteurs, le fait que leur production ait lieu à hautes énergies (en entrée de cible), permet de les distinguer sur le profil d'activité. C'est le cas du ^{10}C et de l'^{14}O qui seront discutés dans les parties suivantes.

7.2.4.2 Cas du ^{10}C et de l'^{14}O

De la même manière qu'à 65 MeV, on note une présence marquée du ^{10}C et de l'^{14}O, émetteurs 3γ. Les observations et les conclusions écrites précédemment à 65 MeV restent les mêmes comme on peut le constater à partir de la figure 7.18. On peut noter que leurs statistiques augmentent nettement avec l'énergie cinétique du proton.

7.2.5 Bilan de l'étude de la production d'isotopes lors d'une irradiation d'une cible de PMMA avec des protons de 120 et 220 MeV

Finalement le bilan d'une irradiation avec un faisceau de protons de 120 MeV ou de 220 MeV sur une cible de PMMA se révèle très proche du bilan à 65 MeV.

Ainsi nous avons pu voir que 4 émetteurs sont fortement représentés : $\gamma_{prompts}$, ^{12}N, ^{15}O et ^{11}C. Ces émetteurs aux caractéristiques très différentes à la fois en termes de période, de taux de production et de parcours moyen du β^+ émis influent chacun à leur tour sur le profil d'activité. Toutefois en synchronisant l'acquisition sur les temps de pause du faisceau il est possible d'obtenir un profil β^+ très pur en ^{12}N sur les premières secondes de l'irradiation.

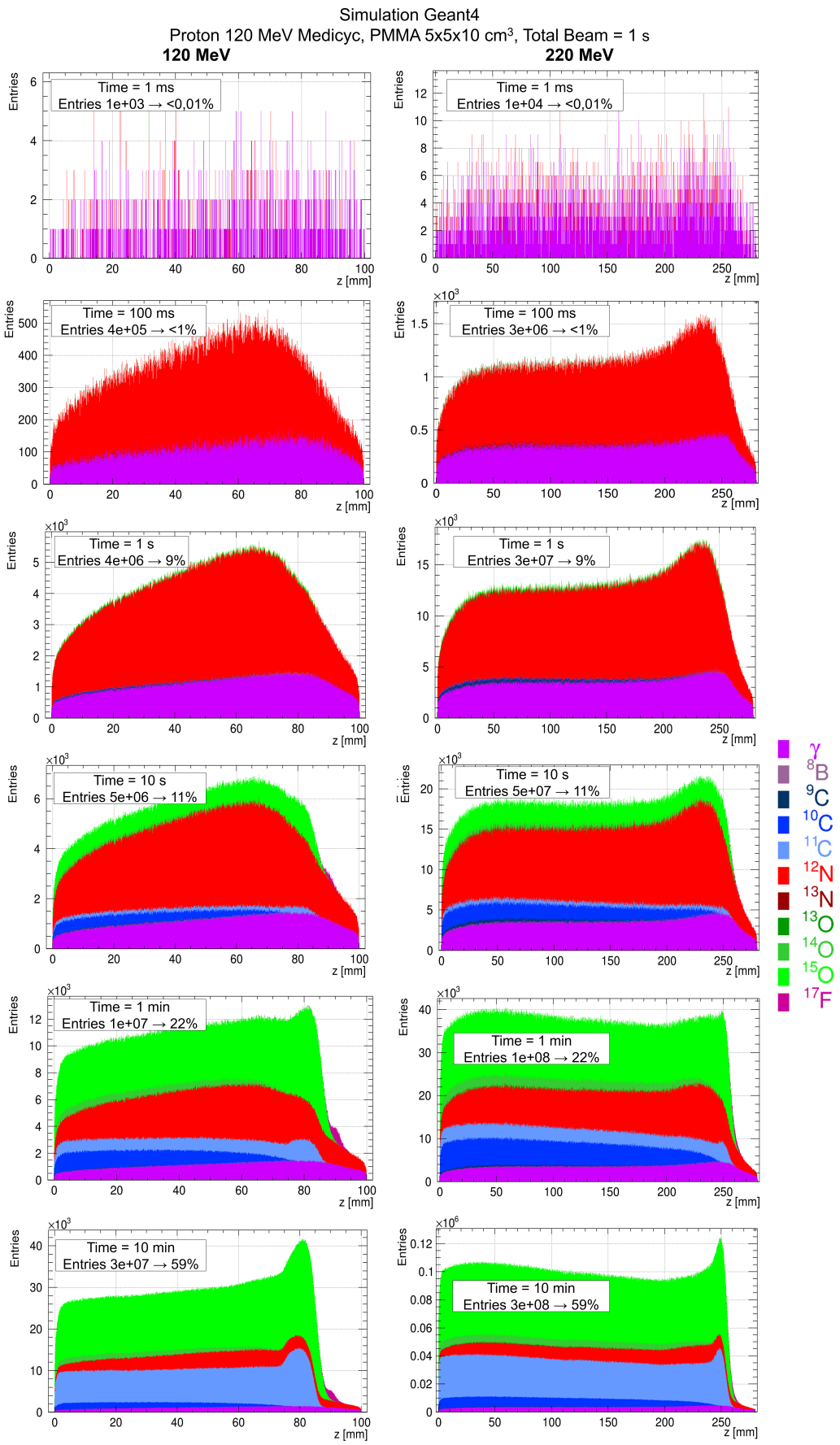
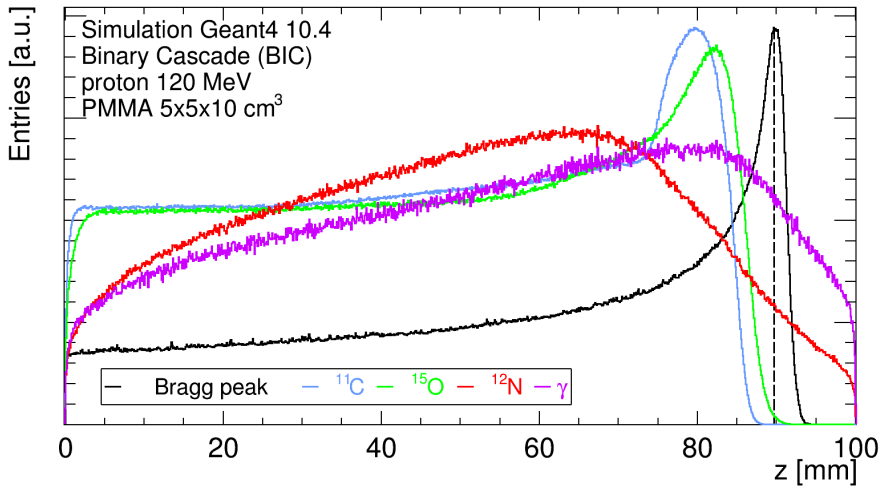
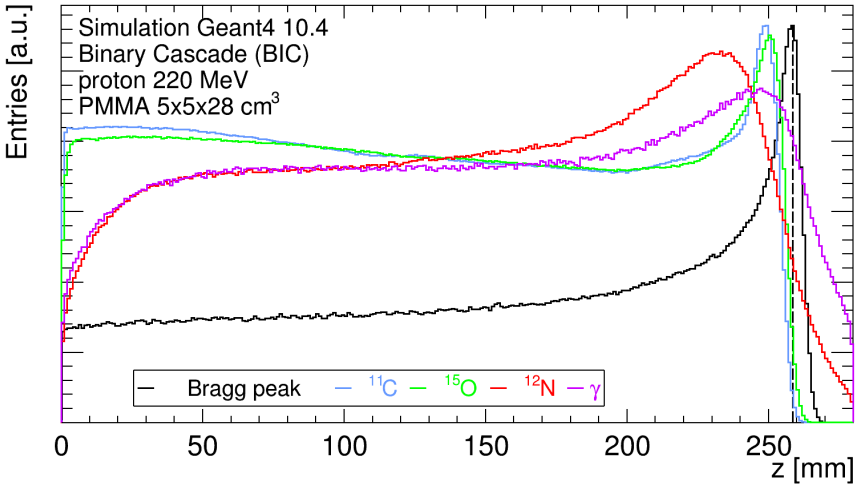


FIGURE 7.15 – Évolution du profil d'activité β^+ en fonction du temps d'acquisition durant et après une irradiation d'une seconde en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA.

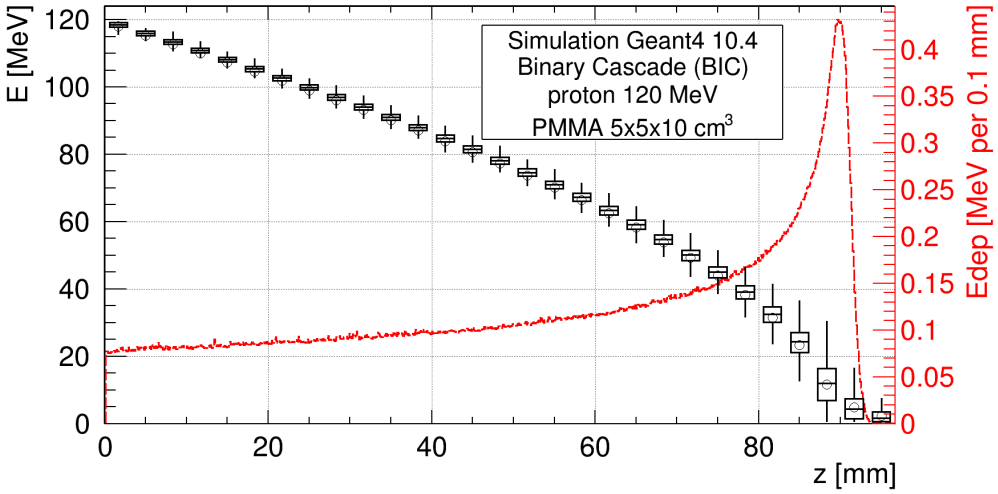


(a) 120 MeV.

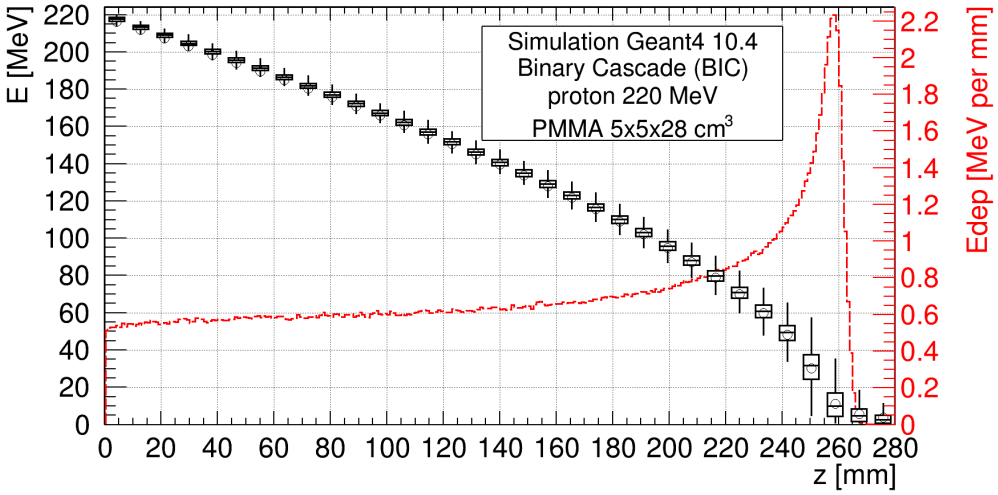


(b) 220 MeV.

FIGURE 7.16 – Superpositions des profils d'activité normalisés pour les 4 principaux émetteurs β^+ durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA ainsi que du profil de dose correspondant (pic de Bragg). La position du maximum du pic de Bragg est représenté par une ligne noire.

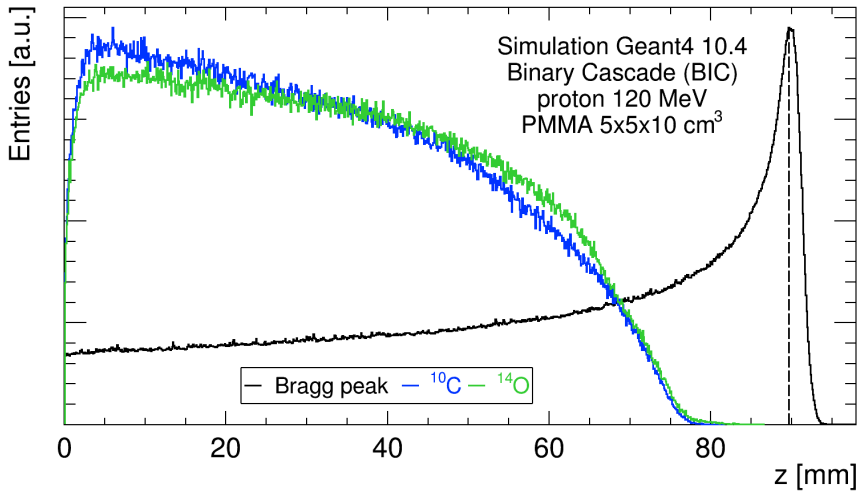


(a) 120 MeV.

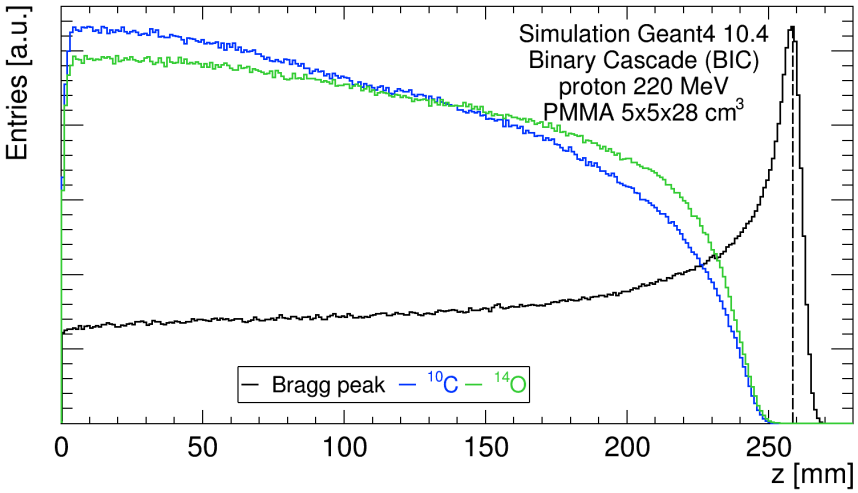


(b) 220 MeV.

FIGURE 7.17 – Évolution de l'énergie cinétique des protons ayant entrainé une réaction nucléaire en fonction de la distance parcourue dans une cible de PMMA durant une irradiation protons à 120 et 220 MeV. La moyenne est représentée par un cercle, la médiane par une ligne au centre d'une boite. Le dessus de la boite représente le quartile supérieur (Q3) et le dessous de la boite représente le quartile inférieur (Q1). Le profil de dose correspondant est représenté en rouge.



(a) 120 MeV.



(b) 220 MeV.

FIGURE 7.18 – Profils d'activité normalisés pour le ^{10}C et l'^{14}O durant une irradiation en protons à 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA.

7.3 Comparaison multi énergies pour les protons et perspectives pour l'optimisation de l'acquisition

Lorsqu'on compare l'irradiation d'une cible de PMMA par des protons à différentes énergies, on observe beaucoup de points communs pour quelques différences. Ainsi dans tous les cas :

— 3 isotopes sont fortement représentés : ^{12}N, ^{15}O et ^{11}C ainsi que les gamma prompts. Dans une moindre mesure on note la présence des radioisotopes ^{10}C et ^{14}O, particulièrement à haute énergie.

— Chacun des 4 émetteurs principaux à une période où il est majoritaire ce qui a pour conséquence de faire varier le profil d'activité β^+en fonction du temps.

— L'azote-12 s'impose comme l'isotope principal pour le contrôle en ligne temps réel malgré un parcours moyen élevé.

Les différences concernent quant à elles principalement le taux de production et le parcours moyen des β^+. En effet à l'aide de la figure 7.19 qui représente le taux de production relatif des principaux émetteurs β^+produits durant une irradiation en protons pour plusieurs énergies, on constate que le taux de production total est multiplié par 4,8 entre 65 et 220 MeV. Ainsi le profil d'activité β^+varie significativement en fonction du temps, de l'énergie initiale du proton et dans une moindre mesure, de la taille de la cible.

Compte tenu du fort bruit de fond présent pendant les temps de déversements du faisceau et du parcours moyen total élevé des $\gamma_{prompts}$(voir tableau 7.9), il apparait pertinent d'optimiser l'acquisition en la synchronisant sur les temps de pause du faisceau. Dans ce cas la simulation montre que seules quelques secondes d'acquisition suffiraient pour obtenir un profil très pur en ^{12}N, ce qui pourrait permettre d'obtenir rapidement un profil d'activité et une première estimation du positionnement du faisceau. Cependant cette méthode tend à limiter la statistique disponible et donc la résolution spatiale intrinsèque du profil. Pour vérifier la faisabilité de l'utilisation du ^{12}N, une étude sur l'optimisation d'une méthode de reconstruction rapide est présentée dans la partie suivante.

Actuellement, l'irradiation d'une tumeur avec un SOBP commence par la tranche de plus haute énergie, pour aller ensuite vers les énergies les plus faibles. Compte-tenu des différences observées sur l'évolution du nombre d'annihilations β^+cumulées dans le temps, cette méthode n'est peut être pas optimale. La mesure de l'activité β^+engendrée par un faisceau de basse énergie sera « perturbée » par l'activité résiduelle provenant des irradiations précédentes de la cible.

L'ajout artificiel de temps de pause sur le faisceau afin d'améliorer la statistique et la précision du profil d'activité ne répond pas à ce problème et ne semble pas forcément être pertinent dans l'optique d'un traitement clinique. En revanche, si c'est médicalement possible, une méthode de formation du pic de Bragg qui commence par les plus faibles énergies pourrait faciliter le contrôle en ligne du traitement et ce particulièrement si la durée du traitement reste inférieure à quelques minutes.

Dans tous les cas pour suivre au mieux la balistique d'un faisceau de protons il semble nécessaire d'inclure au préalable le plan de traitement directement dans la simulation et de comparer en temps réel les résultats de la simulation avec les mesures expérimentales sans chercher à corréler le profil d'activité β^+et le dépôt de dose.

TABLEAU 7.9 – Caractéristiques des β^+provenant de la conversion des $\gamma_{prompts}$durant une irradiation en protons à 65, 120 et 220 MeV dans une cible de PMMA de respectivement 5x5x5 cm^3, 5x5x10 cm^3 et 5x5x28 cm^3. Le parcours moyen total du positon comprend la distance entre le lieu de production du γ et celui de création du positon et le parcours moyen du positon. L'incertitude indiquée correspond à l'écart-type de la distribution.

	T_{moyen} [ns]			**Parcours moyen total du e^+ [mm] (longitudinal)**		
	65 MeV	**120 MeV**	**220 MeV**	**65 MeV**	**120 MeV**	**220 MeV**
$\gamma_{prompts}$	0,06 ± 0,03	0,08 ± 0,05	0,1 ± 0,1	19,0 ± 9,0 (10,1 ± 8,3)	26,3 ± 17,9 (18,5 ± 19,4)	29,7 ± 26,2 (22,1 ± 27,8)

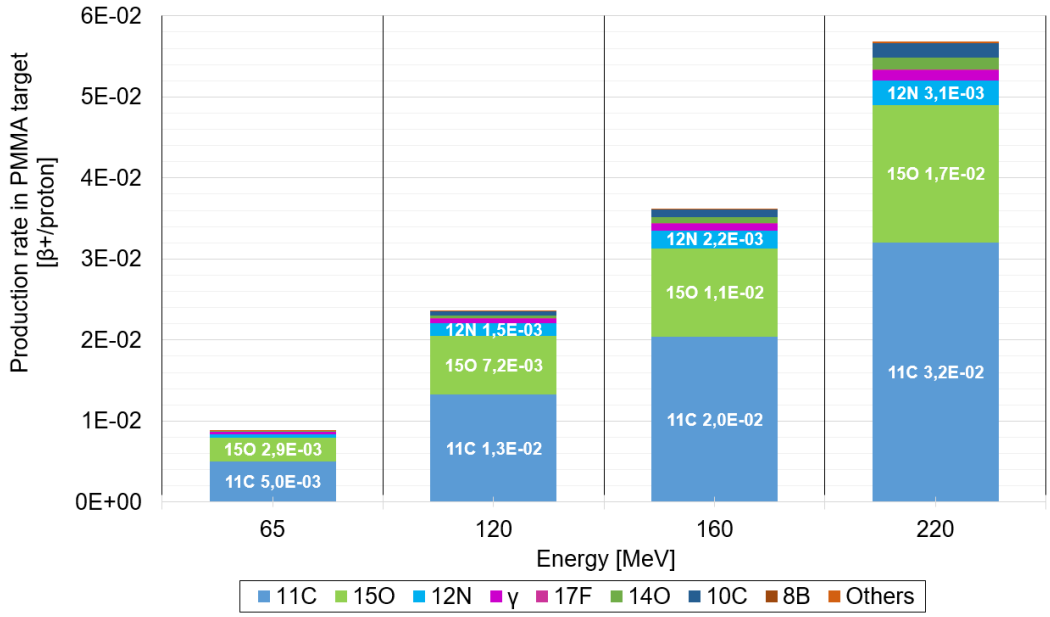


FIGURE 7.19 – Taux de production relatifs des principaux émetteurs β^+produits durant une irradiation en protons à 65, 120, 160 et 220 MeV dans une cible de PMMA de respectivement 5x5x5 cm^3, 5x5x10 cm^3, 5x5x18 cm^3 et 5x5x28 cm^3. Chaque étiquette de données contient le taux de production et le nom du radioisotope.

Bibliographie

[1] M. Conti, L. Eriksson, Physics of pure and non-pure positron emitters for PET : a review and a discussion, EJNMMI Physics 3 (May 2016). doi:10.1186/s40658-016-0144-5. 51, 161

[2] C. S. Levin, E. J. Hoffman, Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution, Physics in Medicine and Biology 44 (3) (1999) 781–799 (Mar. 1999). viii, 53, 55, 161

[3] O. Humbert, Imagerie TEP au 18f-FDG du cancer du sein : étude du comportement métabolique des différents phénotypes tumoraux et prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante (Oct. 2015).
URL https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01245044 161

[4] P. Dendooven, H. J. T. Buitenhuis, F. Diblen, P. N. Heeres, A. K. Biegun, F. Fiedler, M.-J. van Goethem, E. R. van der Graaf, S. Brandenburg, Short-lived positron emitters in beam-on PET imaging during proton therapy, Physics in Medicine and Biology 60 (23) (2015) 8923–8947 (Dec. 2015). doi:10.1088/0031-9155/60/23/8923. 128, 129, 161

[5] I. Perali, A. Celani, L. Bombelli, C. Fiorini, F. Camera, E. Clementel, S. Henrotin, G. Janssens, D. Prieels, F. Roellinghoff, J. Smeets, F. Stichelbaut, F. Vander Stappen, Prompt gamma imaging of proton pencil beams at clinical dose rate, Physics in Medicine and Biology 59 (19) (2014) 5849–5871 (Oct. 2014). doi:10.1088/0031-9155/59/19/5849. 161

[6] L. K. Shankar, J. M. Hoffman, S. Bacharach, M. M. Graham, J. Karp, A. A. Lammertsma, S. Larson, D. A. Mankoff, B. A. Siegel, A. Van den Abbeele, J. Yap, D. Sullivan, National Cancer Institute, Consensus recommendations for the use of 18f-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials, Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine 47 (6) (2006) 1059–1066 (Jun. 2006). 164

[7] C. Divay, Etude de la fragmentation du ^{12}C pour la hadronthérapie (Oct. 2017).
URL https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01717556 vii, 32, 49, 128, 168

[8] Q-value Calculator (QCalc).
URL https://www.nndc.bnl.gov/qcalc/ 168

[9] L. Gallego Manzano, Optimization of a single-phase liquid xenon Compton camera for 3γ medical imaging, phdthesis, Nantes, Ecole des Mines (Jul. 2016).
URL http://www.theses.fr/2016EMNA0276 65, 66, 168, 171

[10] H. J. T. Buitenhuis, F. Diblen, K. W. Brzezinski, S. Brandenburg, P. Dendooven, Beam-on imaging of short-lived positron emitters during proton therapy, Physics in Medicine and Biology 62 (12) (2017) 4654–4672 (Jun. 2017). doi:10.1088/1361-6560/aa6b8c. 171

Chapitre 8

Études de la reconstruction avec un faisceau de protons de 65 MeV

Préambule

Au cours des précédents chapitres nous avons pu voir que le système DPGA associé à un algorithme dit d'approche minimale et à une méthode non paramétrique permet de reconstruire rapidement la position des sources ponctuelles le long de l'axe du faisceau avec une précision d'environ 1 mm. Pour évaluer pleinement le potentiel de cette méthode sous faisceau, nous avons choisi d'effectuer une nouvelle série d'expériences avec le faisceau Medicyc et une cible de PMMA pleine. Toutefois, les limites du système d'acquisition actuel ne nous ont pas encore permis de pouvoir effectuer des mesures TEP *in-beam* avec des échelles de temps appropriées aux situations cliniques. Ces données expérimentales restent néanmoins importantes pour valider la méthode de reconstruction.
Ce chapitre s'attachera à comparer les résultats obtenus expérimentalement à ceux obtenus par simulation.

Sommaire

8.1 Validation de la simulation avec un faisceau de protons de 65 MeV 192
8.1.1 Conditions expérimentales 192
8.1.2 Résultats 197
8.1.3 Comparaison avec les résultats obtenus par simulation 198
8.1.4 Conditions de simulations et d'analyse 198
8.1.5 Résultats 200
8.1.6 Bilan 201
8.2 Analyse complémentaire des résultats obtenus par simulation pour la position de référence 202
8.2.1 Étude de la composition isotopique du profil reconstruit 202
8.2.2 Étude de l'efficacité des sélections appliquées aux événements simulés . . . 206
8.3 Effet de l'acceptance sur la mesure du biais 211
8.3.1 Étude de l'effet du paramètre de lissage sur la mesure du biais 211
8.3.2 Étude de l'effet du temps d'acquisition sur la valeur du biais 214
8.4 Conclusion 215

8.1 Validation de la simulation avec un faisceau de protons de 65 MeV

8.1.1 Conditions expérimentales

L'expérience consiste à déplacer le long de l'axe du faisceau des cibles homogènes de PMMA de 5 x 5 x 5 cm^3 afin de mesurer le décalage obtenu après acquisition et reconstruction du profil d'activité β^+lors d'une irradiation avec le faisceau de protons Medicyc. Le temps d'irradiation est fixé à 15 minutes et le système d'acquisition utilisé est le système VME (taux d'acquisition : 25 Hz, voir chapitre 3). Un événement correspondant à un déclenchement du système d'acquisition sera appelé par la suite $\hat{E}_{DAQ}$.

8.1.1.1 Configuration du système de déclenchement

Le premier niveau de sélection appliqué par le système de déclenchement est la configuration 2 décrite à la section 3.2.5.1 p.88. Cette configuration, dite Lv3L, a été utilisée pour rechercher des coïncidences car elle offre le meilleur compromis entre le rejet du bruit de fond du lutécium (événement LYSO dans la suite), décrit ci-dessous, et le champ de vue.

Comme évoqué dans le chapitre 3, les cristaux utilisés dans le DPGA sont constitués de LYSO, qui comprend 1,8% de lutécium-176. Le ^{176}Lu est un émetteur β^-dont l'énergie maximale de l'électron émis, 595,8 keV, est proche de l'énergie du photon d'annihilation, 511 keV. Par conséquent cet électron peut déposer suffisamment d'énergie pour être sélectionné à la fois au niveau du déclenchement et de l'analyse. De surcroît, l'élément fils, le hafnium-176, produit par désexcitation principalement un à trois photons d'énergies 307, 202 et 88 keV (figure 8.1). Or ces photons peuvent également déposer une partie ou la totalité de leur énergie dans les cristaux et être sélectionnés au niveau du déclenchement et de l'analyse.

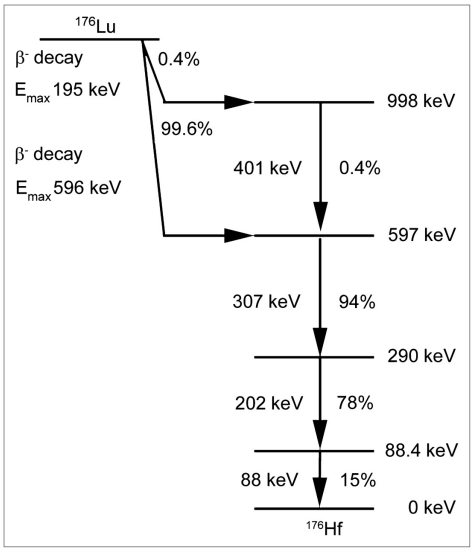


FIGURE 8.1 – Schéma de désintégration du $^{176}_{71}$Lu [1].

Il existe trois types d'événements LYSO possibles (voir figure 8.2) :

1. (β^-, γ_{out}) : Une seule désintégration β^-. L'électron émis dépose de l'énergie dans un cristal et le gamma de désexcitation s'échappe sans déposer d'énergie. Ce type d'événement ne peut pas donner lieu à une coïncidence.
2. (β^-, β^-) : Une désintégration β^-dans chaque demi-couronne du DPGA. Les deux électrons émis déposent de l'énergie dans un cristal et les γ de désexcitation s'échappent sans déposer d'énergie. Ce type d'événement donne lieu à une coïncidence fortuite.
3. (β^-, γ_{in}) : Une seule désintégration β^-. L'électron émis dépose de l'énergie dans un cristal et le gamma de désexcitation dépose de l'énergie dans la demi-couronne opposée. Ce type d'événement donne lieu à une coïncidence vraie.

En réalité, ce sont surtout les coïncidences vraies qui peuvent déclencher l'acquisition. Cependant l'énergie déposée dans chacun des cristaux lors d'une telle coïncidence est plus faible que celle attendue dans notre région d'intérêt, comme on peut le voir sur la figure 8.3. Il reste donc possible de rejeter ces événements au niveau de l'analyse. De plus, comme l'émission d'un photon de désexcitation est isotropique, la probabilité que la LOR obtenue passe à proximité du faisceau est réduite.

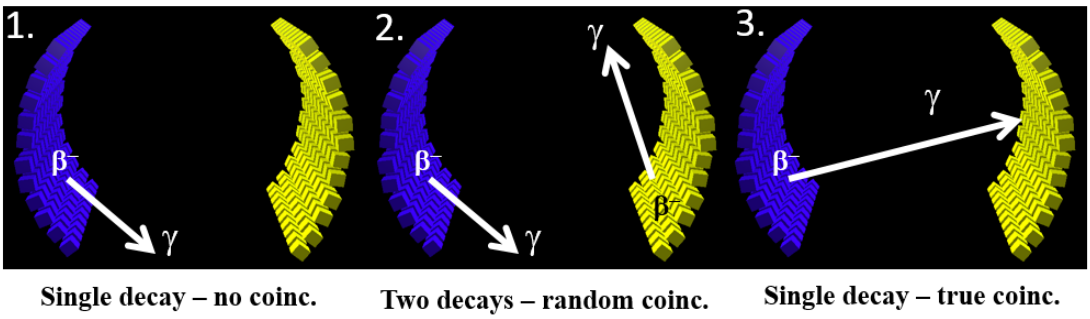


FIGURE 8.2 – Illustration des trois types d'événements LYSO possibles. 1. (β^-, γ_{out}) : Une seule désintégration β^-. L'électron émis dépose de l'énergie dans un cristal et le gamma de désexcitation s'échappe sans déposer d'énergie. Ce type d'événement ne peut pas donner lieu à une coïncidence. 2. (β^-, β^-) : Une désintégration β^- dans chaque demi-couronne du DPGA. Les deux électrons émis déposent de l'énergie dans un cristal et les γ de désexcitation s'échappent sans déposer d'énergie. Ce type d'événement donne lieu a une coïncidence fortuite. 3. Une seule désintégration β^-. L'électron émis dépose de l'énergie dans un cristal et le gamma de désexcitation dépose de l'énergie dans la demi-couronne opposée. Ce type d'événement donne lieu à une coïncidence vraie.

De plus l'activité du ^{176}Lu reste très faible devant l'activité présente lors de l'irradiation. En effet l'activité du lutécium est de l'ordre de 650 Bq par cristal, soit environ 150 kBq pour l'ensemble du DPGA, contre une activité β^+ qui peut atteindre plusieurs dizaines de MBq dès la première milliseconde d'irradiation. Enfin le ^{176}Lu est un émetteur à très longue période, $t_{1/2} = 3,6.10^6$ ans, ce qui permet de considérer que l'activité du ^{176}Lu est constante au cours de l'utilisation du DPGA.

D'un point de vue géométrique la configuration Lv3L se justifie également puisque comme on peut le voir sur la figure 8.4, elle limite le champ de détection à la cible.

Tous les événements sélectionnés par le système de déclenchement sont analysés afin de rechercher les lignes de réponse valides (LOR). Pour cela, l'ensemble de toutes les LOR possibles est d'abord construit, autrement dit toutes les impulsions sont appariées entre elles en respectant la configuration Lv3L.

8.1.1.2 Niveaux de sélections

Après sélection des LORs, quatre critères de sélections sont appliqués successivement :

1. Sélection en énergie : Les deux impulsions doivent avoir une énergie dans l'intervalle [511 - $3\sigma_E$; 511 + $3\sigma_E$] keV, où σ_E = 30 keV. σ_E correspond à l'écart type du pic d'absorption totale à 511 keV mesuré avec une source de ^{22}Na. Pour rappel, en ligne, une pré-sélection plus large est appliquée pour pallier les différences de gains entre PMTs. Ainsi pour déclencher le système d'acquisition l'énergie des impulsions doit être comprise entre 200 et 1000 keV.
2. Sélection en temps : Les deux impulsion doivent avoir, en valeur absolue, une différence de leurs temps d'arrivée inférieure à $3\sigma_t$, où σ_t = 1,2 ns. σ_t correspond à l'écart type de la différence des temps d'arrivée de la distribution mesurée avec une source de ^{22}Na. Cette sélection est appelée fenêtre de coïncidence temporelle.
3. Sélection géométrique : La distance minimale entre la LOR et l'axe du faisceau doit être inférieure à 1,5 cm.

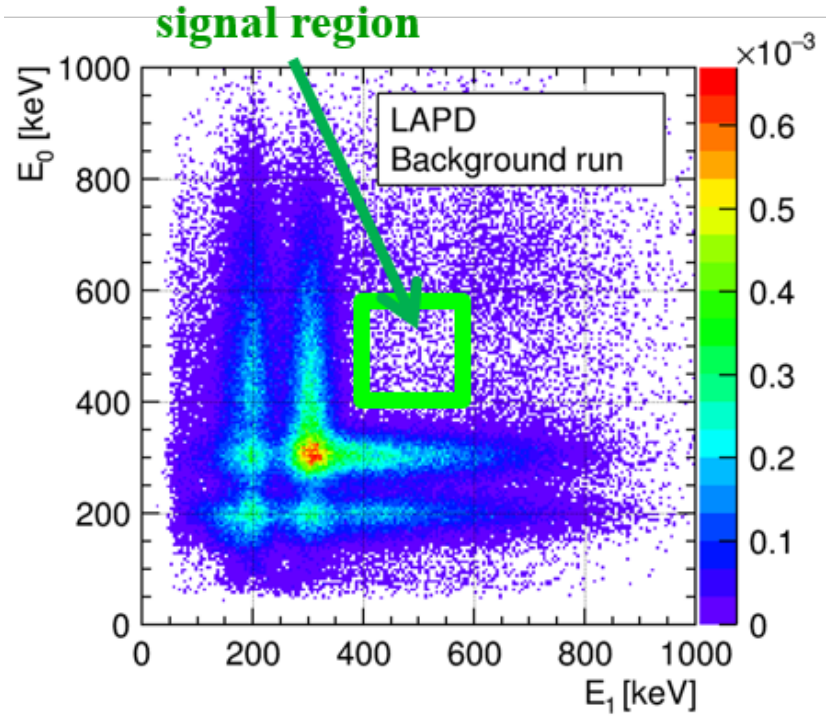


FIGURE 8.3 – Énergie mesurée dans les cristaux à partir de la radioactivité naturelle du LYSO. L'axe des abscisses représente l'énergie mesurée pour les cristaux situés dans la partie droite du DPGA et l'axe des ordonnées l'énergie mesurée pour ceux situés dans la partie gauche. Comme attendu, on distingue clairement les raies à 202 et 307 keV du lutécium-176. La région d'intérêt des coïncidences recherchées est représentée en vert.

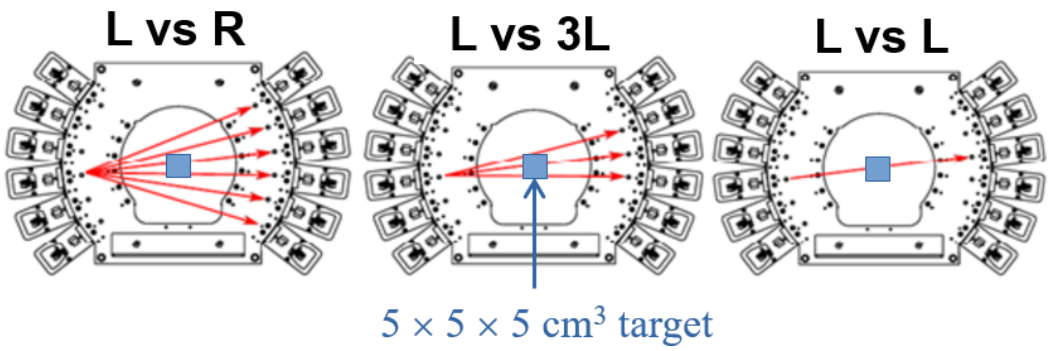


FIGURE 8.4 – Illustration des trois configurations de déclenchement mises en œuvre dans la carte THOR. La configuration retenue Lv3L permet de limiter le champ de vue à la cible.

4. Les deux impulsions doivent avoir un temps d'arrivée compris entre 20 ns et 50 ns après le premier temps d'échantillonnage de l'événement.

Le temps d'arrivée, utilisé dans les critères deux et quatre, est défini comme le temps où l'amplitude du front de monté de l'impulsion atteint 30% de sa valeur maximale, après soustraction du piédestal.

Le deuxième critère est particulièrement important dans les systèmes de type TEP car il conditionne le nombre d'événements fortuits détectés. Nos tests sur faisceau ont effectivement montré qu'une augmentation de la fenêtre de coïncidence temporelle entrainait une forte dégradation des performances de la reconstruction.

Le troisième critère est spécifique à la hadronthérapie, puisqu'il utilise la position théorique du faisceau pour rejeter les LOR qui ne sont pas dues à une annihilation proche du faisceau, comme celles provenant du bruit de fond dû au lutécium. Ce critère peut également permettre de rejeter les LOR dont au moins un des deux photons émis après une annihilation à l'intérieur de cible a subi une diffusion à grand angle.

Si l'utilisation de la position *a priori* du faisceau est la base de l'algorithme de reconstruction MA, il est vrai qu'il est sous-entendu que la position théorique du faisceau est connue à tout instant. Si dans le cadre de la ligne Medicyc la position du faisceau est fixe, la connaissance de la position du faisceau délivré par un portique (comme celui de PROTEUS® ONE) est également connue puisque les positions du portique et de la table patient sont enregistrées en temps réel. L'utilisation de la position *a priori* dans le contrôle en ligne peut également permettre de renforcer la sécurité du traitement puisqu'une valeur de position erronée conduira à un profil mesuré différent du plan de traitement ou de la simulation.

Le quatrième critère sélectionne principalement les LOR dont les deux impulsions sont celles qui sont à l'origine du déclenchement du système d'acquisition. En effet le déclenchement est actuellement assuré par des discriminateurs à seuil, où seules les impulsions dont le temps de référence se situent dans une fenêtre temporelle comprise entre 20 et 50 ns environ après le premier temps d'échantillonnage de l'événement peuvent conduire à un déclenchement positif (voir figure 3.10 p.86). Néanmoins si l'utilisation de discriminateur à seuils provoque une dépendance du temps de déclenchement en fonction de la hauteur du pic du signal [1], il a déjà été montré qu'il est possible de s'en affranchir en implémentant un discriminateur à fraction constante (CFD) directement dans le FPGA de l'ASM [2].

En plus de ces quatre critères de sélection, seuls les événements avec une seule LOR valide sont conservés. En effet, il existe des événements pour lesquels trois photons ou plus sont détectés simultanément dans la fenêtre de coïncidence temporelle, on parle alors de coïncidences multiples. Dans nos conditions expérimentales la proportion de LOR dues à des coïncidences multiples n'est pas négligeable puisqu'elle représente environ 20% des événements.

Enfin, pour augmenter la pureté des données en écartant les coïncidences fortuites dues aux $\gamma_{prompts}$, neutrons et protons secondaires, seuls les événements présents pendant le temps de pause du faisceau sont sélectionnés. Pour obtenir en temps réel les phases du faisceau, on détermine, à partir du signal RF sinusoïdal du cyclotron, un temps de référence (t_{RF}) à partir duquel le temps de déversement peut être obtenu. Le temps de référence est fixé arbitrairement lorsque l'onde sinusoïdale RF devient nulle pour la première fois. La figure 8.5 montre l'énergie des particules mesurées en fonction de la différence entre le temps de l'événement et le temps de référence. Le temps de l'événement, $t_{\gamma\gamma}$, est défini comme la moyenne des deux temps d'impulsion. Le temps de déversement est visible sur la figure 8.5 autour de $t_{\gamma\gamma} - t_{\mathrm{RF}}$ =7 ns. Par sécurité, la durée de la fenêtre a été portée à 10 ns. Ainsi les événements pour lesquels $t_{\gamma\gamma} - t_{\mathrm{RF}}$ est compris entre 2 ns et 12 ns sont rejetés.

1. Cet effet est appelé « time walk », « walk » ou encore parfois « slewing »

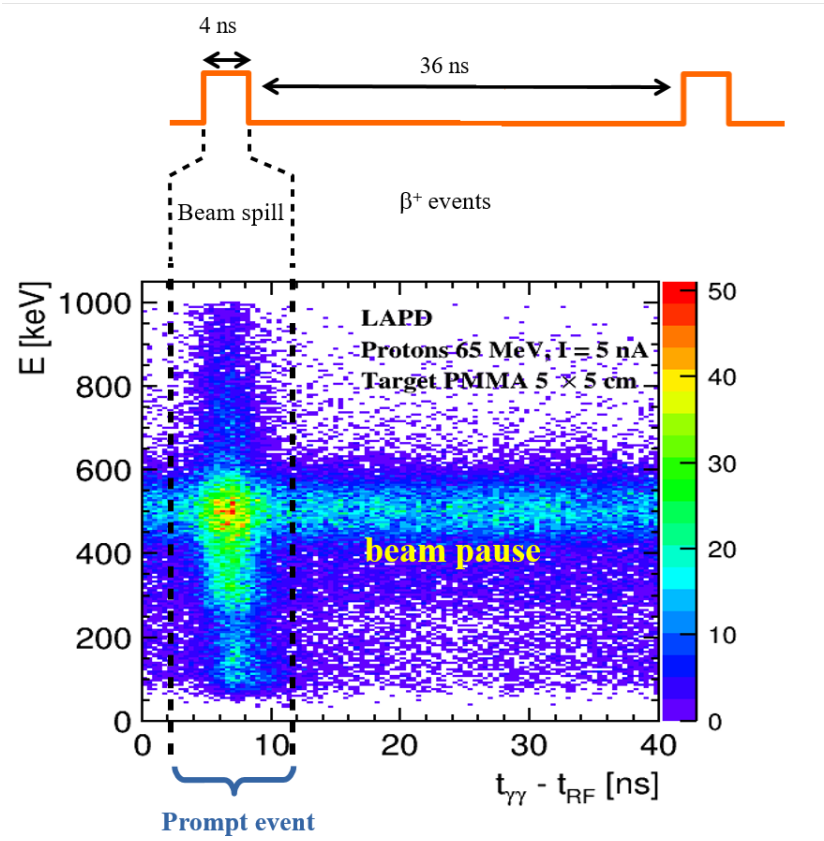


FIGURE 8.5 – Énergie des particules mesurée en fonction de la différence entre le temps de l'événement et le temps de référence. Le temps de l'événement, $t_{\gamma\gamma}$, est défini comme la moyenne des deux temps d'arrivée des impulsions. Le temps de déversement est visible sur la figure 8.5 autour de $t_{\gamma\gamma} - t_{RF} = 7ns$. Les événements pour lesquels $t_{\gamma\gamma} - t_{RF}$ est compris entre 2 ns et 12 ns sont rejetés.

8.1.1.3 Paramétrage de l'estimateur du profil d'activité β^+continu

Le profil discret obtenu après sélections est normalisé arbitrairement à 1500 entrées. Le profil continu est estimé à l'aide de la méthode décrite à la section 3.3.2. Pour rappel, le profil d'activité continu β^+est estimé à partir du profil discret par une méthode non paramétrique basée sur des fonctions de densité de probabilité gaussienne, appelée méthode d'estimation par noyau. Le paramètre de lissage utilisé est $h = 1{,}8$.

8.1.2 Résultats

Les profils d'activités ont été reconstruits pour dix positions de cibles, couvrant 7 cm le long de l'axe du faisceau dans le champ de vue du détecteur. Les cinq premières mesures ont été effectuées en décalant les cibles de 5 mm et les 5 autres en décalant les cibles de 10 mm. Les résultats sont présentés sur la figure 8.6.

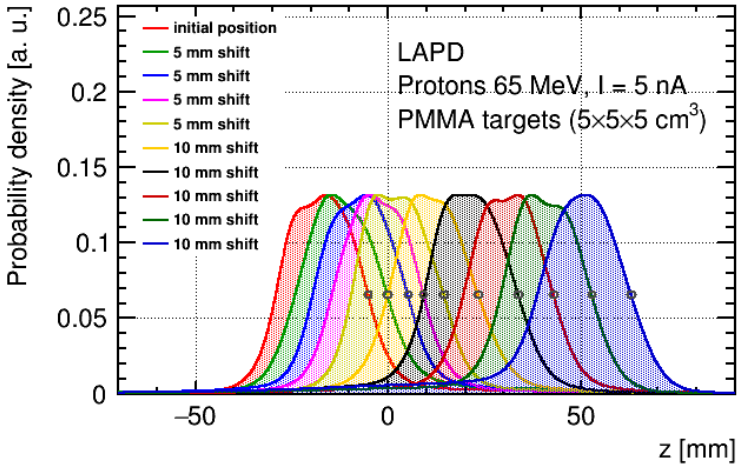


FIGURE 8.6 – Profils d'activités β^+reconstruits avec l'algorithme MA lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec le faisceau de protons Medicyc.

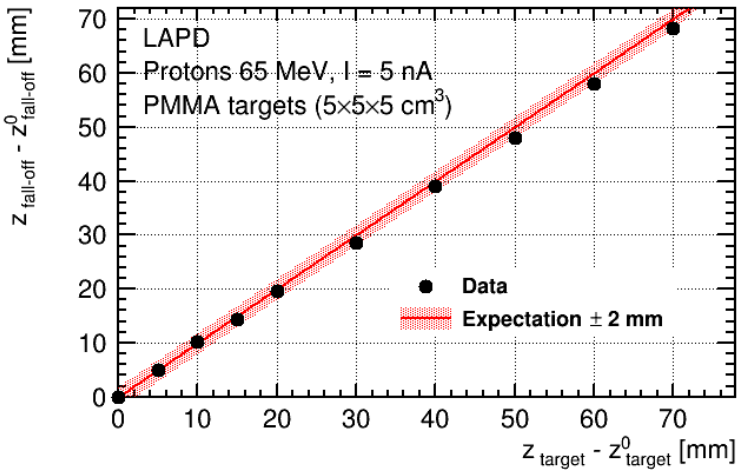


FIGURE 8.7 – Décalage mesuré en fonction du décalage réel pour dix positions de cible différentes. Les décalages sont définis par apport à la position de la première cible (désignée par l'exposant 0). La valeur attendue ainsi que la plage d'incertitude ±2 mm est représentée en rouge.

Lorsque l'on déplace une cible d'une certaine distance, on s'attend à ce que le pic de Bragg se déplace de la même distance puisque l'énergie perdue par les protons de 65 MeV dans l'air sur des distances de l'ordre de quelques centimètres est négligeable par rapport à leur énergie initiale. On s'attend également à ce que le profil d'activité β^+se déplace exactement de la même distance. La capacité du DPGA à reconstruire le profil d'activité β^+avec l'algorithme MA et donc sa capacité à contrôler le parcours des protons peut donc être évaluée en comparant les décalages de cibles connus à ceux reconstruits. Pour calculer les décalages reconstruits, on cherche la position qui correspond à la moitié du maximum de la partie distale de chaque profil d'activité reconstruit. Dans la figure 8.6, ces positions sont marquées par des cercles. La figure 8.7 montre le décalage mesuré par reconstruction en fonction du décalage réel. Seuls les décalages par rapport à la première cible sont pris en compte. Au centre du champ de vue (±2 cm autour du centre du détecteur), la différence entre les décalages reconstruits et réels diffèrent d'au plus 1 mm. Au-delà, ils diffèrent d'au plus 2 mm.

8.1.3 Comparaison avec les résultats obtenus par simulation

8.1.4 Conditions de simulations et d'analyse

Bien que la simulation s'est voulue la plus fidèle possible, simuler un faisceau de protons de 15 minutes à une intensité de 5 nA nécessite de simuler environ 10^{15} protons, ce qui représente un temps de calcul prohibitif. Pour pouvoir obtenir des résultats dans des temps raisonnables tout en simulant une statistique suffisante, des simplifications et de nombreuses optimisations ont été appliquées. Si beaucoup d'entre elles ont été décrites dans le chapitre 6, quelques unes restent spécifiques à ce cas d'étude.

8.1.4.1 Paramétrage de la simulation

Les conditions de simulation sont les suivantes :

— La géométrie simulée comprend les principaux éléments :
  1. Une simulation complète des six modules du DPGA (voir 6.1.1, p. 144).
  2. Une cible de PMMA de 5 x 5 x 5 cm^3.
  3. Un environnement qui reproduit la composition de l'atmosphère terrestre.

— Le modèle hadronique utilisé est le G4HadronPhysicsQGSP_BIC (voir chapitres 4 et 5).

— La source simulée est un faisceau de protons de 65 MeV placé à l'entrée du DPGA (z = -100 mm). Le faisceau de protons est simulé sans extension latérale. Chacun des protons est simulé indépendamment et constitue un événement au sens de la simulation. Par la suite ce type d'événement sera appelé $\hat{E}_{sim}$.

  Si la simulation des protons est indépendante, les caractéristiques temporelles de la ligne Medicyc sont appliquées à la création de chaque proton.

— L'enregistrement des données est séparé en deux parties indépendantes :
  1. Une partie « cible », qui comprend un enregistrement des caractéristiques de tous les β^+produits dans la cible.
  2. Une partie « cristal », qui comprend un enregistrement des caractéristiques de toutes les interactions ayant eu lieu dans les cristaux pour un $\hat{E}_{sim}$. Pour optimiser le volume des données écrites sur disque, seuls les événements simulés pour lesquels il y a eu au moins une interaction dans chaque demi couronne sont enregistrés.

Par rapport à la réalité, les principales différences se situent au niveau de la simulation du faisceau, de la physique et du concept de simulation événement par événement.

Comme le faisceau de Medicyc est fixe, très stable dans le temps et véritablement monoénergétique, nous avons choisi de simplifier au maximum la simulation de ce dernier. La ligne

faisceau n'est pas simulée car l'activité induite dans l'air par le passage des protons est négligeable. D'autre part, comme des tests ont montré que la résolution de l'approche minimale n'est pas dépendante de l'extension transverse du faisceau (pour des extensions de l'ordre de quelques cm^2), nous avons choisi de simuler un faisceau sans extension latérale.

Pour optimiser au maximum le temps de calcul nous avons choisi de ne pas simuler le phénomène de scintillation. Nous avons donc émis l'hypothèse que toute l'énergie déposée dans les cristaux est correctement mesurée. Pour légitimer cette hypothèse, le protocole expérimental inclue une calibration des PMTs avant de commencer l'irradiation [2].

La simulation est de type événement par événement, c'est-à-dire que tous les événements sont indépendants entre eux. Autrement dit les coïncidences fortuites dues à deux événements différents ne sont pas simulées. Toutefois, l'influence de ces événements sur les résultats devrait être négligeable. En effet, les sélections expérimentales appliquées aux données limitent au maximum l'acquisition de ces coïncidences puisqu'elles sont fortement liées aux $\gamma_{prompts}$ et à la radioactivité du LYSO.

Pour pouvoir obtenir des résultats dans des temps plus raisonnables tout en simulant une statistique suffisante, chaque simulation d'une position de cible a été fractionnée en 50 simulations indépendantes de 600 millions de protons. Au total ce sont donc, par position, presque 953 ms de temps de faisceau à 5 nA qui ont été simulées pour 170 jours de temps de calcul et la création d'un fichier ROOT d'environ 50 Go.

8.1.4.2 Paramétrage de l'analyse des données simulées

Pour que les événements simulés obtenus soit comparables aux événements réels plusieurs étapes sont nécessaires :

1. Premièrement, toutes les interactions sont rassemblées dans le cristal correspondant par événement. L'énergie du cristal est la somme de chaque dépôts d'énergie à laquelle est ajoutée, par tirage gaussien, la résolution en énergie du DPGA (13% à 511 keV). En réalité cette résolution est une valeur moyenne puisqu'elle fluctue d'une voie à l'autre.
2. Puis, de la même manières que dans la DAQ, les coïncidences temporelles sont recherchées en appliquant les sélections géométrique, temporelle et énergétique expérimentales. Toutefois, pour optimiser le volume de données, c'est la sélection énergétique la plus stricte qui est directement appliquée. Les deux impulsions doivent donc avoir une énergie dans l'intervalle [511 - $3\sigma_E$; 511 + $3\sigma_E$] keV, où σ_E = 30 keV. Elles doivent également avoir, en valeur absolue, une différence entre leurs temps d'arrivée inférieure à $3\sigma_t$, où σ_t = 1.2 ns.
3. Le jeu d'événements obtenu est ensuite dupliqué selon la méthode expliquée dans le chapitre 6, jusqu'à obtenir 15 minutes de faisceau.
4. Les événements simulés sont ordonnés en temps et une fréquence d'acquisition de 25 Hz est appliquée. Après qu'un premier événement soit acquis, les événements sont ensuite acquis après un temps mort incompressible de 40 ms entre chaque événement. Toutefois, l'activité β^+est suffisamment importante pour pouvoir acquérir un événement immédiatement après la fin du temps mort.

Les événements obtenus correspondent donc aux événements $\hat{E}_{DAQ}$, si ce n'est les critères énergétique et temporel qui correspondent déjà aux événements retenus pour l'analyse. En effet, dans la DAQ VME, une première sélection assez large (200 – 1000 keV) est effectuée puis une sélection plus strict est appliquée en post-traitement.

À ce stade il ne reste plus que la sélection géométrique à appliquer : la distance minimale entre la LOR et l'axe du faisceau doit être inférieure à 1,5 cm. En effet, comme ni la scintillation, ni l'électronique d'acquisition ne sont simulées, il n'y a pas besoin d'inclure la coupure sur le temps d'arrivée compris entre 20 ns et 50 ns après le premier temps d'échantillonnage de l'événement. Par

2. Cette calibration est effectuée à partir du spectre en énergie des événements LYSO qui présente deux raies à 202 et 307 keV.

ailleurs, de part le placement à l'entrée du DPGA, l'équivalent du $t_{\gamma\gamma} - t_{\mathrm{RF}}$ est de l'ordre de la nanoseconde selon la position de la cible dans le détecteur[3]. Ainsi, pour la simulation le temps de référence est défini comme le temps de création du proton. Seuls les événements présents pendant la phase de pause du faisceau sont sélectionnés. Pour cela les événements pour lesquels $t_{\gamma\gamma} - t_{\mathrm{RF}}^{sim}$ est compris entre 0 ns et 10 ns sont rejetés. Comme la décroissance radioactive est activée, il reste essentiellement ce type d'événement.

Comme la simulation est analysée événement par événement, la condition d'unicité d'une LOR valide par événement est toujours respectée car la probabilité pour que, au sein d'un même événement, deux β^+soient produits, s'annihilent et soient détectés est pratiquement nulle ($p < 10^{-7}$).

De la même manière que pour le traitement des données expérimentales, le profil discret obtenu après sélections est normalisé arbitrairement à 1500 entrées et le profil d'activité β^+continu reconstruit est estimé par la méthode d'estimation par noyau. Le paramètre de lissage utilisé est également de 1,8.

8.1.5 Résultats

8.1.5.1 Comparaison Expérience / Simulation

Les figures 8.6 et 8.7 ont été reproduites par simulation. Les résultats sont présentés sur les figure 8.8 et 8.9. La figure 8.9 montre que les décalages mesurés par reconstruction ou obtenus par simulation en fonction du décalage réel sont en bon accord. Au centre du champ de vue, la différence entre les décalages reconstruits et réels diffèrent d'au plus 1 mm. Au-delà, ils diffèrent d'au plus 2 mm.

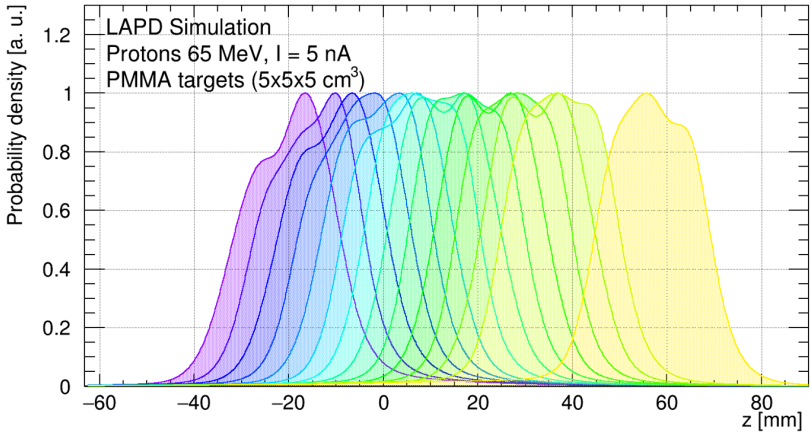


FIGURE 8.8 – Profils d'activités β^+reconstruits avec l'algorithme MA lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec le faisceau de protons Medicyc.

8.1.5.2 Comparaison des profils reconstruits

Les superpositions des profils reconstruits expérimentalement et des profils obtenus par simulation sont représentées sur la figure 8.10. Ces profils sont donnés pour quatre positions : la position de référence en figure 8.10a et des décalages successifs de +10 mm, +20 mm, +30 mm en figures 8.10 b, c et d. Par rapport au centre géométrique du DPGA, la position de référence correspond à z = -10 mm.

Il est important de noter que ces superpositions ont été obtenues après un recalage en z de la moyenne des profils expérimentaux et simulés. En effet il existe une différence d'environ 3 mm sur l'axe z entre la position du profil simulé et du profil expérimental. Cette différence s'explique par la méconnaissance de la position absolue de la cible dans le détecteur, puisque la cible est posée

3. Vitesse du proton à 65 MeV : environ 11 cm.ns^{-1}

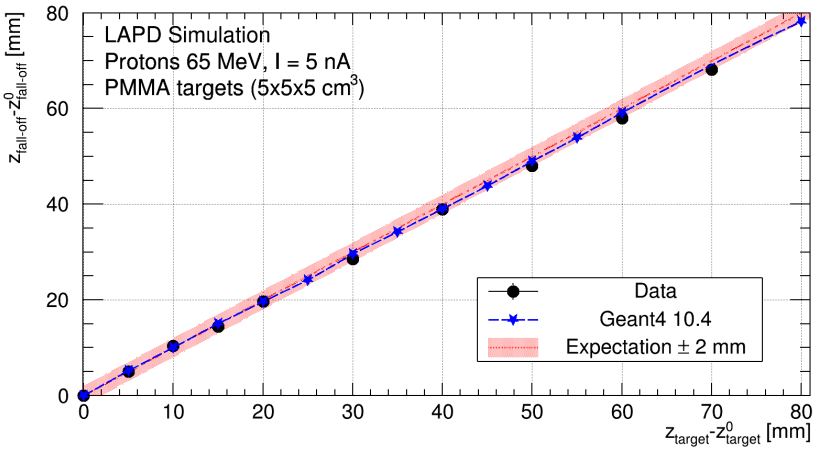


FIGURE 8.9 – Décalage mesuré en fonction du décalage réel pour plusieurs positions de cible différentes à partir de données expérimentales et simulées. Les décalages sont définis par rapport à la position de la première cible (désignée par l'exposant 0). La valeur attendue ainsi que la plage d'incertitude ±2 mm sont représentées en rouge.

sur un porte-cible et positionnée à l'aide d'une règle graduée au millimètre dont la position dans le DPGA n'est pas connue avec précision.

Une fois recalés, les profils simulés et expérimentaux restent raisonnablement en bon accord. La position obtenue à mi-hauteur de la partie distale du profil d'activité diffère d'au plus 1 mm au centre du champ de vue.

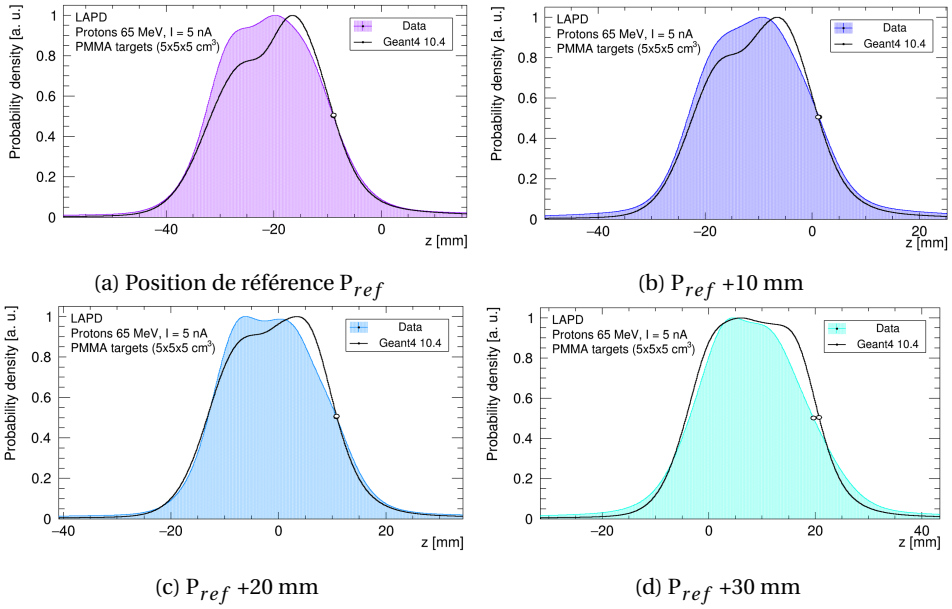
Néanmoins, les profils présentent des différences de forme. Pour les expliquer on peut avancer deux hypothèses :

1. Une sous-estimation des coïncidences fortuites : les LORs associées aux coïncidences fortuites n'ont aucun lien avec les lieux d'annihilation réels et entrainent une augmentation du bruit de fond général qui contribue à lisser le profil reconstruit. Cet effet est toutefois négligeable, puisque comme on peut le voir sur la figure 8.10, les différences sur les extrémités des profils sont très faibles.
2. L'imprécision de la modélisation des réactions nucléaires. Comme discuté dans le chapitre 5, le manque de sections efficaces (doublement différentielles) en angle et en énergie a des conséquences directes sur la production et la distribution spatiale simulée des radioéléments et donc par extension sur la précision des profils simulés.

Pour le contrôle en ligne, il est particulièrement important d'avoir une bonne simulation de la partie distale du profil d'activité, c'est à cet endroit que les incertitudes sur les sections efficaces peuvent être particulièrement élevées. Ceci renforce les conclusions du chapitre 5 sur la nécessité d'implémenter dans Geant4 de nouvelles mesures de sections efficaces.

8.1.6 Bilan

La capacité du système DPGA à mesurer les variations de la position du pic de Bragg pendant l'irradiation avec l'algorithme MA a été évaluée avec des cibles de PMMA en variant la position des cibles le long de l'axe du faisceau. Le décalage mesuré avec une précision d'environ 1 mm au centre du champ de vue est comparable à l'incertitude actuellement utilisée dans la planification du traitement des tumeurs oculaires. Dans des conditions de mesure simples, notamment un temps de mesure important, l'approche minimale présentent donc de bonnes performances. Les résultats de mesures ont pu être reproduits par simulation avec un accord raisonnable. La position obtenue à mi-hauteur de la partie distale du profil d'activité diffère d'au plus 1 mm au centre du champ de vue. La simulation peut donc maintenant nous permettre d'étudier les effets qui influencent la forme du profil d'activité β^+reconstruit et par extension la mesure de la position à mi-hauteur du fall-off.



(a) Position de référence P_{ref}

(b) P_{ref} +10 mm

(c) P_{ref} +20 mm

(d) P_{ref} +30 mm

FIGURE 8.10 – Profils d'activité β^+expérimentaux et obtenus par simulation pour différentes positions. La position correspond au centre de la cible et est donnée par rapport à la position de référence. Dans le référentiel du DPGA, la position de référence correspond à -10 mm.

8.2 Analyse complémentaire des résultats obtenus par simulation pour la position de référence

8.2.1 Étude de la composition isotopique du profil reconstruit

8.2.1.1 Profil reconstruit

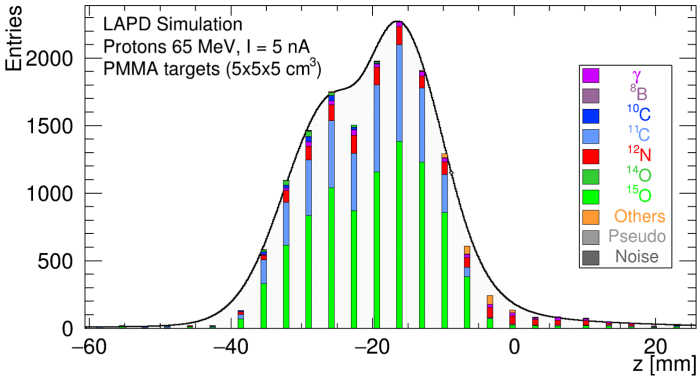
Le profil reconstruit et le profil discret obtenu pour plusieurs positions de cible situées autour du centre du champ de vue du DPGA est présenté sur la figure 8.11a. Dans le chapitre précédent nous avions vu que le profil d'activité résulte de la superposition de plusieurs profils caractéristiques de différents émetteurs β^+. En particulier nous avions mis en évidence la présence de quatre principaux émetteurs (γ, ^{12}N, ^{15}O et ^{11}C). C'est ce que l'on retrouve lorsqu'on observe la composition isotopique du profil discret présent sur la figure 8.11a, pour une irradiation de 15 minutes, l'oxygène-15 est l'élément majoritaire (58,5%) suivi du carbone-11 (27,1%), de l'azote-12 (8,4 %) et des γ (2,5 %).

Dès lors, compte tenu des différences de taux de production observées entre les mesures expérimentales et celles obtenues par simulation d'un faisceau de protons 55 MeV (chapitre 5), on peut s'interroger sur l'exactitude de ce profil. Pour cela on pose comme hypothèse que les différences obtenues pour un faisceau de protons de 55 MeV restent identiques pour un faisceau de protons de 65 MeV. Dans ce cas, si on corrige la sous-production de 18% pour le carbone-11 ainsi que les surproductions de 9% pour l'oxygène-15 et de 174% pour l'azote-12, on obtient, pour une irradiation de 15 minutes, un profil composée à 49,8% d'oxygène-15, 30,9% de carbone-11 et 2,9 % d'azote-12. Pour ces conditions expérimentales, l'influence des émetteurs à courte durée de vie sur le profil reconstruit est donc en réalité encore plus négligeable.

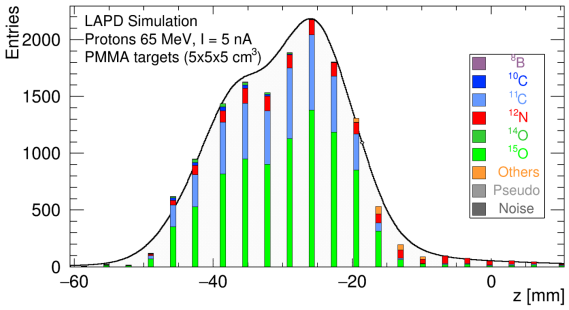
On peut par ailleurs remarquer que par rapport à la composition isotopique du profil d'activité β^+simulé au chapitre 7, on s'attendrait à une proportion d'azote-12 une fois et demi supérieure. Comme nous le verrons dans la section suivante, les diverses sélections appliquées favorisent les émetteurs dont le parcours moyen du β^+est le plus petit.

En plus des catégories d'événements décrites dans le chapitre 2, on peut noter sur l'ensemble des figures 8.11 que deux autres catégories ont été définies :

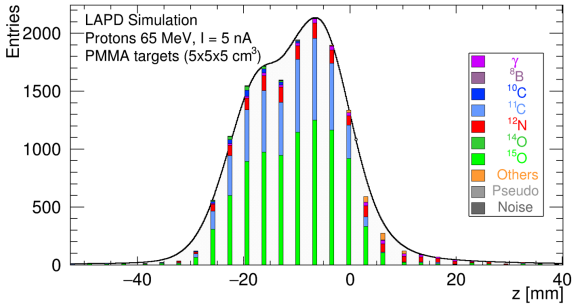
La première catégorie est nommée « $Pseudo-$Ê », pour Pseudo-événement, et correspond à



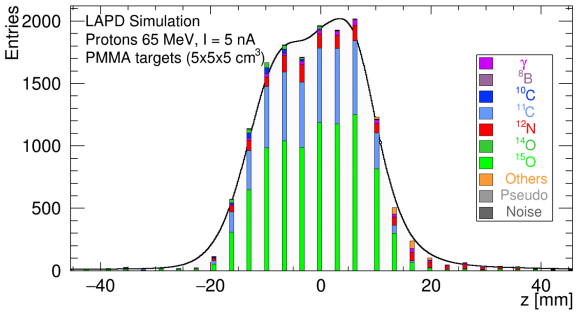
(a) Profil reconstruit et profil discret pour la position de référence.



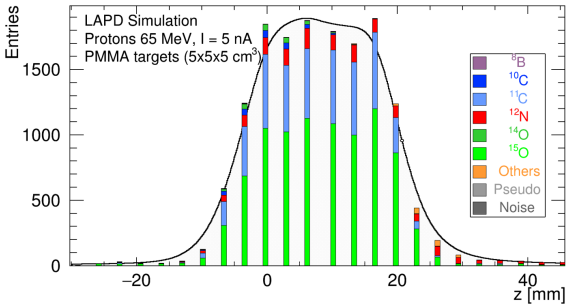
(b) Profil reconstruit et profil discret pour la position de référence - 10 mm.



(c) Profil reconstruit et profil discret pour la position de référence + 10 mm.



(d) Profil reconstruit et profil discret pour la position de référence + 20 mm.



(e) Profil reconstruit et profil discret pour la position de référence + 30 mm.

FIGURE 8.11 – Profil reconstruit et profil discret, obtenus après une irradiation de 15 minutes en proton à 65 MeV dans une cible de PMMA pour plusieurs positions de cible situées autour du centre du champ de vue du DPGA (± 2 cm autour du centre géométrique). La proportion de chaque isotope émetteur β^+est indiquée pour chaque valeur de position reconstruite.

des événements simulés pour lesquels il y a eu une annihilation à l'extérieur de la cible (voir figure 8.12.2). Cette catégorie regroupe en réalité trois cas distincts :

1. Les β^+ qui s'échappent de la cible et qui peuvent s'annihiler dans le détecteur et être détectés en coïncidence temporelle puisque la résolution temporelle du DPGA ne permet pas de les discriminer. Ce cas concerne principalement les émetteurs ^{12}N et ^{8}B dont les taux d'échappement respectifs sont de 49 et 35%. Les quelques rares β^+ créés à la suite d'interaction entre le faisceau et l'air peuvent également rentrer dans ce cas de figure.
2. Les β^+ produits à partir du phénomène de création de paire, puisque ce phénomène peut se produire à l'intérieur et à l'extérieur de la cible. Si ce cas de figure concerne essentiellement les $\gamma_{prompts}$ et les émetteurs 3γ, il peut également, dans une moindre mesure, être dû au phénomène du rayonnement de freinage, puisque le passage des protons dans l'air produit des électrons de haute énergie.
3. Enfin, dans de très rares cas l'annihilation peut avoir lieu dans l'air avant que le positon ait perdu toute son énergie. Ce phénomène est connu sous le nom d'annihilation en vol des positons [3].

La deuxième catégorie intitulée « Noise », ou bruit en français, correspond aux événements de bruit de fond détectés. En effet, comme expliqué dans la section 2.3.2.1, bien que la fenêtre de mise en coïncidence temporelle permette d'apparier deux photons-γ issus d'une même annihilation (coïncidences vraies, figure 8.12.1), elle peut aussi apparier deux photons-γ issus de différentes annihilations (coïncidences fortuites, figure 8.12.3), d'autres types de photons gamma (γ_{prompt}, 3γ...) ou bien encore du dépôts d'énergie d'autres particules traversant les cristaux (protons secondaires, neutrons...).

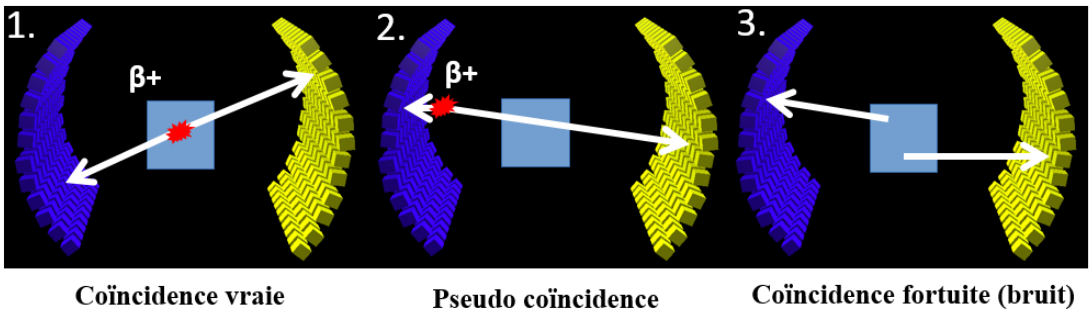


FIGURE 8.12 – Illustration de différents types de coïncidences.

Dans tous les cas et particulièrement dans le deuxième, l'information contenue dans ce type de coïncidence est erronée et conduit à une mauvaise localisation de l'annihilation. D'où l'importance de bien choisir les sélections à appliquer pour permettre de réduire drastiquement ce type d'événements.

8.2.1.1.1 Coïncidences spécifiques aux isotopes « non purs »

En routine clinique, les émetteurs β^+ utilisés en TEP sont généralement purs, c'est-à-dire que leur mode de désintégration radioactive est quasi-exclusivement la désintégration β^+. Néanmoins certaines études cliniques et pré-cliniques nécessitent l'emploi de radio-pharmaceutiques originaux choisis principalement pour leur durée de vie plus longue que celle des isotopes purs traditionnels et/ou pour leurs propriétés chimiques (par exemple le scandium-44, l'ytrium-90, l'iode-124...[4]). Ces radioéléments ont souvent une faible probabilité d'émission de positons, une probabilité assez forte que l'énergie de création du position soit élevée et émettent des rayonnements γ parasites en coïncidence temporelle puisque la différence de temps entre l'émission du positon et l'émission des γ parasites est généralement inférieure à quelques picosecondes.

En effet comme on peut le constater à partir du schéma de désintégration simplifié du carbone-10 (figure 8.13), après production d'un positon par désintégration β^+, l'élément-fils, le bore-10 est produit dans un état excité, dont la désexcitation donne lieu à l'émission de un ou deux γ de forte énergie (1021,6 et 721 keV). On parle alors d'émission en cascade, et les rayonnement associés seront appelés par la suite γ_{simple}.

Or ces $\gamma_{simples}$ peuvent entrer en coïncidence avec un photon d'annihilation (voir figure 8.14), l'information contenue dans ce type de coïncidence est erronée et conduit à une mauvaise localisation de l'annihilation. De plus comme leur énergie est parfois proche de l'énergie des photons d'annihilation, ils peuvent être difficiles à éliminer par la fenêtre en énergie appliquée lors de la sélection.

Dans un système TEP standard, ce type de coïncidences introduit un biais qui n'est pas corrigé [5, 6, 7] et une augmentation des effets de temps mort par détection d'événements fortuits supplémentaires. Ces événements supplémentaires induisent une augmentation du bruit de fond plus ou moins uniforme dépendant de la position et de la distribution de la source dans le champ de vue. Les photons gamma supplémentaires peuvent également diffuser dans la matière augmentant ainsi la proportion de diffusé dans les images de façon non uniforme. Néanmoins, comme le souligne Moreau [8], des méthodes de corrections spécifiques plus ou moins efficaces peuvent être mises en place.

Cependant compte-tenu de la géométrie ouverte du DPGA, de l'émission isotropique des $\gamma_{simples}$ et de la technique de reconstruction qui utilise un *a priori* de la position du faisceau, ce type d'événement parasite est fortement minimisé par rapport à une TEP standard. De plus parmi les émetteurs non purs produits lors de l'irradiation, ^{10}C,^{14}O et ^{12}N, les deux premiers sont des isotopes fortement minoritaires et la probabilité d'émission est faible pour le dernier (< 2% voir tableau 7.4 p171).

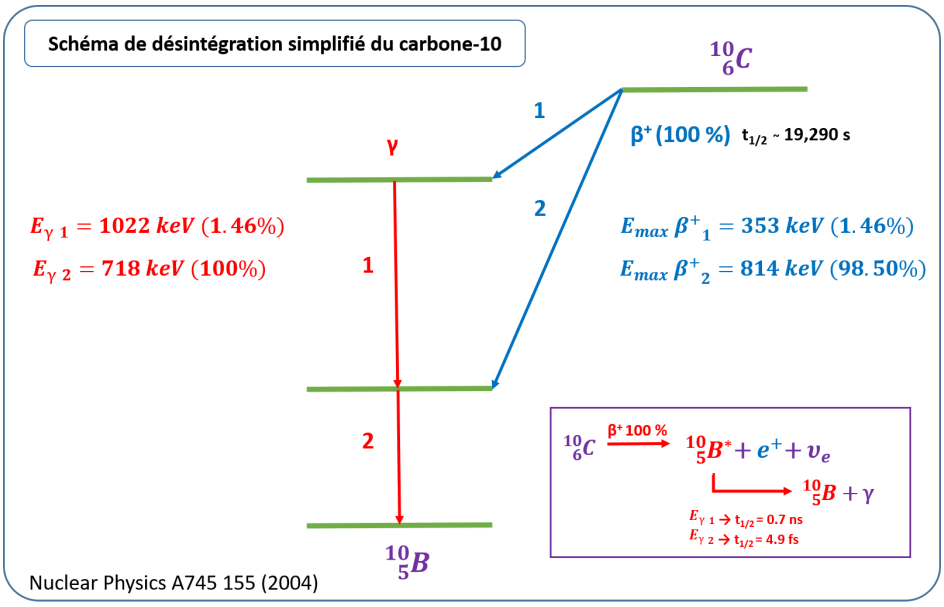


FIGURE 8.13 – Schéma de désintégration simplifié du carbone-10.

8.2.1.2 Profil reconstruit par isotope

Les profils d'activité β^+, discrets et vrais, obtenus à partir des positons annihilés dans la cible sont présentés, pour les quatre principaux émetteurs β^+(^{15}O, ^{11}C, ^{12}N et γ) et pour la position de référence sur les figures 8.15 a, c, e et g respectivement. L'ensemble des profils est normalisé de telle manière que le maximum soit égale à 1. Malgré la granularité assez grossière du détecteur et la simplicité de l'algorithme MA, on remarque que les profils reconstruits et les profils d'activité β^+« vrais » des radioisotopes β^+sont en bon accord à la position de référence.

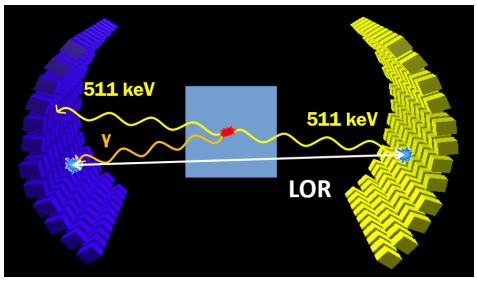


FIGURE 8.14 – Illustration d'une coïncidence $\gamma_{annihilation}\gamma_{simples}$

8.2.2 Étude de l'efficacité des sélections appliquées aux événements simulés

L'ensemble des efficacités de sélection pour les événements simulés est contenu dans les tableaux 8.1 et 8.2 pour une cible placée à la position de référence et dans les tableaux 8.3 et 8.4 pour une cible placée à 20 mm de la position de référence.

Le premier tableau donne l'efficacité relative des sélections. Le deuxième donne l'efficacité cumulée des sélections. Dans les deux cas, les sélections sont effectuées à partir des annihilations ayant eu lieu dans la cible.

Ces sélections sont au nombre de six et sont présentées dans l'ordre d'application :

— Acceptance réelle : l'acceptance réelle est définie ici comme un événement où deux cristaux situés sur chaque demi-couronne du DPGA sont traversés. On remarque que l'acceptance réelle est dans le même ordre de grandeur (environ 3%) pour tous les émetteurs ayant émis un β^+ annihilé dans la cible. Cette valeur est conforme à l'acceptance obtenue par simulation d'une source de positons (voir figure 6.3).

— Lv3L : sélections des coïncidences entre un module situé sur une demi-couronne du DPGA et son module opposé par rapport à l'axe du détecteur sur l'autre demi-couronne ou à un de ses voisins et dont les deux impulsions doivent avoir une énergie dans l'intervalle [511 - 90 ; 511 + 90] keV. Elles doivent également avoir, en valeur absolue, une différence de leurs temps d'arrivée inférieure à 3,6 ns.

  Contrairement à l'acceptance, on remarque d'importantes disparités entre les différents émetteurs. Ces disparités sont dues à la sélection géométrique qui favorise les émetteurs qui ont le plus petit parcours moyen du β^+. Ainsi l'émetteur β^+le moins affecté par cette coupure est le carbone-11 et le plus affecté est l'azote-12. On note que le bore-8 possède une incertitude statistique trop grande pour obtenir un résultat fiable.

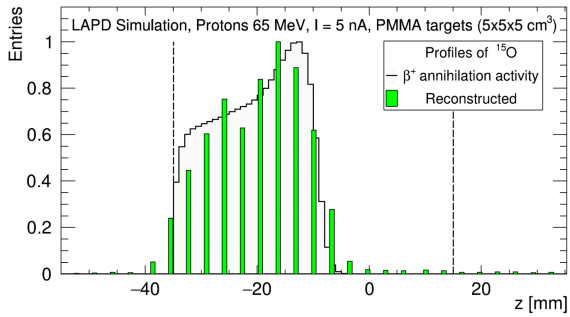
  Les événements Pseudo dont la distance entre l'annihilation et le faisceau est grande sont rejetés à plus de 99%. Les événements de bruit de fond, qui proviennent majoritairement de photons gamma émis à partir de différentes positions sont rejetés à plus de 99,9%.

— Acquisition 15 minutes : il ne s'agit pas d'une sélection au sens strict. Pour acquérir la quasi totalité des β^+produits, il faudrait attendre dix périodes environ, soit 200 minutes pour le carbone-11. En 15 minutes si tous les émetteurs à courte durée de vie se sont désintégrés à plus de 99%, seul 21% du carbone-11 l'ont été. Or comme le carbone-11 représente 53% des émetteurs β^+produits, globalement seuls 43% des émetteurs produits se sont désintégrés.

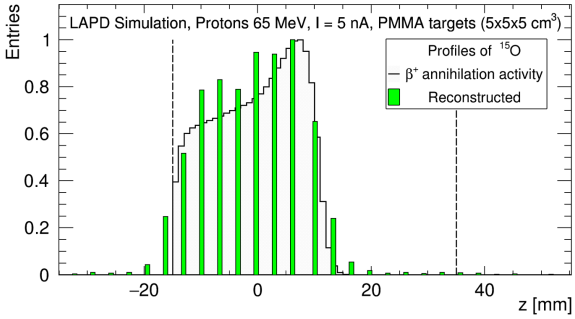
  Il faut garder en tête que dans l'objectif d'un contrôle en ligne temps réel et étant donné le temps imparti à un traitement il n'est pas possible d'attendre plus de quelques secondes pour obtenir un résultat.

— Fréquence : seuls 25 événements par seconde peuvent être enregistrés. Ainsi, seule une LOR valide sur 100 000 va pouvoir être enregistrée. On peut également remarquer quelques variations entre les différents émetteurs. Elles sont dues à la grande diversité des périodes.

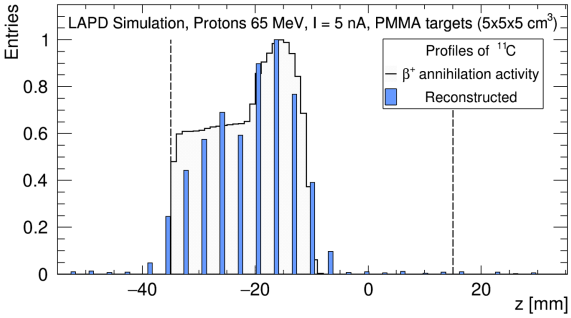
— CoupureSpill : correspond à la sélection des événements présents pendant la phase de pause. Elle affecte essentiellement les émetteurs présents dans la phase de déversement soit les



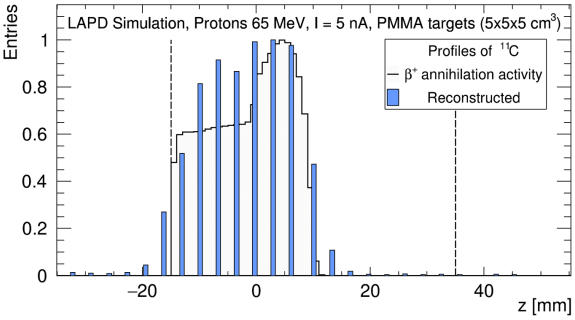
(a) Profil discret de l'oxygène-15 à la position de référence.



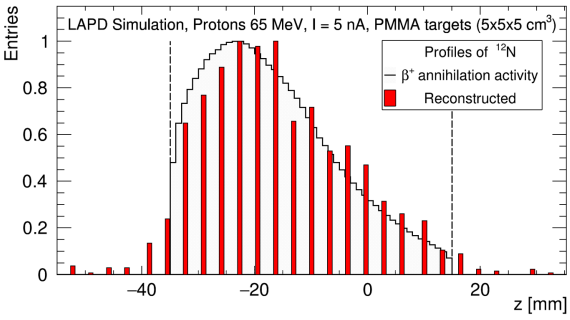
(b) Profil discret de l'oxygène-15 à la position P_{ref} + 20.



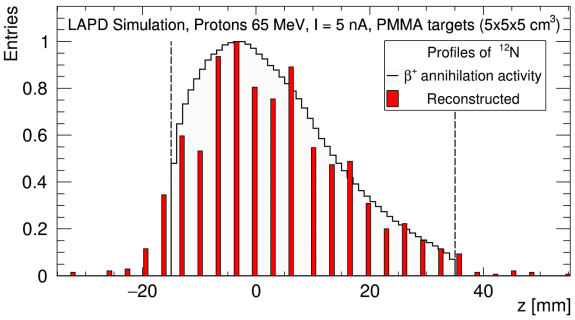
(c) Profil discret du carbone-11 à la position de référence.



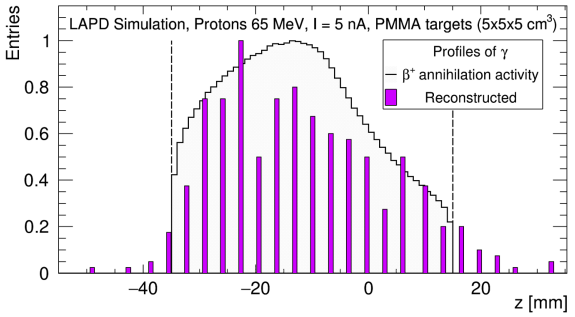
(d) Profil discret du carbone-11 à la position P_{ref} + 20.



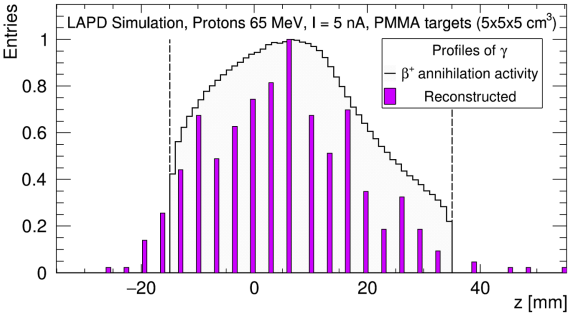
(e) Profil discret de l'azote-12 à la position de référence.



(f) Profil discret de l'azote-12 à la position P_{ref} + 20.



(g) Profil discret des γ à la position de référence.



(h) Profil discret des γ à la position P_{ref} + 20.

FIGURE 8.15 – Profils discrets et profils continus « vrais » d'activités β^+pour les 4 principaux émetteurs β^+durant une irradiation de 15 minutes en proton à 65 MeV dans une cible de PMMA pour deux positions de cible différentes. Les lignes pointillées indiquent les contours de la cible. Les quatre premiers profils sont obtenus pour une cible placée à la position de référence, soit dans la partie gauche du détecteur et les quatre dernières sont obtenues pour une cible placée à 20 mm de la position de référence, soit dans la partie droite du détecteur.

annihilations issues des $\gamma_{prompts}$. On peut remarquer que l'impact sur les autres émetteurs n'est pas négligeable puisque le taux de rejet moyen est d'environ 25%. Ce taux est conforme à la valeur attendue ($\approx \frac{10}{40}$) pour les radioisotopes dont la période est très supérieure à la période du faisceau. Pour éviter cette coupure, nous avons essayé expérimentalement de reconstruire un profil à partir d'événements acquis durant la phase de déversement, le rapport signal/bruit reste cependant trop défavorable pour obtenir une précision millimétrique. Cette coupure est donc maintenue.

— dBeam : correspond à la sélection géométrique supplémentaire et dont l'objectif est de réduire le bruit et toutes les coïncidences non vraies. En effet, comme les réactions nucléaires ont lieu près du faisceau, les émetteurs sont donc créés près du faisceau puis par extension les annihilations doivent avoir lieu à proximité. Ainsi, l'efficacité de cette sélection est liée au parcours des β^+. Or, avec une distance minimale entre la LOR et l'axe du faisceau inférieure à 1,5 cm, si le carbone-11 et l'oxygène-15 sont très peu affectés (taux de rejet inférieur à 3%), l'impact sur l'azote-12 (parcours moyen du $\beta^+ \approx$1,8 cm) est significatif. Dans le même temps le bruits de fond et les événements parasites sont pratiquement réduits d'un facteur deux.

Après la présentation des différentes sélections, on remarque que celles qui sont les plus efficaces pour réduire le bruit de fond sont les sélections géométriques qui utilisent un *a priori* sur la position du faisceau. En effet les coupures Lv3L et dBeam permettent à elles seules de réduire de plus 99% les événements parasites. L'efficacité de ces sélections géométriques reste toutefois liée au parcours des β^+, ce qui impacte significativement les éléments à courte période puisqu'ils émettent généralement des β^+avec un important parcours.

Néanmoins, les principales limitations restent dues à la conception du système DPGA. En effet le taux d'acquisition VME diminue d'un facteur mille le taux d'efficacité. Après sélection le taux d'efficacité du DPGA est de l'ordre de 6,2 10^{-6}% et oscille pour les isotope d'intérêt entre 9,1 10^{-6}% (azote-12) et 1,1 10^{-5}% (oxygène-15). Autrement dit le DPGA acquiert 1 événement pour 16 millions d'annihilations.

L'augmentation du taux d'acquisition par le développement du système µTCA devrait permettre de pouvoir atteindre des efficacités plus compatibles avec un contexte clinique où, dans les premières centaines de millisecondes de l'irradiation, l'activité est de l'ordre de la dizaine de MBq.

TABLEAU 8.1 – Efficacité relative des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 15 minutes pour une cible de PMMA placée à la position de référence.

Émetteur	Acceptance réelle	Lv3L	Acquisition 15 Minutes	Fréquence	CoupureSpill	dBeam
γ	3,2%	16,3%	> 99,9%	$3{,}4.10^{-3}$ %	39,9%	77,2%
^{8}B	2,9%	15,2% *	99,9% *	$3{,}7.10^{-3}$ % *	85,7% *	100,0% *
^{10}C	3,6%	17,3%	96,9%	$3{,}2.10^{-3}$ %	74,0%	96,9%
^{11}C	3,0%	24,3%	21,7%	$2{,}5.10^{-3}$ %	76,0%	97,5%
^{12}N	2,8%	16,4%	> 99,9%	$3{,}4.10^{-3}$ %	73,5%	77,4%
^{14}O	3,1%	20,8%	88,7%	$3{,}0.10^{-3}$ %	74,1%	96,1%
^{15}O	2,9%	23,3%	80,5%	$2{,}8.10^{-3}$ %	75,4%	97,0%
Others	3,3%	21,9%	86,3%	$3{,}0.10^{-3}$ %	73,6%	95,6%
Pseudo	/	1,1%	90,4%	$3{,}3.10^{-3}$ %	53,8%	59,2%
Noise	/	0,1%	99,7%	$3{,}5.10^{-3}$ %	71,4%	53,3%
All	3,3%	21,1%	46,3%	$2{,}8.10^{-3}$ %	73,3%	94,3%

* l'incertitude statistique associée au bore-8 est trop élevée pour obtenir des résultats fiables.

TABLEAU 8.2 – Efficacité cumulée des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 15 minutes pour une cible de PMMA placée à la position de référence.

Émetteur	Acceptance réelle	Lv3L	Acquisition 15 Minutes	Fréquence	CoupureSpill	dBeam
γ	3,2%	0,52%	0,52%	$1{,}8.10^{-5}$%	$7{,}0.10^{-6}$%	$5{,}4.10^{-6}$%
^{8}B	2,9%	0,44% *	0,44% *	$1{,}7.10^{-5}$% *	$1{,}4.10^{-5}$ *	$1{,}4.10^{-5}$ *%
^{10}C	3,6%	0,63%	0,61%	$1{,}9.10^{-5}$%	$1{,}4.10^{-5}$%	$1{,}4.10^{-5}$%
^{11}C	3,0%	0,73%	0,16%	$4{,}0.10^{-6}$%	$3{,}0.10^{-6}$%	$3{,}0.10^{-6}$%
^{12}N	2,9%	0,47%	0,47%	$1{,}6.10^{-5}$%	$1{,}2.10^{-5}$%	$9{,}1.10^{-6}$%
^{14}O	3,1%	0,65%	0,57%	$1{,}7.10^{-5}$%	$1{,}3.10^{-5}$%	$1{,}2.10^{-5}$%
^{15}O	2,9%	0,68%	0,55%	$1{,}5.10^{-5}$%	$1{,}2.10^{-5}$%	$1{,}1.10^{-5}$%
Others	3,3%	0,73%	0,63%	$1{,}9.10^{-5}$%	$1{,}4.10^{-5}$%	$1{,}3.10^{-5}$%
Pseudo	/	1,1%	0,95%	$3{,}1.10^{-5}$%	$1{,}7.10^{-5}$%	$9{,}9.10^{-6}$%
Noise	/	0,13%	0,13%	$4{,}4.10^{-6}$%	$3{,}1.10^{-6}$%	$1{,}7.10^{-6}$%
All	3,3%	0,69%	0,32%	$9{,}0.10^{-6}$%	$6{,}6.10^{-6}$%	$6{,}2.10^{-6}$%

* l'incertitude statistique associée au bore-8 est trop élevée pour obtenir des résultats fiables.

TABLEAU 8.3 – Efficacité relative des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 15 minutes pour une cible de PMMA placée à 20 mm de la position de référence.

Émetteur	Acceptance réelle	Lv3L	Acquisition 15 Minutes	Fréquence	CoupureSpill	dBeam
γ	3,2%	16,4%	> 99,9%	$3{,}1.10^{-3}$%	38,6%	81,0%
^{8}B	3,1%	19,3%	99,9% *	$4{,}1.10^{-3}$% *	71,4% *	100,0% *
^{10}C	4,3%	19,2%	96,9%	$2{,}7.10^{-3}$%	75,8%	95,7%
^{11}C	3,5%	25,1%	21,7%	$2{,}2.10^{-3}$%	74,7%	97,3%
^{12}N	3,0%	16,6%	> 99,9%	$3{,}0.10^{-3}$%	74,6%	76,5%
^{14}O	3,8%	21,7%	88,7%	$2{,}6.10^{-3}$%	77,5%	97,7%
^{15}O	3,3%	24,0%	80,5%	$2{,}4.10^{-3}$%	74,7%	96,9%
Others	3,2%	21,2%	85,7%	$2{,}7.10^{-3}$%	76,7%	95,4%
Pseudo	/	1,1%	87,4%	$2{,}7.10^{-3}$%	67,1%	52,7%
Noise	/	0,1%	99,7%	$2{,}6.10^{-3}$%	68,4%	61,5%
All	3,7%	21,9%	45,7%	$2{,}4.10^{-3}$%	72,9%	94,4%

* l'incertitude statistique associée au bore-8 est trop élevée pour obtenir des résultats fiables.

TABLEAU 8.4 – Efficacité cumulée des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 15 minutes pour une cible de PMMA placée à 20 mm de la position de référence.

Émetteur	Acceptance réelle	Lv3L	Acquisition 15 Minutes	Fréquence	CoupureSpill	dBeam
γ	3,2%	0,53%	0,53%	$1{,}6.10^{-5}$%	$6{,}3.10^{-6}$%	$5{,}1.10^{-6}$%
^{8}B	3,1%	0,60%	0,60%	$2{,}5.10^{-5}$%	$1{,}8.10^{-5}$%	$1{,}8.10^{-5}$%
^{10}C	4,3%	0,82%	0,79%	$2{,}1.10^{-5}$%	$1{,}6.10^{-5}$%	$1{,}6.10^{-5}$%
^{11}C	3,5%	0,87%	0,19%	$4{,}1.10^{-6}$%	$3{,}1.10^{-6}$%	$3{,}0.10^{-6}$%
^{12}N	3,0%	0,50%	0,50%	$1{,}5.10^{-5}$%	$1{,}1.10^{-5}$%	$8{,}5.10^{-6}$%
^{14}O	3,8%	0,82%	0,72%	$1{,}9.10^{-5}$%	$1{,}5.10^{-5}$%	$1{,}4.10^{-5}$%
^{15}O	3,3%	0,79%	0,64%	$1{,}5.10^{-5}$%	$1{,}2.10^{-5}$%	$1{,}1.10^{-5}$%
Others	3,2%	0,68%	0,58%	$1{,}6.10^{-5}$%	$1{,}2.10^{-5}$%	$1{,}1.10^{-5}$%
Pseudo	/	0,11%	0,98%	$2{,}6.10^{-6}$%	$1{,}7.10^{-5}$%	$9{,}2.10^{-6}$%
Noise	/	0,15%	0,15%	$3{,}8.10^{-6}$%	$2{,}6.10^{-6}$%	$1{,}6.10^{-6}$%
All	3,7%	0,81%	0,37%	$9{,}0.10^{-6}$%	$6{,}6.10^{-6}$%	$6{,}2.10^{-6}$%

* l'incertitude statistique associée au bore-8 est trop élevée pour obtenir des résultats fiables.

8.3 Effet de l'acceptance sur la mesure du biais

Expérimentalement, compte tenu des contraintes de temps de faisceau, seule la partie droite du détecteur avait pu être couverte. Cinq positions supplémentaires dans la partie gauche ont été simulées afin de compléter les mesures et les résultats obtenus sont présentés sur les figures 8.16 et 8.17.

Sur la figure 8.16, on constate que les profils reconstruits s'élargissent au fur et à mesure que la cible est déplacée de gauche à droite dans le détecteur. En effet, les émetteurs β^+étant produits et s'annihilant majoritairement peu avant le pic de Bragg, plus la cible est avancée dans le détecteur, plus les β^+produits sont susceptibles d'être détectés. On remarque également que les profils reconstruits changent significativement de forme en fonction de la profondeur.

Pour évaluer l'effet de l'évolution de la forme du profil sur la mesure du point à mi-hauteur de la chute du profil, et donc des différences entre les décalages reconstruits et réels, nous avons représenté ces différences sur la figure 8.17, pour plusieurs positions de la cible situées dans l'ensemble du champ de vue du DPGA. Dans la suite de ce travail les différences entre les décalages reconstruits et réels seront assimilé à un biais. En effet ces différences traduisent une erreur systématique due à notre méthode de mesure. Le biais est défini comme $(z_{target} - z^0_{target}) - (z_{fall-off} - z^0_{fall-off})$.

On observe sur la figure 8.17 que la valeur du biais n'est pas équivalente de part et d'autre du détecteur. Lorsqu'on compare le profil discret de l'oxygène-15 obtenu pour une position de cible située dans la partie gauche (figure 8.15a) à son pendant dans la partie droite (figure 8.15b), on observe que, si pour le profil de la partie gauche, le profil discret est en bon accord avec le profil β^+vrai, ce n'est pas le cas dans la partie droite.

Cet effet s'explique par l'acceptance du DPGA et est illustré par la figure 8.18. En effet l'acceptance du DPGA a une forme en triangle comme montré sur la figure 6.3. Ainsi, pour une cible située dans la partie gauche, l'acceptance sera la plus élevée au niveau du fall-off alors qu'elle sera la moins élevée pour une cible située dans la partie droite.

Or, si le profil discret a une forme différente, l'estimation du profil reconstruit sera également différente comme on peut le voir sur la figure 8.11 qui représente les profils reconstruits pour deux positions situées de part et d'autre du centre géométrique du détecteur. La position obtenue à partir du fall-off d'un profil reconstruit, située dans la partie gauche du DPGA, aura tendance à être sous-estimée par rapport à sa position théorique, et à être sur-estimée dans la partie droite (figure 8.17).

Idéalement, on cherche à placer la cible au centre du champ vue, où l'acceptance ne varie pas de manière significative. Néanmoins, comme la profondeur du champ de vue du DPGA est de l'ordre de 4 cm et que le profil d'activité reconstruit est du même ordre de grandeur, il apparait difficile de mesurer des décalages dans ce genre de conditions. Toutefois le DPGA reste un démonstrateur à échelle réduite et il reste possible de corriger ce biais. En effet, si à l'avenir on associe le plan de traitement et la simulation, il sera possible de déterminer des positions absolues.

8.3.1 Étude de l'effet du paramètre de lissage sur la mesure du biais

Lorsque nous avions introduit la méthode d'estimation par noyau, nous avions constaté qu'il était indispensable de bien choisir le paramètre de lissage, puisqu'une valeur trop faible de h produit des résultats sans intérêt alors qu'une valeur trop élevée produit un lissage excessif avec perte des détails.

C'est encore ce que l'on observe au travers de la figure 8.19 qui rassemble les différentes valeurs de biais obtenues pour différentes positions de la cible pour plusieurs paramètres de lissage. En effet plus le paramètre de lissage est grand, plus la valeur du biais obtenue sera dégradée.

On remarque encore une fois que le comportement du biais en fonction de la position de la cible est plus chaotique dans la partie droite du détecteur. Cette figure illustre encore une fois l'effet de l'acceptance sur la résolution. La figure 8.19 confirme donc le choix expérimental de la valeur du paramètre de lissage.

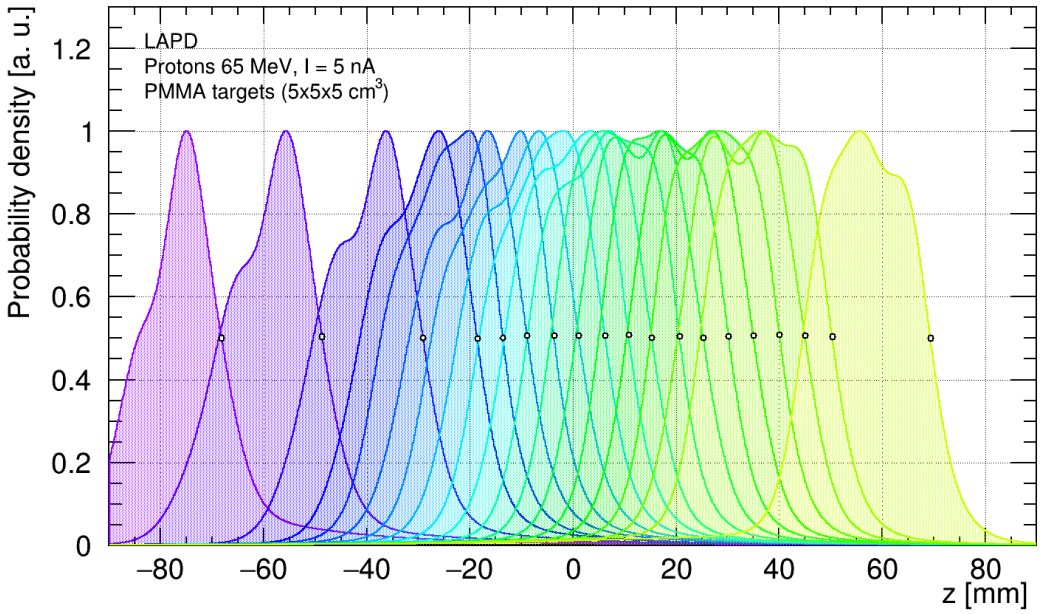


FIGURE 8.16 – Profils d'activités β^+reconstruits avec l'algorithme MA lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec le faisceau de protons Medicyc dans tout le champ de vue du DPGA.

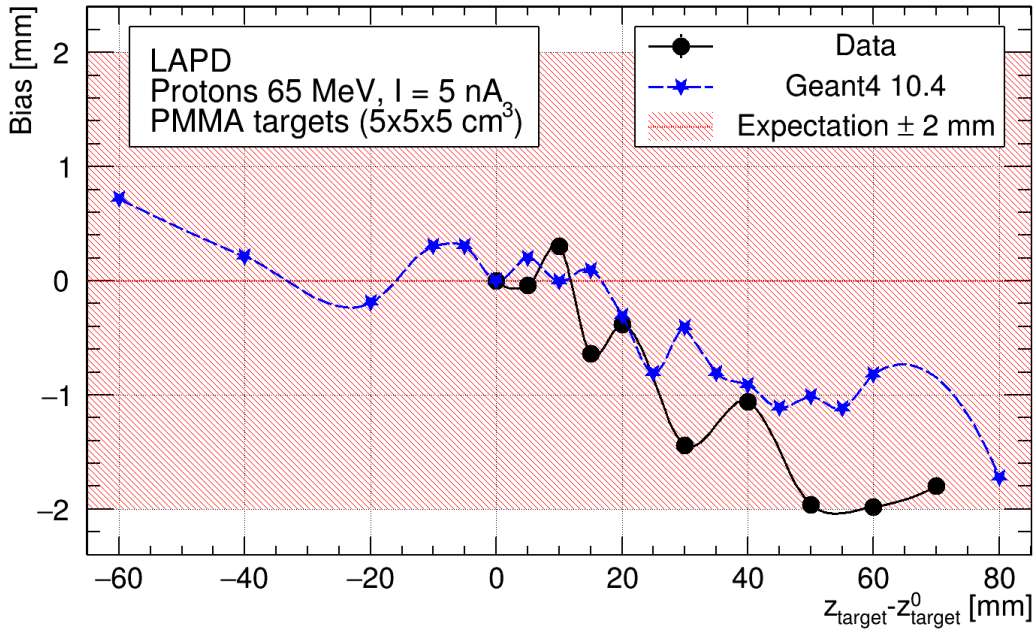


FIGURE 8.17 – Différences entre les décalages reconstruits et réels en fonction de la position de la cible de PMMA homogène lors d'une irradiation avec le faisceau de protons Medicyc.

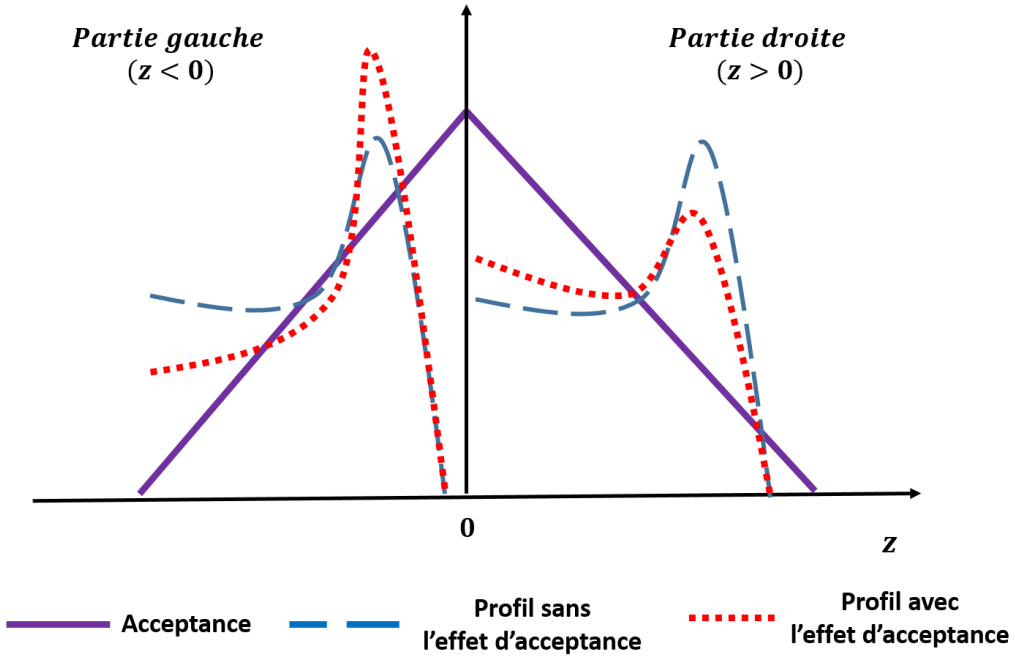


FIGURE 8.18 – Illustration de l'effet de l'acceptance sur la forme du profil. Pour une cible située dans la partie gauche, l'acceptance sera la plus élevée au niveau du fall-off alors qu'elle sera la moins élevée pour une cible située dans la partie droite.

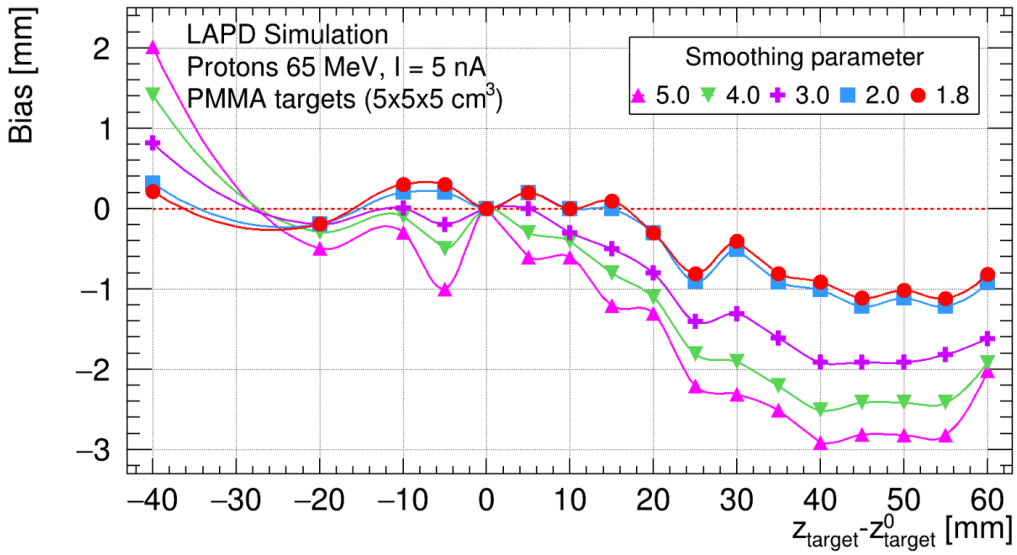


FIGURE 8.19 – Biais de reconstruction obtenus à partir de différents paramètres de lissage dans tout le champ de vue du DPGA après une irradiation de 15 minutes en protons à 65 MeV dans une cible de PMMA.

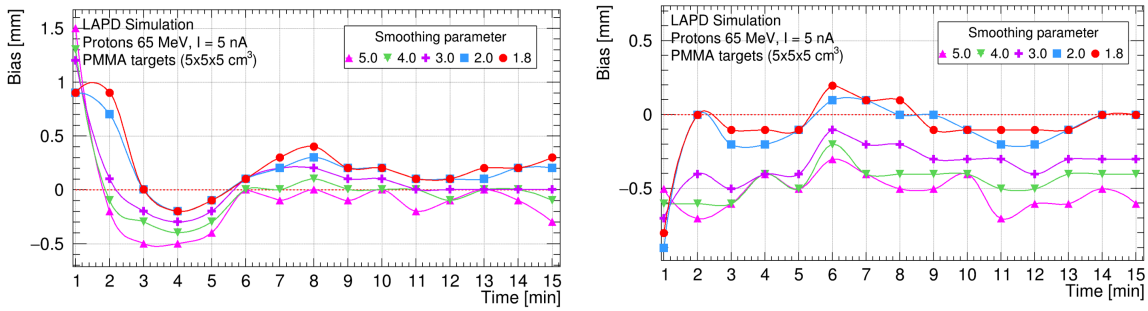
8.3.2 Étude de l'effet du temps d'acquisition sur la valeur du biais

Lorsqu'on observe sur la figure 8.20 l'évolution du biais en fonction du temps d'acquisition, on constate que la valeur absolue du biais diminue rapidement, puis se stabilise autour d'une valeur moyenne lorsque la statistique est suffisante.

L'amplitude des variations autour de cette valeur moyenne (au-delà d'environ dix minutes), donne une idée de l'incertitude obtenue sur la mesure de ce biais. Augmenter la fréquence d'acquisition de la DAQ, ne diminuera pas la valeur du biais mais permettra de réduire plus rapidement l'erreur associée à la valeur du biais.

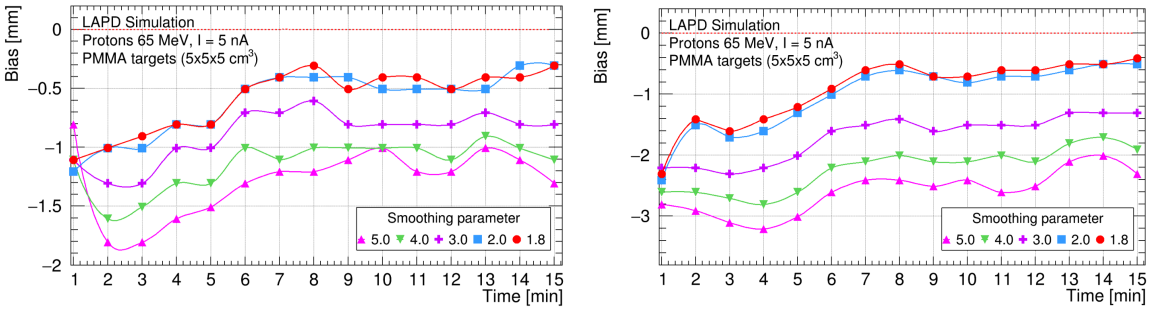
Dans le cadre de ce travail et compte tenu du temps imparti à la thèse, nous n'avons pas cherché à obtenir une mesure de l'erreur associée au biais de mesure. Néanmoins on peut observer qu'entre 7 et 15 minutes, le biais oscille avec une amplitude de ±0,1 mm au centre du détecteur, ±0,2 mm ailleurs.

Il est important de garder à l'esprit que pour, des temps cliniques, le profil reconstruit est composé de plusieurs émetteurs β^+ayant chacun une valeur de biais différente. En effet, comme on peut le voir sur la figure 8.21, qui représente le biais obtenu pour les principaux émetteurs β^+, il apparait que, si les valeurs de biais obtenues pour l'oxygène-15 et le carbone-11 sont relativement constantes dans le centre du champ de vue du DPGA, ce n'est pas le cas de l'azote-12. Ce dernier présente une valeur de biais qui oscille avec une amplitude de ±1 mm et le biais augmente significativement dans la partie droite du détecteur.



(a) z = -20 mm

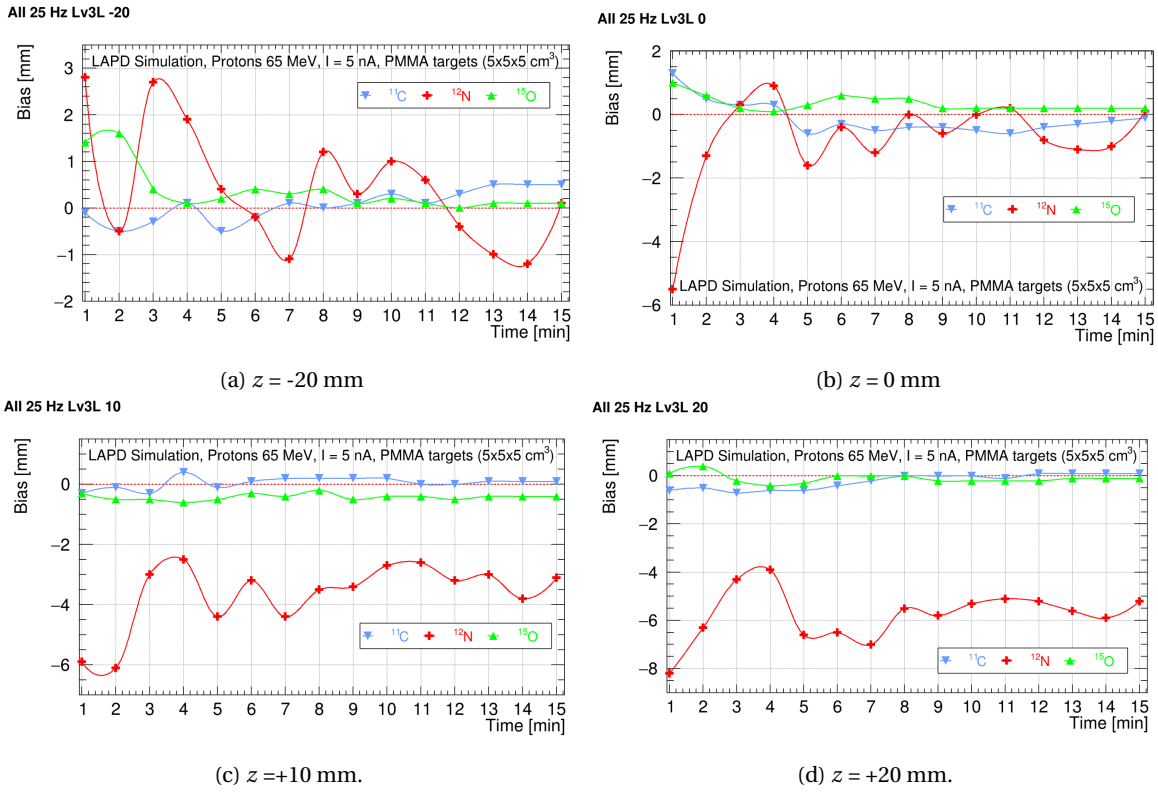
(b) z = 0 mm



(c) z =+10 mm.

(d) z = +20 mm.

FIGURE 8.20 – Évolution de la valeur du biais en fonction du temps d'acquisition pour plusieurs paramètres de lissage et différentes positions de cible autour du centre du champ de vue.



(a) z = -20 mm

(b) z = 0 mm

(c) z =+10 mm.

(d) z = +20 mm.

FIGURE 8.21 – Évolution de la valeur du biais en fonction du temps pour les principaux émetteurs β^+après sélections et différentes positions de cible autour du centre du champ de vue (h=1,8).

8.4 Conclusion

La capacité du système DPGA à mesurer les variations de la position du pic de Bragg pendant l'irradiation avec l'algorithme MA a été évaluée avec des cibles de PMMA en variant la position des cibles le long de l'axe du faisceau. Le décalage mesuré avec un biais d'environ 1 mm au centre du champ de vue est comparable à l'incertitude actuellement utilisée dans la planification du traitement des tumeurs oculaires. Dans des conditions de mesure simples, l'approche minimale présente donc de bonnes performances.

Avec la simulation décrite dans le chapitre 6, l'expérience consistant à déplacer le long de l'axe du faisceau des cibles homogènes de PMMA a pu être reproduite avec un bon accord : les décalages obtenus par simulation sont également d'environ 1 mm au centre du champ de vue. Les profils reconstruits simulés et expérimentaux restent quant à eux raisonnablement en bon accord.

À partir de la simulation, nous avons pu montrer que, dans ces conditions, l'oxygène-15 est l'émetteur β^+majoritaire et que la contribution au profil reconstruit des émetteurs à courte durée de vie est faible.

Nous avons également étudié les effets qui affectent le biais de mesure. En particulier nous avons mis en évidence un effet de l'acceptance différent dans la partie droite et dans la partie gauche du détecteur. Nous avons également remarqué que, si la valeur de ce biais est relativement homogène temporellement et spatialement pour l'oxygène-15 et le carbone-11, ce n'est pas le cas pour l'azote-12.

Or dans le cadre d'un contrôle en ligne temps réel, l'influence de l'azote-12 devrait être particulièrement importante. Comme le système DAQ utilisé pour expérience est limité par le temps mort provenant du transfert de données via le fond de panier VME et empêche d'effectuer des mesures TEP dans le faisceau avec des échelles de temps appropriées aux situations cliniques, le prochain chapitre s'attachera donc à évaluer par simulation les performances du système DPGA pour les futures expérimentations sur la ligne 230 MeV (PROTEUS® ONE) avec un système DAQ µTCA.

Bibliographie

[1] K. Kossert, G. Jörg, C. L. v. Gostomski, Experimental half-life determination of 176lu, Applied Radiation and Isotopes 81 (2013) 140 – 145 (2013). doi:10.1016/j.apradiso.2013.03.033. 192

[2] B. Joly, Optimisation de la résolution temporelle en tomographie par émission de positons dédiée au contrôle de dose en hadronthérapie, phdthesis, Clermont-Ferrand 2 (Jan. 2010). URL http://www.theses.fr/2010CLF22018 76, 98, 195

[3] G. Audit, N. De Botton, G. Le Poitevin, C. Schuhl, G. Tamas, Sources de photons obtenus par annihilation en vol de positons, Revue de Physique Appliquee 4 (2) (1969) 293–294 (1969). doi:10.1051/rphysap:0196900402029300. 204

[4] S. Srivastava, C. Suresh, Paving the way to personalized medicine : production of some promising theragnostic radionuclides at Brookhaven National Laboratory, Seminars in Nuclear Medicine 42 (3) (2012) 151–163 (May 2012). doi:10.1053/j.semnuclmed.2011.12.004. 204

[5] C. C. Martin, B. T. Christian, M. R. Satter, L. H. Nickerson, R. J. Nickles, Quantitative PET with positron emitters that emit prompt gamma rays, IEEE transactions on medical imaging 14 (4) (1995) 681–687 (1995). doi:10.1109/42.476109. 205

[6] M. Lubberink, H. Schneider, M. B. m, H. Lundqvist, Quantitative imaging and correction for cascade gamma radiation of76br with 2d and 3d PET, Physics in Medicine and Biology 47 (19) (2002) 3519–3534 (Sep. 2002). doi:10.1088/0031-9155/47/19/306. 205

[7] K. Pentlow, R. Finn, S. Larson, Y. Erdi, B. Beattie, J. Humm, Quantitative Imaging of Yttrium-86 with PET. The Occurrence and Correction of Anomalous Apparent Activity in High Density Regions, Clinical Positron Imaging : Official Journal of the Institute for Clinical P.E.T 3 (3) (2000) 85–90 (May 2000). doi:10.1016/S1095-0397(00)00046-7. 205

[8] M. Moreau, Introduction à l'imagerie par Tomographie d'Émission de Positons : définitions, approches de reconstruction et initiation aux isotopes complexes. (2019). URL https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01660503 viii, 51, 52, 53, 54, 92, 205

Chapitre 9

Études de la reconstruction avec des faisceaux de protons de haute énergie

Préambule

Au cours du chapitre précédent nous avons évalué expérimentalement la capacité du système DPGA à mesurer les variations de la position du pic de Bragg pendant l'irradiation. De plus, par simulation, nous avons pu reproduire avec un bon accord ces résultats expérimentaux.
Comme le système d'acquisition utilisé pour l'expérience est limité par le temps mort provenant du transfert de données via le fond de panier VME, nous avons cherché à évaluer par simulation les performances du système DPGA pour les futures expérimentations sur la ligne 230 MeV (PROTEUS® ONE) avec un système µTCA.

Sommaire

9.1 Procédure expérimentale **220**
9.2 Simulation d'un faisceau de protons de 120 MeV **220**
9.2.1 Prédictions de résultats expérimentaux 221
9.2.2 Analyse complémentaire des résultats obtenus par simulation pour la position de référence 222
9.2.3 Étude de l'efficacité des sélections appliquées aux événements simulés . . . 225
9.2.4 Étude de l'effet du paramètre de lissage sur la mesure du biais 229
9.2.5 Étude de l'effet du temps d'acquisition sur la valeur du biais 229
9.3 Simulation d'un faisceau de protons de 220 MeV **231**
9.3.1 Prédictions de résultats expérimentaux 231
9.3.2 Analyse complémentaire des résultats obtenus par simulation pour la position de référence 232
9.3.3 Étude de l'efficacité des sélections appliquées aux événements simulés . . . 235
9.3.4 Étude de l'effet du paramètre de lissage sur la mesure du biais 238
9.3.5 Étude de l'effet du temps d'acquisition sur la valeur du biais 238
9.4 Conclusion **241**

9.1 Procédure expérimentale

Pour obtenir une vision d'ensemble des performances du DPGA sur la ligne PROTEUS® ONE, nous avons choisi de reproduire le même type d'expérience décrit dans le chapitre précédent. L'expérience consiste donc à déplacer le long de l'axe du faisceau des cibles homogènes de PMMA afin de mesurer le décalage obtenu après acquisition et reconstruction du profil d'activité β^+lors d'une irradiation avec un faisceau de protons PROTEUS® ONE d'énergie fixe. Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi d'étudier deux énergies, 120 et 220 MeV. Ces énergies correspondent à des valeurs proches des limites de la gamme d'énergie du PROTEUS® ONE utilisées en routine clinique pour le traitement des tumeurs profondes.

Pour simuler ces hautes énergies, nous avons repris la simulation du faisceau de protons de 65 MeV. La simulation du faisceau PROTEUS® ONE est donc simplifiée au maximum et le faisceau est simulée sans extension latérale. Nous avons également procédé à des ajustements :

— La structure faisceau utilisée est celle du S2C2 (voir 3.1.4 et 6.1.3).

— La taille des cibles de PMMA a été ajustée selon l'énergie.

— Le taux d'acquisition a été porté à 10 kHz, une valeur qui correspond au maximum mesuré avec la DAQ µTCAsur le faisceau Medicyc.

— La position de référence est définie en positionnant le maximum du pic de Bragg de l'énergie considérée sur le centre géométrique du DPGA.

Le paramétrage de l'analyse conserve la même structure que dans le chapitre précédent. Les principaux paramètres sont rappelés et ceux qui ont été ajustés pour les hautes énergies sont présentés.

1. Les coïncidences temporelles sont recherchées en appliquant les sélections géométrique, temporelle et énergétique expérimentales (voir 8.1.4.1). Les deux impulsions doivent donc avoir une énergie dans l'intervalle [511 - $3\sigma_E$; 511 + $3\sigma_E$] keV, où σ_E = 30 keV. Elles doivent également avoir, en valeur absolue, une différence entre leurs temps d'arrivée qui soit inférieure à $3\sigma_t$, où σ_t = 1,2 ns. Pour optimiser le volume de données, c'est la sélection énergétique la plus stricte qui est directement appliquée.
2. Le temps de faisceau simulé est de 50 secondes.
3. La fréquence d'acquisition est de 10 kHz. Après qu'un premier événement soit acquis, les événements sont ensuite acquis avec un temps mort incompressible de 100 µs entre chaque événement.

La distance minimale entre la LOR et l'axe du faisceau doit être inférieure à 1,5 cm. Par ailleurs de part le placement du faisceau, l'équivalent du $t_{\gamma\gamma} - t_{\mathrm{RF}}$ est de l'ordre de la nanoseconde. Le temps de référence est défini comme le temps de création du proton.

Enfin seuls les événements présents pendant la phase de pause du faisceau sont sélectionnés. Pour cela nous avons choisis arbitrairement de rejeter les événements pour lesquels $t_{\gamma\gamma} - t_{\mathrm{RF}}^{sim}$ est compris entre 0 ns et 10 ns. Si le taux de rejet peut apparaitre élevé à l'échelle du bunch (≈59%), il est en réalité négligeable à l'échelle du burst (<0,4%).

Le profil discret obtenu après sélections est normalisé arbitrairement à 1500 entrées et le profil d'activité β^+continu reconstruit est estimé par la méthode d'estimation par noyau. Le paramètre de lissage utilisé est 2,0. Comme nous le verrons par la suite cette valeur permet d'obtenir les plus faibles valeurs de biais sur l'ensemble du champ de vue du DPGA à 120 MeV et a peu d'importance à 220 MeV.

9.2 Simulation d'un faisceau de protons de 120 MeV

Les conditions de simulation sont les suivantes :

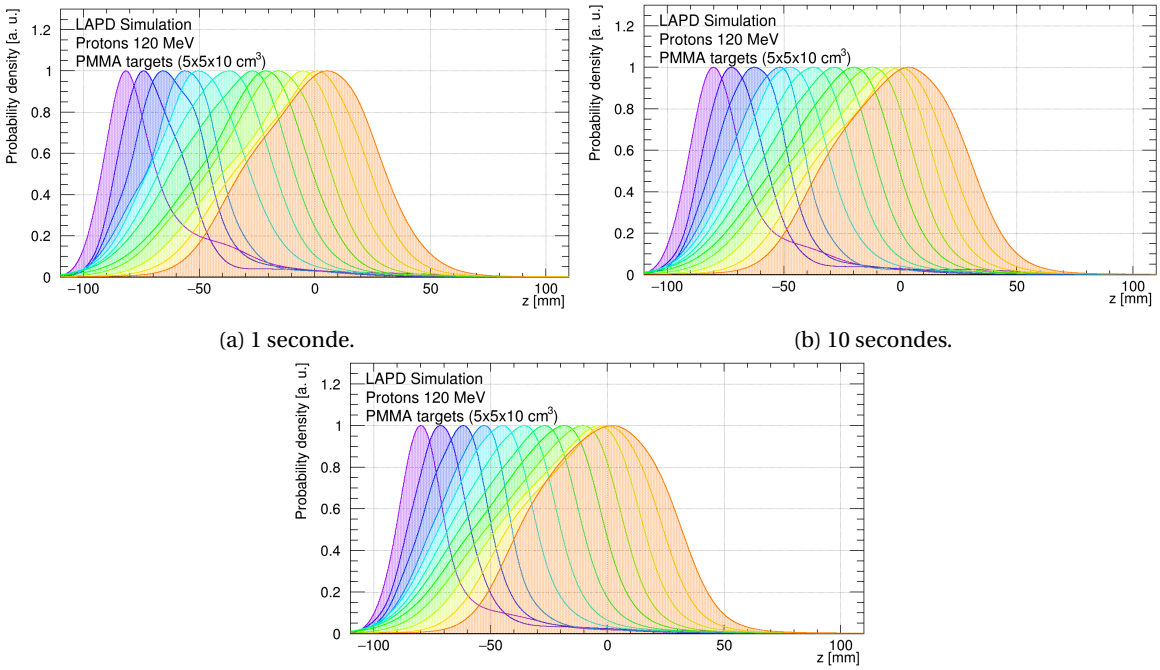
— La géométrie simulée comprend les principaux éléments :
  1. Une simulation complète des six modules du DPGA (voir 6.1.1).
  2. Une cible de PMMA de 5 x 5 x 10 cm^3.
  3. Un environnement qui reproduit la composition de l'atmosphère terrestre.
— Le modèle hadronique utilisé est le G4HadronPhysicsQGSP_BIC (voir chapitres 4 et 5).
— La source simulée est un faisceau de protons de 120 MeV placé avant le DPGA (z = -170 mm).
— Les paramètres de la structure temporelle qui sont utilisés pour la simulation du faisceau sont disponibles à la section 6.1.3. À 120 MeV, le nombre de protons par bunch simulé est de 5312 et correspond à un taux de transmission du faisceau à l'isocentre de 1,5%.

Pour pouvoir obtenir des résultats dans des temps raisonnables tout en simulant une statistique suffisante, chaque simulation d'une position de cible a été fractionnée en 20 simulations indépendantes de 200 millions de protons. Au total ce sont donc, par position, un peu plus de 2,13 secondes de temps de faisceau qui ont été simulées pour 75 jours de temps de calcul et la création d'un fichier ROOT d'environ 15 Go.

9.2.1 Prédictions de résultats expérimentaux

9.2.1.1 Évolution des profils d'activités reconstruits en fonction du temps

Les profils d'activités ont été reconstruits pour douze positions de cibles, couvrant 12 cm le long de l'axe du faisceau dans le champ de vue du détecteur. Les simulations ont été effectuées en décalant les cibles de 10 mm. Les résultats sont présentés sur la figure 9.1 pour trois temps d'acquisition : 1, 10 et 30 secondes. Comme attendu, on observe un décalage des profils en fonction de la position de le cible. On remarque également que l'écart entre les parties distales des profils apparait régulier autour du centre du champ de vue. Au-delà cet écart apparait régulier à partir de 10 secondes d'acquisition.



(a) 1 seconde.

(b) 10 secondes.

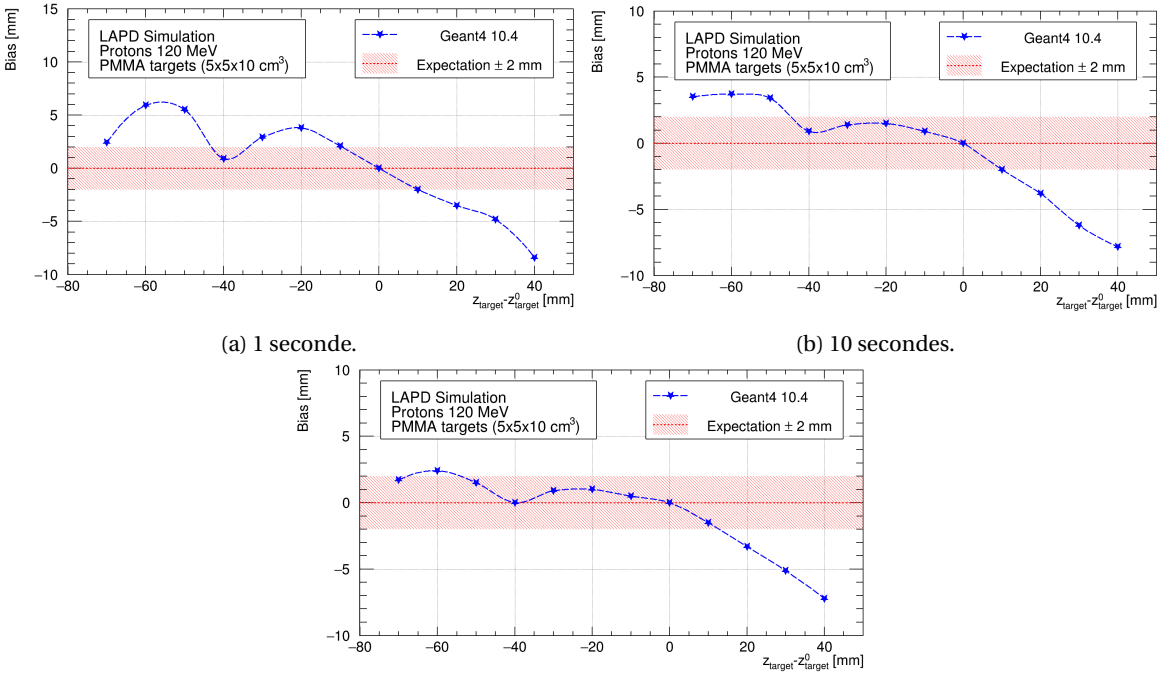
(c) 30 secondes.

FIGURE 9.1 – Profils d'activités β^+reconstruits avec l'algorithme MA lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec un faisceau de protons de 120 MeV pour trois temps d'acquisition : 1, 10 et 30 secondes. Pour chaque temps d'acquisition, les profils d'activités ont été reconstruits pour douze positions de cibles, couvrant 12 cm le long de l'axe du faisceau dans le champ de vue du détecteur.

9.2.1.2 Évolution du biais mesuré en fonction du temps

La figure 9.2 montre que les décalages mesurés par reconstruction évoluent fortement en fonction du temps d'acquisition. On observe ainsi qu'avec un temps d'acquisition d'une seconde, le biais est supérieur à l'incertitude de ±2 mm et ne permet donc pas de déterminer le parcours des protons dans un cadre clinique. Cependant, on constate que pour un temps d'acquisition égal ou supérieur à dix secondes, on observe un biais inférieur à l'incertitude de ±2 mm sur une partie du champ de vue du DPGA (environ 5 cm). Enfin pour un temps d'acquisition de trente secondes, on observe que le biais est réduit ±1 mm sur 4 cm à gauche du centre du champ de vue du DPGA. Au-delà de 4 cm le biais est proche de ±2 mm à gauche. À droite, la valeur absolue du biais est supérieure à 2 mm et augmente progressivement en s'éloignant du champ de vue.

Si le champ de vue utilisable est trop limité pour permettre de suivre un traitement clinique, il reste néanmoins suffisamment important pour évaluer expérimentalement les performances du DPGA.



(a) 1 seconde.

(b) 10 secondes.

(c) 30 secondes.

FIGURE 9.2 – Biais mesurés pour plusieurs positions de cible différentes à partir de données simulées obtenues lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec un faisceau de protons de 120 MeV. Les décalages sont définis par rapport à la position de la première cible (désignée par l'exposant 0). La valeur attendue ainsi que la plage d'incertitude ±2 mm sont représentées en rouge.

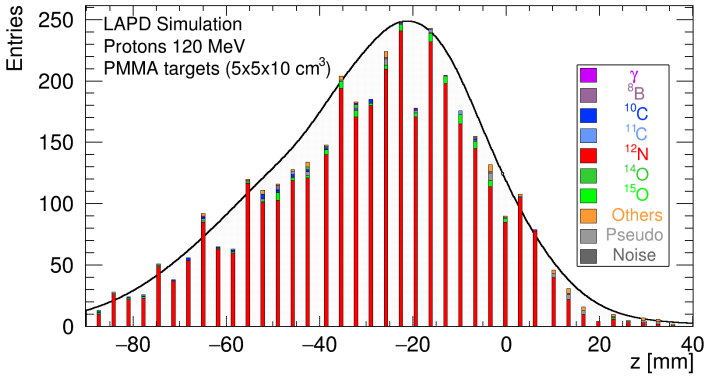
9.2.2 Analyse complémentaire des résultats obtenus par simulation pour la position de référence

9.2.2.1 Étude de la composition isotopique du profil reconstruit

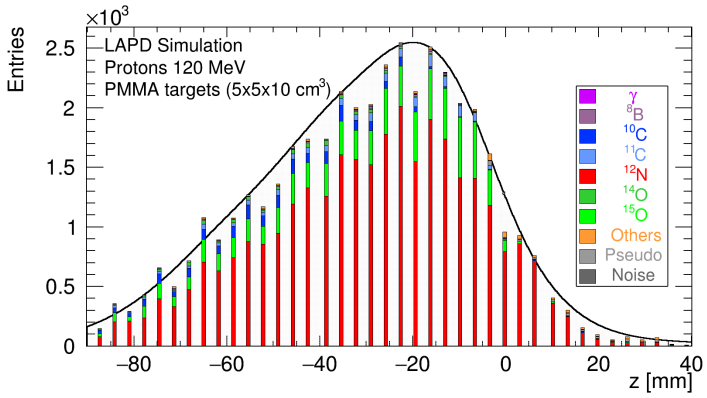
9.2.2.1.1 Profil reconstruit

La figure 9.3 présente les contributions des divers isotopes aux profils discrets, pour différents temps d'acquisition. Le profil reconstruit est également indiqué sur chaque figure.

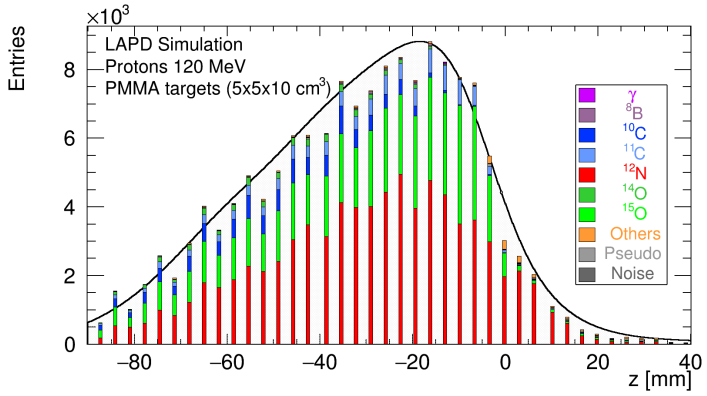
Dans le chapitre 7 nous avions vu que le profil d'activité résulte de la superposition de plusieurs profils caractéristiques de différents émetteurs β^+. En particulier nous avions mis en évidence la présence de quatre principaux émetteurs (γ, ^{12}N, ^{15}O et ^{11}C). Nous avions également



(a) 1 seconde.



(b) 10 secondes.



(c) 30 secondes.

FIGURE 9.3 – Profil reconstruit et profil discret, obtenus après une irradiation de 1, 10 et 30 secondes en proton à 120 MeV dans une cible de PMMA placée à la position de référence. La proportion de chaque isotope β^+est indiquée pour chaque valeur de position reconstruite.

mis en évidence que compte tenu de leurs demi-vies, la proportion relative des éléments évoluait fortement au cours du temps.

C'est ce que l'on retrouve lorsqu'on observe la composition isotopique du profil discret présent sur la figure 9.3, pour une acquisition de :

— 1 seconde (figure 9.3a) : le profil discret est quasi-exclusivement composé d'azote-12 (94,6 %). Le deuxième contributeur est l'oxygène-15 qui représente moins de 3%. Le profil reconstruit est donc fortement corrélé à celui de l'azote-12 et apparaît donc peu résolu dans sa partie distale. Quantitativement, on mesure 20,1 mm pour passer de 80% à 20% du maximum de la partie distale du profil reconstruit.

— 10 secondes (figure 9.3b) : l'azote-12 reste l'élément majoritaire (74,1 %) mais la proportion des éléments minoritaires n'est plus négligeable puisque l'oxygène-15 représente plus de 15%. Le carbone-10 et carbone-11 représentent respectivement 4,2% et 3,0%.

  Cependant, bien que l'azote-12 soit toujours fortement majoritaire, on observe que la forme du profil reconstruit est largement influencée par les éléments minoritaires. Le profil apparait en effet mieux résolu sur sa partie distale. En effet, pour passer de 80% à 20% du maximum de la partie distale du profil reconstruit, on mesure 18,1 mm, soit une diminution de 10% par rapport à une acquisition d'une seconde.

— 30 secondes (figure 9.3c) : si l'azote-12 reste encore l'élément majoritaire (52,7 %), l'oxygène-15 représente plus de 30% et le carbone-10 et carbone-11 représentent alors respectivement 7,0% et 6,2%. La forme du profil reconstruit est fortement influencée par les éléments minoritaires. Pour passer de 80% à 20% du maximum de la partie distale du profil reconstruit, on note une importante diminution d'environ 20% puisqu'on mesure 15,9 mm.

Compte tenu des différences de taux de production observées entre les mesures expérimentales et celles obtenues par simulation d'un faisceau de protons 55 MeV (voir chapitre 5), on peut s'interroger sur l'exactitude de ce profil. Étant donné le manque de mesures expérimentales pour les hautes énergies, il apparait difficile de corriger précisément les taux de production des émetteurs β^+. Néanmoins, pour une cible placée à la position de référence (où le pic de Bragg se situe au centre du champ de vue), la majorité des β^+est acquise dans une zone proche du centre de champ de vue. Ces β^+proviennent donc de réaction ayant eu lieu essentiellement un peu avant le pic de Bragg, comme pour des faisceaux de relativement basse énergie. Dès lors par comparaison avec le faisceau de 55 MeV, on peut penser que l'influence des éléments minoritaires est bien plus élevée puisqu'à 55 MeV, le taux de production de l'azote-12 est fortement surestimé.

Comme il apparait que les éléments minoritaires permettent d'obtenir un profil reconstruit mieux résolu et donc une valeur de biais réduite, on peut penser que les valeurs de biais présentées dans la section précédente sont probablement surestimées. Par extension, le temps nécessaire pour obtenir un décalage mesuré avec un biais inférieur à 2 mm l'est probablement également.

9.2.2.1.2 Profil reconstruit par isotope

Pour comprendre l'influence de chacun des isotopes sur le profil reconstruit en fonction du temps, nous avons représenté sur les figures 9.4 et 9.5 le profil discret et le profil d'activité β^+« vrai » obtenu à partir des positons annihilés dans la cible, pour les quatre principaux émetteurs β^+qui composent le profil discret. Les profils de chacun des émetteurs sont obtenus pour la position de référence et pour des acquisitions de 1, 10 et 30 secondes (^{12}N, ^{15}O, ^{10}C, ^{11}C) .

Pour un temps d'acquisition d'une seconde (9.4 a,b,c et d), on observe que si la partie distale du profil discret de l'azote-12 est finalement déjà très proche de celle du profil d'activité vrai, ce n'est pas le cas des autres émetteurs β^+qui présentent une faible statistique. Ainsi leur influence sur le profil reconstruit est quasi-nulle.

En revanche pour un temps d'acquisition de dix seconde (9.4 e,f,g et h), l'oxygène-15, le carbone-10 et, dans une moindre mesure, le carbone-11 présentent une partie distale de leur profil discret très proche de celle du profil d'activité vrai. Ainsi c'est donc l'apport de ces profils discrets mieux résolus qui permet de contraindre le profil discret et par extension le profil reconstruit.

Pour un temps d'acquisition de trente secondes (9.5 a,b,c et d), puisque l'évolution du profil des différents émetteurs est ténue, c'est principalement la composition isotopiques des émetteurs β^+qui influe sur la forme du profil discret.

Ainsi la détermination rapide du parcours des protons ne semble donc pas dépendre de notre capacité à acquérir le plus rapidement possible les émetteurs β^+mais plutôt de la composition du profil. En effet, même si l'on dispose d'une statistique élevée d'azote-12, on doit quand même attendre quelques secondes afin d'obtenir une statistique suffisante d'isotopes ayant un profil plus résolu (^{15}O, ^{10}C, ^{11}C).

Le profil de l'azote-12 ne semble donc pas suffisamment résolu pour obtenir un contrôle du parcours des protons avec des incertitudes inférieures à celles utilisées actuellement en routine clinique. Néanmoins comme nous l'avons montré dans le chapitre 5, la simulation de la distribution des vertex montre d'importants écarts par rapport aux données. En particulier, dans la région du front distal, le profil obtenu à partir des données expérimentales est plus résolu que celui prévu par la simulation. On s'attend donc à ce que l'incertitude de la mesure du parcours des protons prédite par la simulation soit plus élevée que dans la réalité.

De plus, on peut noter que dans le cadre de ce travail, nous n'avons pas particulièrement optimisé la reconstruction du profil discret et qu'il est sans doute possible d'adapter plus spécifiquement la méthode au profil particulier de l'azote-12. En particulier il serait intéressant d'étudier la possibilité de contraindre l'estimation du profil continu plus spécifiquement sur la chute distale.

9.2.3 Étude de l'efficacité des sélections appliquées aux événements simulés

Pour évaluer l'impact de chaque sélection et pour déterminer les solutions à apporter pour améliorer l'acquisition des événements, nous avons rassemblé l'ensemble des sélections appliquées aux événements simulés dans les tableaux 9.1 et 9.2 pour une cible placée à la position de référence.

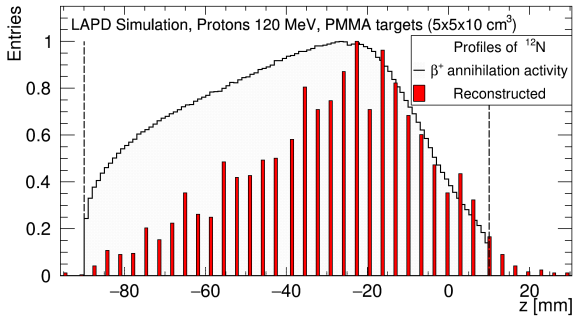
Le premier tableau donne l'efficacité relative des sélections. Le deuxième donne l'efficacité cumulée des sélections. Dans les deux cas, les sélections sont effectuées à partir des annihilations ayant eu lieu dans la cible. Ces sélections, définies dans le chapitre précédent, sont présentées dans l'ordre d'application :

— Acceptance réelle : on remarque que l'acceptance réelle est du même ordre de grandeur (environ 2,5%) pour tous les émetteurs ayant émis un β^+annihilé dans la cible. Compte tenu de la longueur de la cible qui couvre la moitié du champ de vue, cette valeur est conforme à l'acceptance obtenue par simulation d'une source de positons (voir figure 6.3).

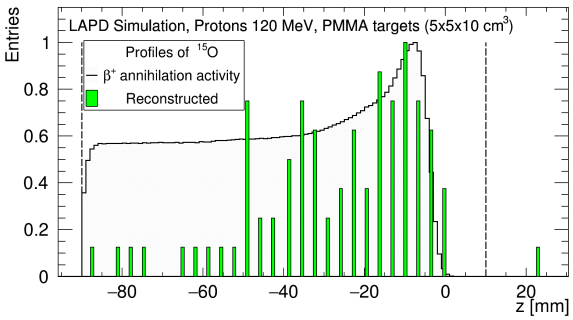
— Lv3L : nous pouvons remarquer d'importantes disparités entre les différents émetteurs. Ces disparités sont dues à la sélection géométrique qui favorise les émetteurs qui ont le plus petit parcours moyen β^+. Ainsi l'émetteur β^+le moins affecté par cette coupure est le carbone-11 et le plus affecté est l'azote-12. Les événements Pseudo dont la distance entre l'annihilation et le faisceau est grande sont rejetés à plus de 99%. Les événements de bruit de fond, qui proviennent majoritairement de photons gamma émis à partir de différentes positions sont rejetés à plus de 99,9%.

— Acquisition 50 secondes : il ne s'agit pas d'une sélection au sens strict. Pour acquérir la quasi totalité des β^+produits, il faudrait attendre dix périodes environ, soit 200 minutes pour le carbone-11. En 50 secondes si tous les émetteurs à courte durée de vie se sont désintégrés à plus de 99%, seul 1,4% du carbone-11 l'a été. Or, comme le carbone-11 représente 54% des émetteurs β^+produits, globalement seuls 13% des émetteurs produits se sont désintégrés. Néanmoins pour notre cas d'étude cela représente tout de même 1,3 million d'événements.

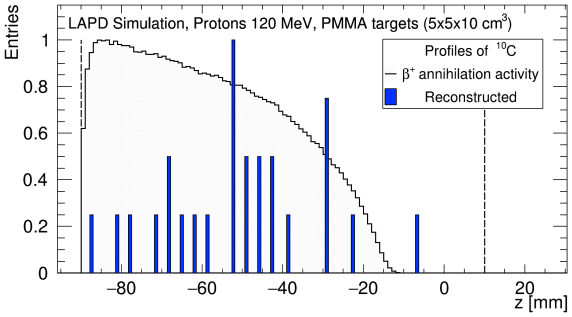
— Fréquence : nous avons pris l'hypothèse de pouvoir acquérir avec la DAQ µTCAau moins 10 000 événements par seconde. Ce taux d'acquisition est suffisant pour nous permettre d'enregistrer environ une LOR valide sur 4. On peut également remarquer quelques variations entre les différents émetteurs qui sont dues à la grande diversité des périodes. On note que, compte tenu des possibilités théoriques de la DAQ et des possibilités d'améliorations



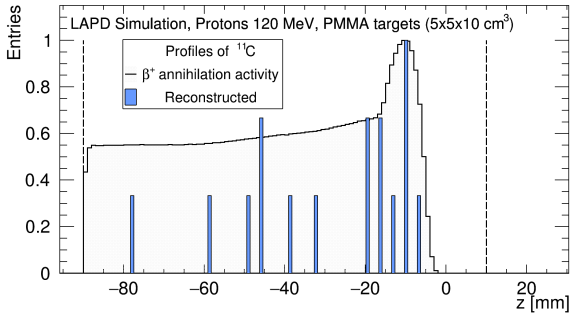
(a) Profil discret de l'azote-12 après un temps d'acquisition d'une seconde.



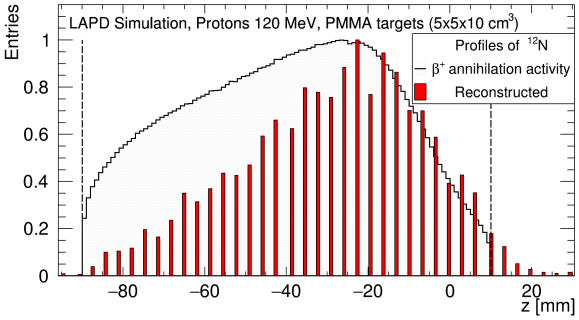
(b) Profil discret de l'oxygène-15 après un temps d'acquisition d'une seconde.



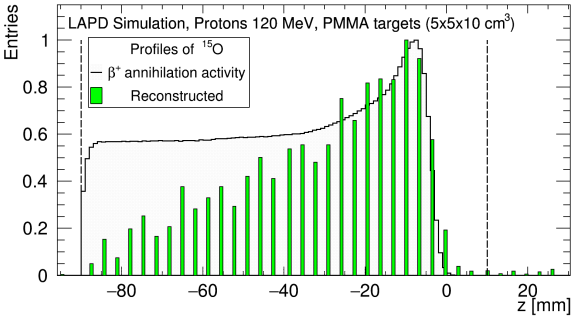
(c) Profil discret du carbone-10 après un temps d'acquisition d'une seconde.



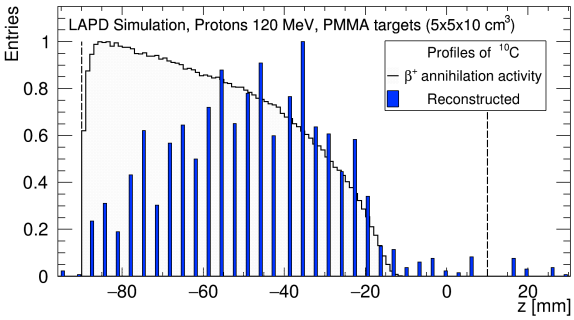
(d) Profil discret du carbone-11 après un temps d'acquisition d'une seconde.



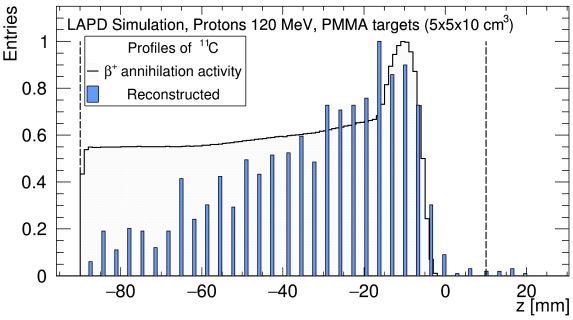
(e) Profil discret de l'azote-12 après un temps d'acquisition de dix secondes.



(f) Profil discret de l'oxygène-15 après un temps d'acquisition de dix secondes.

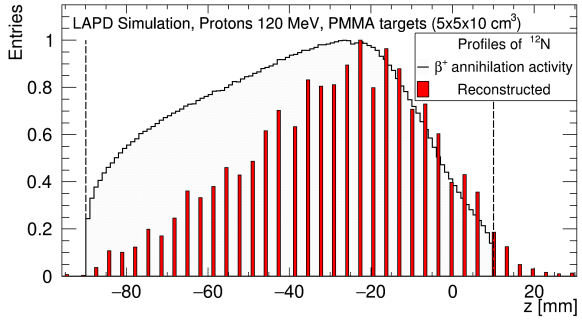


(g) Profil discret du carbone-10 après un temps d'acquisition de dix secondes.

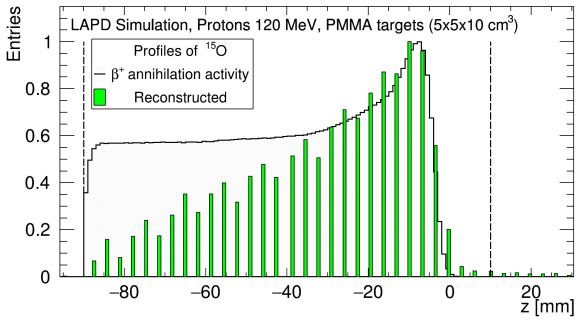


(h) Profil discret du carbone-11 après un temps d'acquisition de dix secondes.

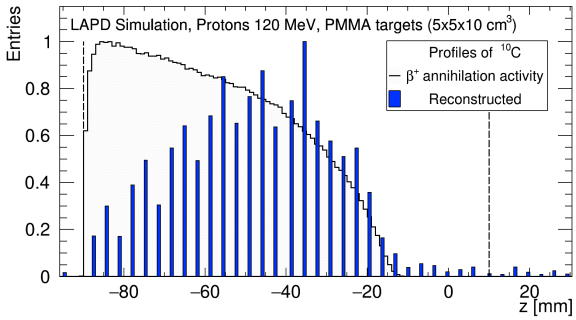
FIGURE 9.4 – Profils discrets et profils continus d'activités β^+ pour les 4 principaux émetteurs β^+ acquis durant une irradiation de 1 et 10 secondes en proton à 120 MeV dans une cible de PMMA pour la position de référence. Les lignes pointillées indiquent le contour de la cible.



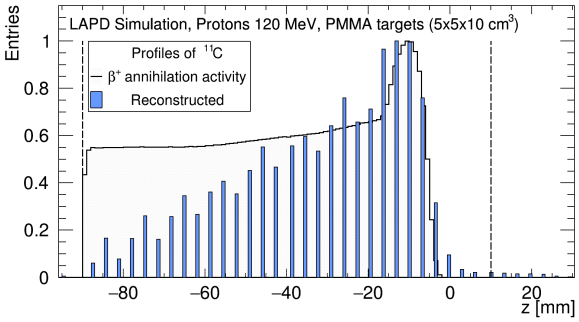
(a) Profil discret de l'azote-12 après un temps d'acquisition de trente secondes.



(b) Profil discret de l'oxygène-15 après un temps d'acquisition de trente secondes.



(c) Profil discret du carbone-10 après un temps d'acquisition de trente secondes.



(d) Profil discret du carbone-11 après un temps d'acquisition de trente secondes.

FIGURE 9.5 – Profils discrets et profils continus d'activités β^+pour les 4 principaux émetteurs β^+acquis durant une irradiation de 30 secondes en proton à 120 MeV dans une cible de PMMA pour la position de référence. Les lignes pointillées indiquent le bord de la cible.

des cartes ASM, il apparait possible de pouvoir acquérir l'ensemble des LOR valides. En effet, la limite théorique de notre système d'acquisition de 20 kHz est entièrement subordonnée au temps de lecture et de numérisation incompressibles de l'ensemble DRS4/ADC, ensemble qu'il serait possible de remplacer par un montage électronique plus performant comme par exemple un ADC cadencé au GHz.

— CoupureSpill : par rapport à la ligne Medicyc, la ligne PROTEUS® ONE présente des caractéristiques temporelles particulièrement avantageuses puisque le temps de déversement est négligeable devant le temps de pause. Ainsi, il apparait possible de rejeter les émetteurs présents dans la phase de déversement, soit les annihilations issues des $\gamma_{prompts}$, tout en minimisant l'impact sur les autres émetteurs.

— dBeam : comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'efficacité de cette sélection est liée au parcours des β^+et n'est donc pas dépendante de l'énergie du faisceau de protons. Les observations décrites dans le chapitre précédent sont similaires au cas présent.

  Ainsi avec une distance minimale entre la LOR et l'axe du faisceau inférieure à 1,5 cm, si le carbone-11 et l'oxygène-15 sont très peu affectés (taux de rejet inférieur à 3%), l'impact sur l'azote-12 (parcours moyen du β^+2,0 cm) est significatif. Néanmoins dans le même temps le bruit de fond et les événements parasites sont respectivement réduits d'un facteur deux et trois.

Pour un taux d'acquisition de 10 kHz, après sélection le taux d'efficacité du DPGA est de l'ordre de 1,3 10^{-2}% et oscille pour les isotope d'intérêt entre 8,2 10^{-2}% (azote-12) et 1,6 10^{-2}% (oxygène-15). Autrement dit le DPGA acquiert 1 événement pour 8 mille annihilations et entre 1 pour mille annihilations (azote-12) et 1 pour 6 mille annihilations (oxygène-15).

TABLEAU 9.1 – Efficacité relative des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 50 secondes pour une cible de PMMA placée à la position de référence.

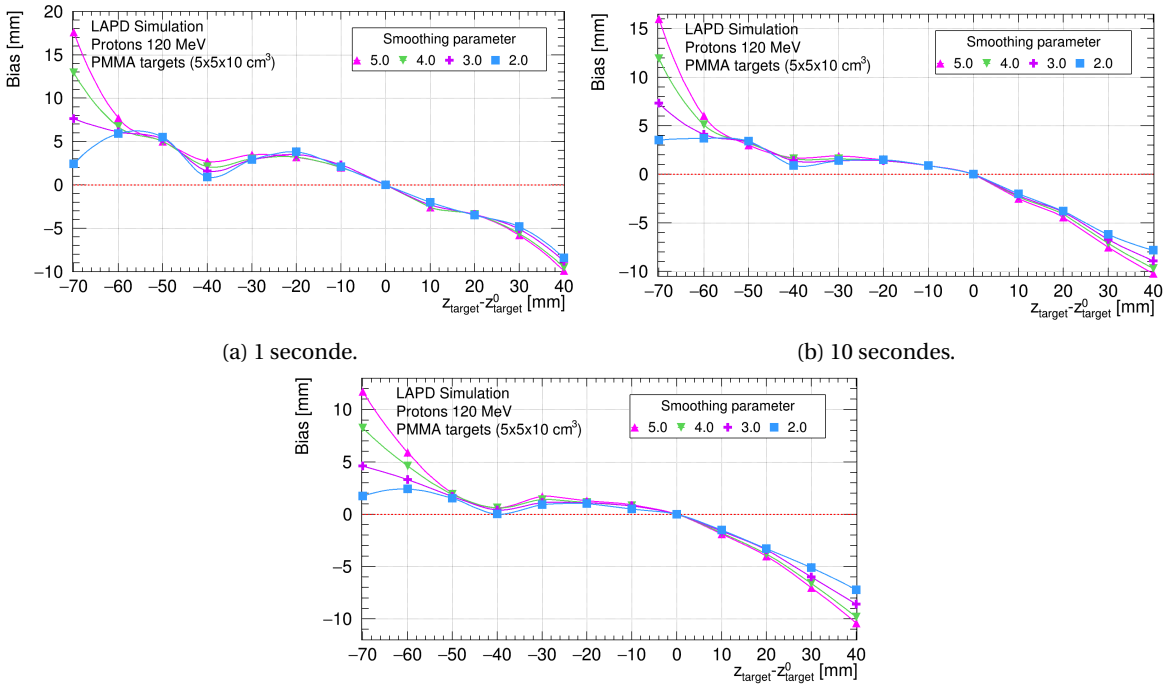
Émetteur	Acceptance réelle	Lv3L	Acquisition 50 secondes	Fréquence	CoupureSpill	dBeam
γ	2,7%	14,4%	99,9%	8,1 %	1,5%	91,7%
^{8}B	2,0%	15,5%	97,6%	34,3%	>99,9%	78,6%
^{10}C	2,7%	13,3%	53,5%	28,7%	>99,9%	93,4%
^{11}C	2,2%	21,5%	1,4%	28,1%	99,9%	95,9%
^{12}N	2,4%	14,1%	99,9%	31,8%	99,9%	76,6%
^{14}O	2,3%	15,4%	88,7%	28,5%	99,9%	94,3%
^{15}O	2,2%	20,7%	80,5%	28,1%	99,9%	95,7%
Others	2,6%	19,0%	86,3%	29,2%	99,9%	92,3%
Pseudo	/	0,8%	90,4%	19,1%	79,6%	50,4%
Noise	/	0,1%	99,7%	8,6%	12,8%	33,3%
All	2,5%	18,0%	46,3%	26,2%	94,8%	86,0%

TABLEAU 9.2 – Efficacité cumulée des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 50 secondes pour une cible de PMMA placée à la position de référence.

Émetteur	Acceptance réelle	Lv3L	Acquisition 50 secondes	Fréquence	CoupureSpill	dBeam
γ	2,7%	0,39%	0,39%	3,2 10^{-2}%	4,8 10^{-4}%	4,4 10^{-4}%
^{8}B	2,0%	0,31%	0,30%	1,0 10^{-1}%	1,0 10^{-1}	8,1 10^{-2} %
^{10}C	2,7%	0,35%	0,19%	5,4 10^{-2}%	5,4 10^{-2}%	5,1 10^{-2}%
^{11}C	2,2%	0,47%	0,01%	1,9 10^{-3}%	1,9 10^{-3}%	1,8 10^{-2}%
^{12}N	2,4%	0,34%	0,34%	1,1 10^{-1}%	1,1 10^{-1}%	8,2 10^{-2}%
^{14}O	2,3%	0,35%	0,07%	2,1 10^{-2}%	2,1 10^{-2}%	2,0 10^{-2}%
^{15}O	2,2%	0,45%	0,06%	1,6 10^{-2}%	1,6 10^{-2}%	1,6 10^{-2}%
Others	2,6%	0,50%	0,11%	3,3 10^{-2}%	3,3 10^{-2}%	3,1 10^{-2}%
Pseudo	/	0,84%	0,84%	1,6 10^{-1}%	1,3 10^{-1}%	6,4 10^{-2}%
Noise	/	0,14%	0,14%	1,2 10^{-2}%	1,5 10^{-3}%	5,1 10^{-4}%
All	2,5%	0,45%	0,06%	1,6 10^{-2}%	1,5 10^{-2}%	1,3 10^{-2}%

9.2.4 Étude de l'effet du paramètre de lissage sur la mesure du biais

Dans le cadre de notre étude avec un faisceau de protons de 120 MeV, nous avons choisi de fixer le paramètre de lissage à 2,0. Comme on peut l'observer sur la figure 9.6 qui rassemble les différentes valeurs de biais obtenues pour différentes positions de la cible pour plusieurs paramètres de lissage, cette valeur permet d'obtenir, pour les trois temps d'acquisition d'intérêt, les plus faibles valeurs de biais sur l'ensemble du champ de vue du DPGA.



(a) 1 seconde.

(b) 10 secondes.

(c) 30 secondes.

FIGURE 9.6 – Biais de reconstruction obtenus à partir de différents paramètres de lissage dans tout le champ de vue du DPGA après une irradiation de 1, 10 et 30 secondes en protons à 120 MeV dans une cible de PMMA

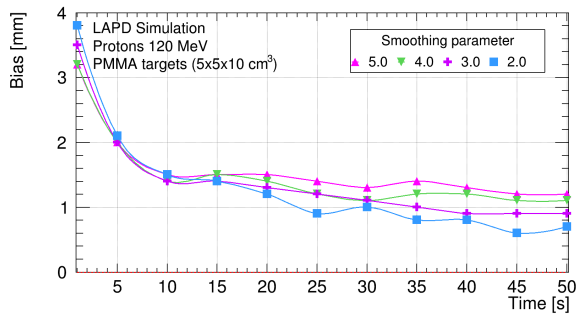
9.2.5 Étude de l'effet du temps d'acquisition sur la valeur du biais

Lorsqu'on observe l'évolution du biais en fonction du temps d'acquisition (figure 9.7), on constate que la valeur absolue du biais diminue rapidement pendant les dix premières secondes, puis diminue plus lentement. En effet, lorsque les profils discrets de chacun des principaux émetteurs sont proches du profil vrai, l'évolution est plus lente.

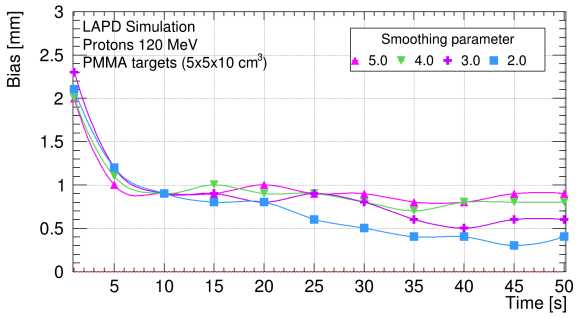
L'amplitude des variations autour de cette valeur moyenne (au-delà d'environ dix secondes), donne une idée de l'incertitude obtenue sur la mesure de ce biais. Augmenter la fréquence d'acquisition de la DAQ ne diminuera pas la valeur du biais mais permettra de réduire plus rapidement l'erreur associée à la valeur du biais.

Dans le cadre de ce travail et compte tenu du temps imparti à la thèse, nous n'avons pas cherché à obtenir une mesure de l'erreur associée au biais de mesure. Néanmoins, on peut observer qu'entre 25 et 40 secondes, le biais oscille avec une amplitude de ±0,2 mm.

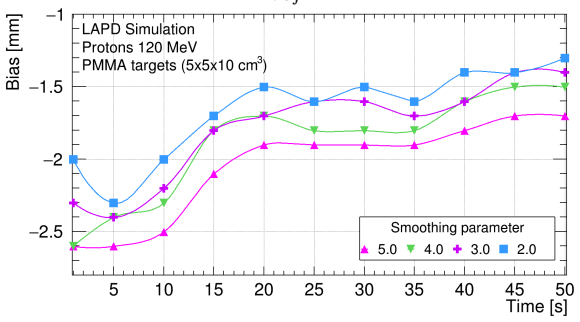
Il est important de garder à l'esprit que pour des temps cliniques, le profil reconstruit est composé de plusieurs émetteurs β^+ayant chacun une valeur de biais différente comme on peut le voir sur la figure 9.8. On remarque que les valeurs de biais obtenues pour l'oxygène-15 et de l'azote-12 sont relativement constantes dans le centre du champ de vue du DPGA.



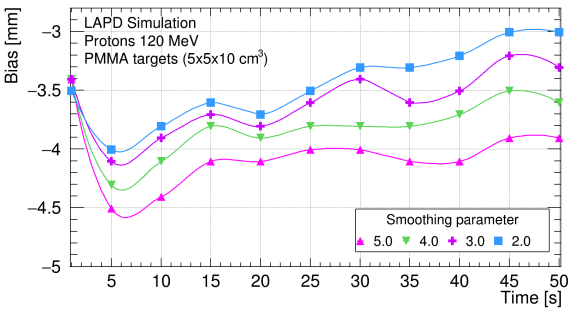
(a) $z = z_{ref}$-20 mm.



(b) $z = z_{ref}$-10 mm.

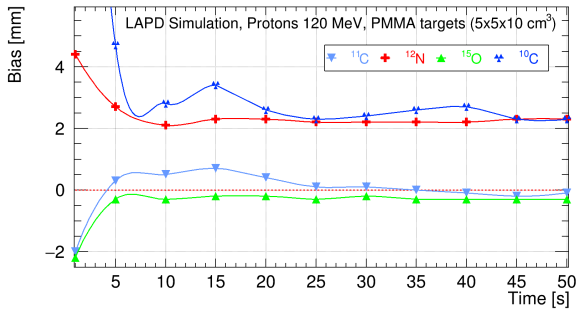


(c) $z = z_{ref}$+10 mm.

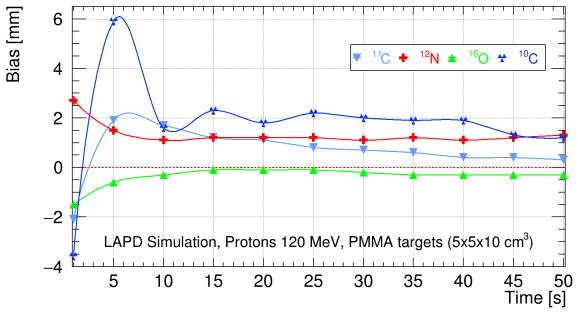


(d) $z = z_{ref}$+20 mm.

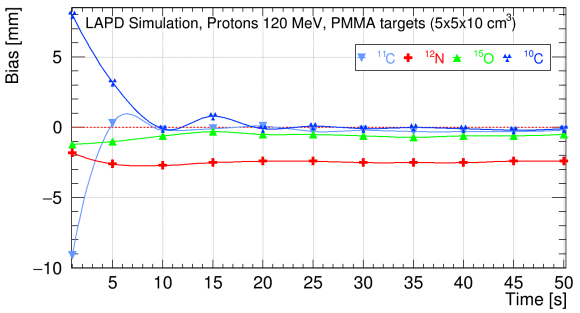
FIGURE 9.7 – Évolution de la valeur du biais en fonction du temps d'acquisition pour plusieurs paramètres de lissage et différentes positions de cible autour du centre du champ de vue.



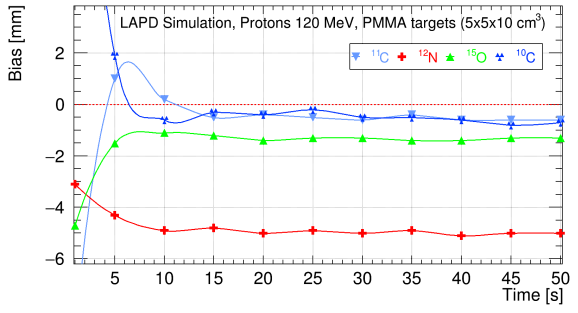
(a) $z = z_{ref}$-20 mm.



(b) $z = z_{ref}$-10 mm.



(c) $z = z_{ref}$+10 mm.



(d) $z = z_{ref}$+20 mm.

FIGURE 9.8 – Évolution de la valeur du biais en fonction du temps pour les principaux émetteurs β^+ acquis après sélections et différentes positions de cible autour du centre du champ de vue (h=2,0).

9.3 Simulation d'un faisceau de protons de 220 MeV

Au premier abord, la simulation du faisceau de protons de 220 MeV diffère peu de la simulation du faisceau de protons de 120 MeV. En effet, mise à part la cible de PMMA dont la taille a été ajustée (5 x 5 x 28 cm^3), la source qui été repositionnée de manière à ne pas être superposée avec la cible (z = -300 mm) et le taux de transmission du faisceau à l'isocentre ajusté à 6,2% (21955 protons / bunch), les autres paramètres sont identiques.

Toutefois on peut noter que ce cas présente deux spécificités :

— Le phénomène de diffusion des protons est particulièrement important (voir figure 9.9).

— Une partie de l'activité β^+est hors du champ de vue du DPGA. En effet, comme la cible est plus grande que le champ de vue du DPGA, la majeure partie de la cible se trouve à l'extérieur du DPGA lorsque la cible est positionnée à sa position de référence (voir figure 9.9).

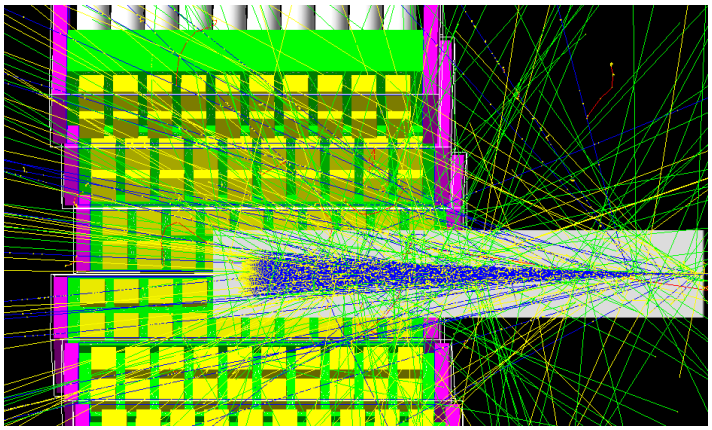


FIGURE 9.9 – Irradiation d'une cible de PMMA par un faisceau de protons de 220 MeV avec Geant4. Le pic de Bragg est placé au centre du champ de vue du DPGA. Les protons sont représentés en bleu, les gamma en vert, les électrons en rouge, les positons en violet et les dépôts d'énergie en jaune.

Si le taux de production des éléments β^+à 220 MeV est bien plus élevé qu'à 120 MeV, il est en proportion plus faible par voxel puisque l'activité β^+se répartit dans toute la cible. D'un point de vue technique, cette simulation a donc été un important défi car elle nécessite une statistique importante pour que la méthode de duplication de données produise un résultat satisfaisant.

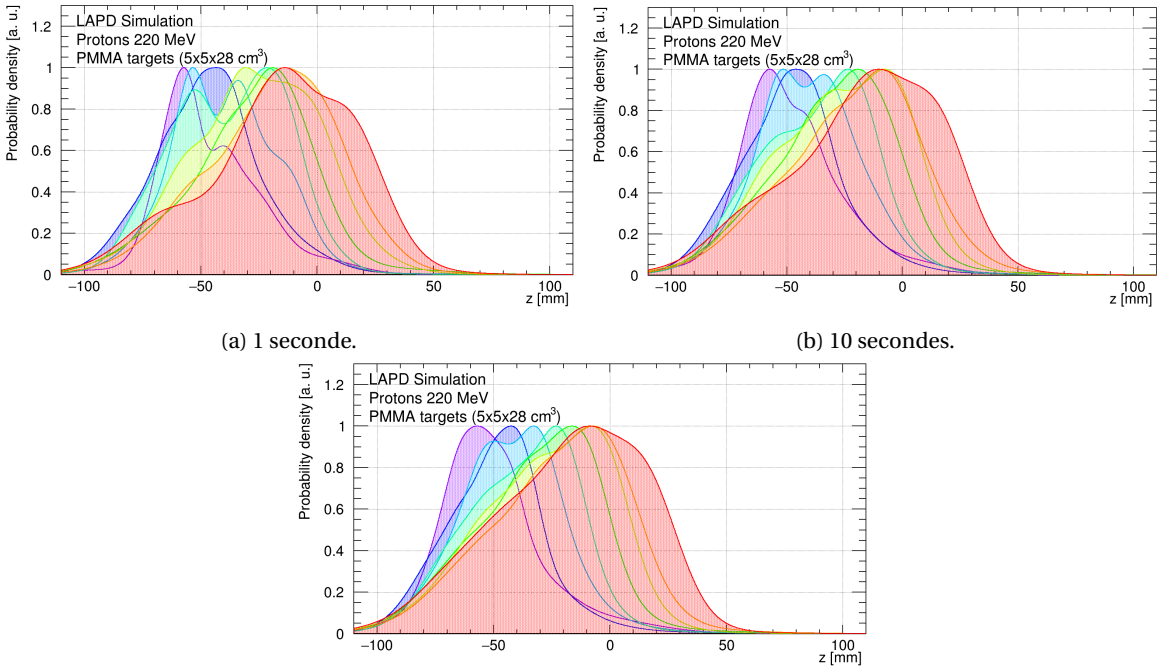
Pour pouvoir obtenir des résultats dans des temps raisonnables tout en simulant une statistique suffisante, chaque simulation d'une position de cible a été fractionnée en 250 simulations indépendantes de 30 millions de protons. Au total ce sont donc, par position, un peu plus de 967 millisecondes de temps de faisceau qui ont été simulées pour 177 jours de temps de calcul et la création d'un fichier ROOT d'environ 60 Go.

9.3.1 Prédictions de résultats expérimentaux

Les profils d'activités ont été reconstruits pour sept positions de cibles, couvrant 7 cm le long de l'axe du faisceau dans le champ de vue du détecteur. Les mesures ont été effectuées en décalant les cibles de 10 mm. Les résultats sont présentés sur la figure 9.10 pour trois temps d'acquisition : 1, 10 et 30 secondes.

Comme attendu, on distingue un décalage des profils en fonction de la position de le cible. Néanmoins l'écart entre les parties distales des profils n'apparait régulier qu'à partir de 10 secondes d'acquisition pour les profils situés autour du centre du champ de vue et pour 30 secondes au-delà.

La figure 9.11 montre que les décalages mesurés par reconstruction évoluent fortement en fonction du temps d'acquisition. On observe qu'avec un temps d'acquisition d'une seconde, le



(a) 1 seconde.

(b) 10 secondes.

(c) 30 secondes.

FIGURE 9.10 – Profils d'activités β^+reconstruits avec l'algorithme MA lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec le faisceau de protons PROTEUS® ONE de 220 MeV.

biais est bien supérieur à l'incertitude des ±2 mm que nous nous fixons pour déterminer le parcours des protons dans un cadre clinique. Cependant, on constate que pour un temps d'acquisition égal ou supérieur à dix secondes, on observe une valeur de biais inférieure à l'incertitude de ±2 mm sur une partie du champ de vue du DPGA (environ 4 cm).

Le champ de vue utilisable est donc du même ordre que pour une irradiation à 120 MeV et reste suffisamment important pour évaluer expérimentalement les performances du DPGA.

9.3.2 Analyse complémentaire des résultats obtenus par simulation pour la position de référence

9.3.2.1 Étude de la composition isotopique du profil reconstruit

9.3.2.1.1 Profil reconstruit

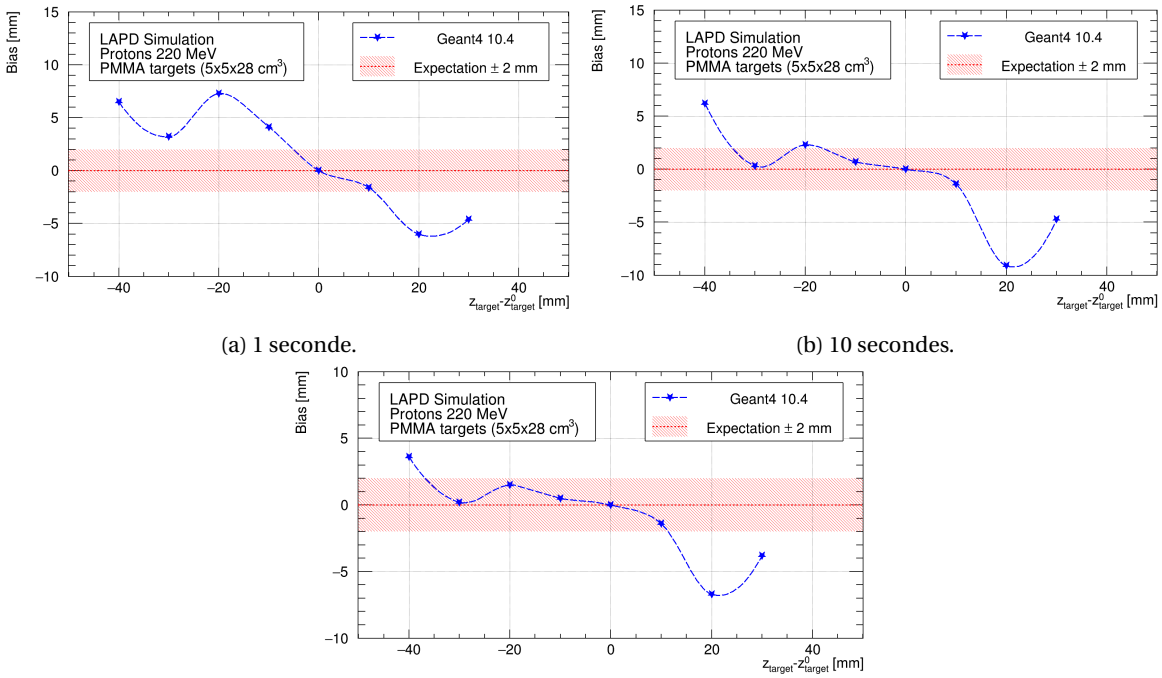
Bien que la statistique soit fortement diminuée, la composition isotopique du profil discret présenté sur la figure 9.12 est similaire à celle obtenue à 120 MeV :

— Pour une seconde d'acquisition (figure 9.12a) le profil discret est quasi-exclusivement composé d'azote-12 (89,4 %), le deuxième contributeur, l'oxygène-15, représente moins de 6%. Le profil reconstruit est donc fortement corrélé à celui de l'azote-12 et apparaît peu résolu dans sa partie distale.

— Pour 10 secondes d'acquisition (figure 9.12b), l'azote-12 reste majoritaire (62,7 %) mais la proportion des éléments minoritaires n'est plus négligeable puisque l'oxygène-15 représente plus de 21%. Le carbone-10 et carbone-11 représentent respectivement 6,4% et 4,0%.

En revanche pour 30 secondes d'acquisition (figure 9.12c), si l'azote-12 reste le premier élément, il n'est plus majoritaire et sa proportion est proche de celle de l'oxygène-15 (38,4 %). Le carbone-10 et carbone-11 représentent quant à eux respectivement 8,9% et 7,5%.

Comme à 120 MeV, les profils reconstruits évoluent significativement au fur et à mesure que l'oxygène-15 et, dans une moindre mesure, le carbone 10 et 11, prennent de l'importance dans la



(a) 1 seconde.

(b) 10 secondes.

(c) 30 secondes.

FIGURE 9.11 – Biais mesuré pour plusieurs positions de cible différentes à partir de données simulées obtenues lors d'une irradiation de cibles de PMMA homogènes avec un faisceau de protons de 220 MeV. Les décalages sont définis par rapport à la position de la première cible (désignée par l'exposant 0). La valeur attendue ainsi que la plage d'incertitude ±2 mm sont représentées en rouge.

composition isotopique du profil. De plus, on note également une diminution de la valeur mesurée de la profondeur nécessaire pour passer de 80% à 20% du maximum de la partie distale du profil reconstruit en fonction du temps d'acquisition. On mesure ainsi respectivement à 1,10 et 30 secondes : 20,4, 19,4 et 16,3 mm.

9.3.2.1.2 Profil reconstruit par isotope

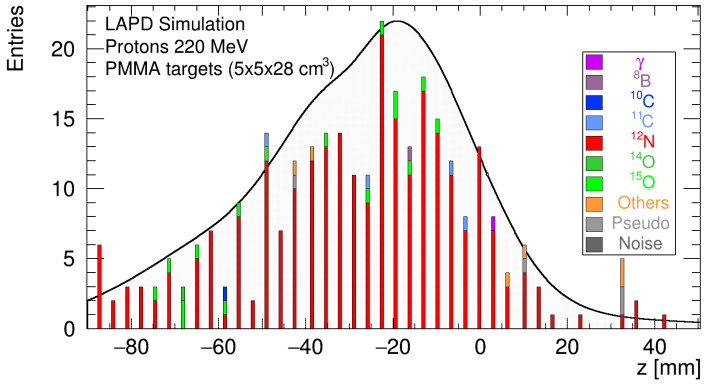
Pour comprendre l'influence de chacun des isotopes sur le profil reconstruit en fonction du temps, nous avons superposé les profils discrets et les profils d'activité β^+« vrais » obtenus à partir des positons annihilés dans la cible. Ces profils sont présentés pour la position de référence sur les figures 9.13 et 9.14 pour les quatre principaux émetteurs β^+qui composent le profil discret et pour des acquisitions de 1, 10 et 30 secondes (^{12}N, ^{15}O, ^{10}C, ^{11}C).

Pour un temps d'acquisition d'une seconde (9.13 a,b,c et d), on observe que la partie distale du profil discret de l'azote-12 est finalement déjà très proche de celle du profil d'activité vrai, ce n'est pas le cas des autres émetteurs β^+à cause du manque de statistique. Ceci confirme leur influence quasi nulle sur le profil reconstruit.

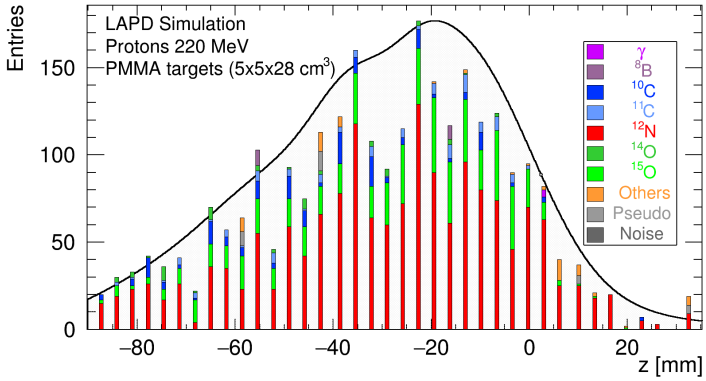
En revanche pour un temps d'acquisition de dix secondes (9.13 e,f,g et h), l'oxygène-15 et, dans une moindre mesure, le carbone-11 présentent une partie distale de leur profil discret très proche de celle du profil d'activité vrai. C'est donc l'apport de ces profils discrets mieux résolus qui permet de contraindre le profil discret et par extension le profil reconstruit.

Pour un temps d'acquisition de trente secondes (9.14 a,b,c et d), puisque l'évolution du profil des différents émetteurs est ténue, c'est principalement la composition isotopiques des émetteurs β^+qui influe sur la forme du profil discret.

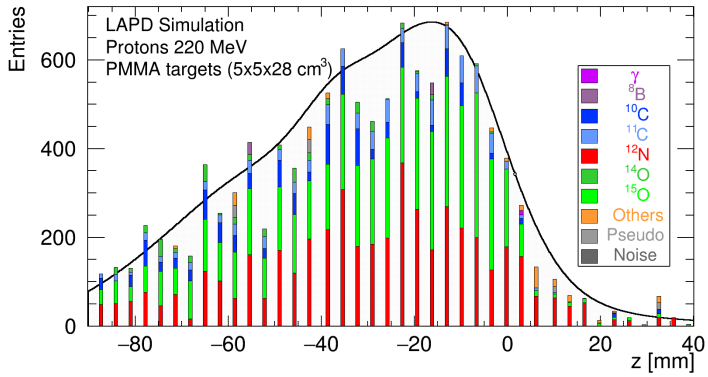
De la même manière qu'à 120 MeV, la détermination rapide du parcours des protons ne semble donc pas dépendre de notre capacité à acquérir le plus rapidement possible les émetteurs β^+mais plutôt de la composition du profil. En effet, même si l'on dispose d'une statistique élevée d'azote-12, on doit quand même attendre quelques secondes afin d'obtenir une statistique suffisante



(a) 1 seconde.



(b) 10 secondes.



(c) 30 secondes.

FIGURE 9.12 – Profil reconstruit et profil discret, obtenus après une irradiation de 1, 10 et 30 secondes en proton à 220 MeV dans une cible de PMMA placée à la position de référence. La proportion de chaque isotope β^+est indiquée pour chaque valeur de position reconstruite.

d'isotopes ayant un profil plus résolu (^{15}O, ^{10}C, ^{11}C).

9.3.3 Étude de l'efficacité des sélections appliquées aux événements simulés

Pour évaluer l'impact de chaque sélection et pour déterminer les solutions à apporter pour améliorer l'acquisition des événements, nous avons rassemblé l'ensemble des sélections appliquées aux événements simulés dans les tableaux 9.3 et 9.4 pour une cible placée à la position de référence. Le premier tableau donne l'efficacité relative des sélections. Le deuxième donne l'efficacité cumulée des sélections. Dans les deux cas, les sélections sont effectuées à partir des annihilations ayant eu lieu dans la cible. Ces sélections, définies dans le chapitre précédent, sont présentées dans l'ordre d'application :

— Acceptance réelle : comme la cible est plus grande que le champ de vue du DPGA, la majeure partie de la cible se trouve à l'extérieur du DPGA lorsque la cible est positionnée à sa position de référence et une grande partie de l'activité β^+est hors du champ de vue du DPGA, l'acceptance réelle est particulièrement faible.

— Lv3L : on remarque d'importantes disparités entre les différents émetteurs. Ces disparités sont dues à la sélection géométrique qui favorise les émetteurs qui ont le plus petit parcours moyen β^+. Ainsi l'émetteur β^+le moins affecté par cette coupure est le carbone-11 et le plus affecté est l'azote-12.

  Les événements Pseudo dont la distance entre l'annihilation et le faisceau est grande sont rejetés à plus de 99%. Les événements de bruit de fond, qui proviennent majoritairement de photons gamma émis à partir de différentes positions, sont rejetés à plus de 99,8%.

— Acquisition 50 secondes : il ne s'agit pas d'une sélection au sens strict. Pour acquérir la quasi totalité des β^+produits, il faudrait attendre dix périodes environ, soit 200 minutes pour le carbone-11. En 50 secondes, si tous les émetteurs à courte durée de vie se sont désintégrés à plus de 99%, seul 1,4% du carbone-11 l'a été. Or, comme le carbone-11 représente 54% des émetteurs β^+produits, globalement seuls 13% des émetteurs produits se sont désintégrés. Pour notre cas d'étude cela représente tout de même 1,3 million d'événements.

— Fréquence : nous avons pris l'hypothèse de pouvoir acquérir avec la DAQ µTCAau moins 10 000 événements par seconde. Ce taux d'acquisition est suffisant pour nous permettre d'enregistrer plus d'une LOR valide sur 2.

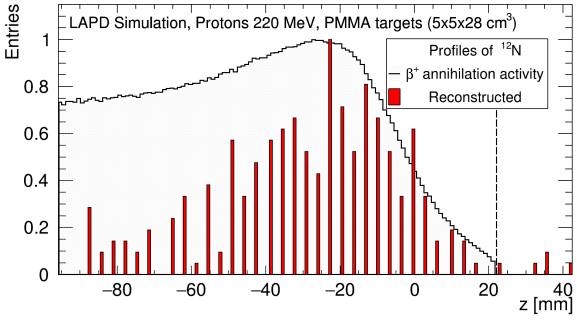
  On peut également remarquer quelques variations entre les différents émetteurs qui sont dues à la grande diversité des périodes. On note que compte tenu des possibilités théoriques de la DAQ, il apparait possible de pouvoir acquérir l'ensemble des LOR valides.

— CoupureSpill : par rapport à la ligne Medicyc, la ligne PROTEUS® ONE présente des caractéristiques temporelles particulièrement avantageuses puisque le temps de déversement est négligeable devant le temps de pause. Ainsi, il apparait possible de rejeter les émetteurs présents dans la phase de déversement, soit les annihilations issues des $\gamma_{prompts}$, tout en minimisant l'impact sur les autres émetteurs.

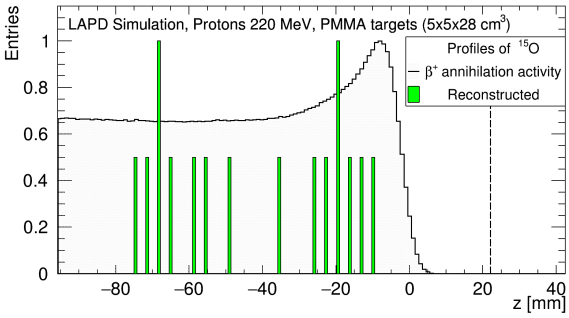
— dBeam : comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'efficacité de cette sélection est liée au parcours des β^+et n'est donc pas dépendante de l'énergie du faisceau de protons. Les observations décrites dans le chapitre précédent sont similaires dans le cas présent.

  Ainsi avec une distance minimale entre la LOR et l'axe du faisceau inférieure à 1,5 cm, si le carbone-11 et l'oxygène-15 sont très peu affectés (taux de rejet inférieur à 6%), l'impact sur l'azote-12 (parcours moyen du β^+2,0 cm) est significatif. Néanmoins dans le même temps les événements parasites sont réduits de plus de 50%.

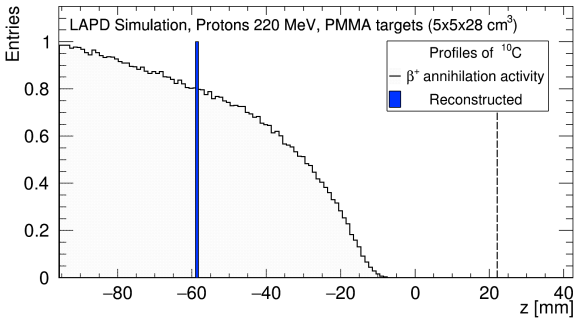
Pour un taux d'acquisition de 10 kHz, après sélection, le taux d'efficacité moyen du DPGA est de l'ordre de 1 pour 1,3 millions d'annihilations et oscille pour les isotopes d'intérêt entre 1 pour 6,5 millions d'annihilations (azote-12) et 1 pour 1,8 millions d'annihilations (oxygène-15).



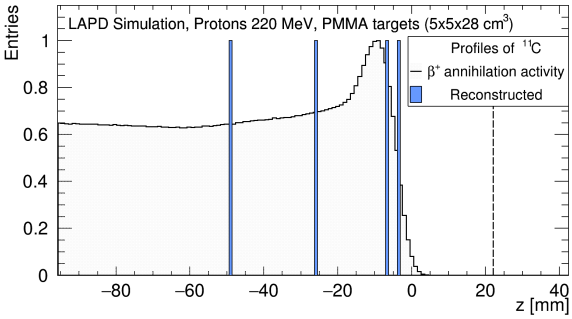
(a) Profil discret de l'azote-12 après un temps d'acquisition d'une seconde.



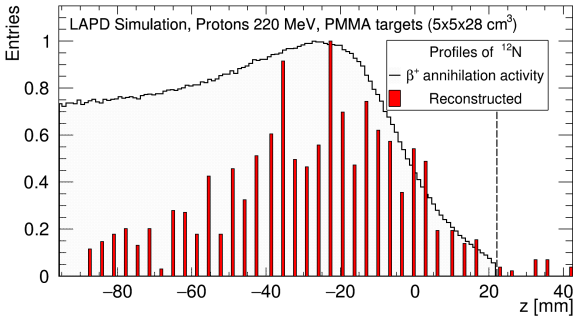
(b) Profil discret de l'oxygène-15 après un temps d'acquisition d'une seconde.



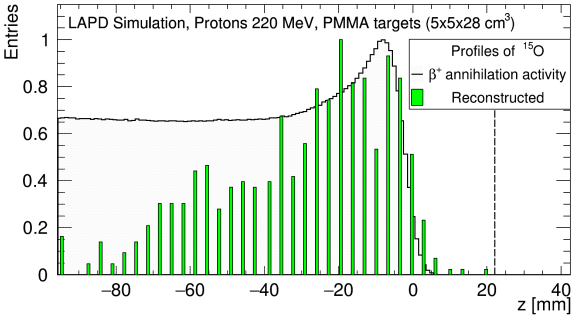
(c) Profil discret du carbone-10 après un temps d'acquisition d'une seconde.



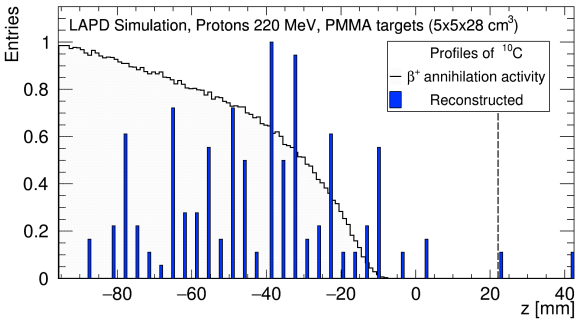
(d) Profil discret du carbone-11 après un temps d'acquisition d'une seconde.



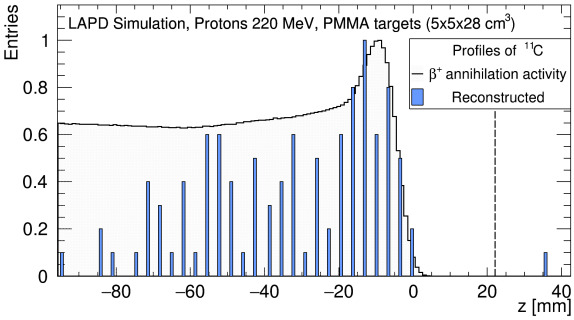
(e) Profil discret de l'azote-12 après un temps d'acquisition de dix secondes.



(f) Profil discret de l'oxygène-15 après un temps d'acquisition de dix secondes.



(g) Profil discret du carbone-10 après un temps d'acquisition de dix secondes.



(h) Profil discret du carbone-11 après un temps d'acquisition de dix secondes.

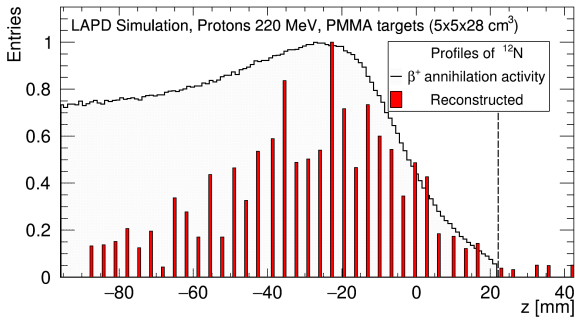
FIGURE 9.13 – Profils discrets et profils continus d'activités β^+pour les 4 principaux émetteurs β^+acquis durant une irradiation de 1 et 10 secondes en proton à 220 MeV dans une cible de PMMA pour la position de référence. La ligne pointillée indique le bord de la cible.

TABLEAU 9.3 – Efficacité relative des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 50 secondes pour une cible de PMMA placée à la position de référence.

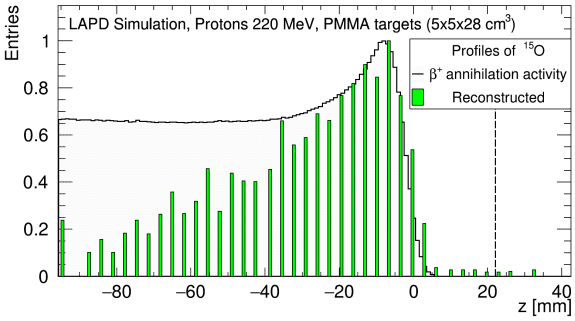
Émetteur	Acceptance réelle	Lv3L	Acquisition 50 secondes	Fréquence	CoupureSpill	dBeam
γ	2,1 10^{-2}%	10,2%	>99,9%	3,0 %	7,1%	95,5%
^{8}B	1,5 10^{-2}%	8,0%	>99,9%	92,2%	98,9%	>99,9%
^{10}C	1,3 10^{-2}%	6,2%	54,0%	93,0%	99,7%	89,6%
^{11}C	1,0 10^{-2}%	15,8%	1,4%	92,8%	99,6%	93,0%
^{12}N	1,5 10^{-2}%	10,4%	>99,9%	53,4%	99,7%	78,8%
^{14}O	1,0 10^{-2}%	8,3%	21,0%	93,5%	>99,9%	92,8%
^{15}O	1,0 10^{-2}%	15,7%	13,1%	93,1%	99,7%	93,3%
Others	9,4 10^{-3}%	13,9%	33,9%	82,8%	>99,9%	86,2%
Pseudo	/	0,9%	87,1%	23,2%	92,5%	61,4%
Noise	/	0,2%	86,4%	<0,1%	<0,1%	<0,1%
All	1,4 10^{-2}%	11,3%	15,2%	57,5%	57,5%	87,7%

TABLEAU 9.4 – Efficacité cumulée des sélections pour les événements simulés acquis pendant une irradiation de 50 secondes pour une cible de PMMA placée à la position de référence.

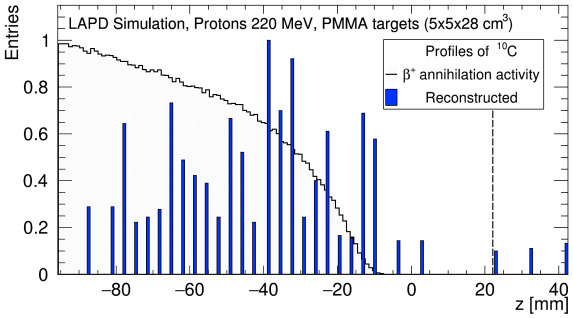
Émetteur	Acceptance réelle	Lv3L	Acquisition 50 secondes	Fréquence	CoupureSpill	dBeam
γ	2,1 10^{-2}%	2,2 10^{-3}%	2,2 10^{-3}%	6,5 10^{-5}%	4,6 10^{-6}%	4,4 10^{-6}%
^{8}B	1,5 10^{-2}%	1,2 10^{-3}%	1,2 10^{-3}%	1,1 10^{-3}%	1,1 10^{-3}%	1,1 10^{-3}%
^{10}C	1,3 10^{-2}%	7,8 10^{-4}%	4,2 10^{-4}%	3,9 10^{-4}%	3,9 10^{-4}%	3,5 10^{-4}%
^{11}C	1,0 10^{-2}%	1,6 10^{-5}%	2,3 10^{-5}%	2,1 10^{-5}%	2,1 10^{-5}%	2,0 10^{-5}%
^{12}N	1,5 10^{-2}%	1,6 10^{-3}%	1,6 10^{-3}%	8,3 10^{-4}%	8,3 10^{-4}%	6,5 10^{-4}%
^{14}O	1,0 10^{-2}%	8,6 10^{-4}%	1,8 10^{-4}%	1,7 10^{-4}%	1,7 10^{-4}%	1,6 10^{-4}%
^{15}O	1,0 10^{-2}%	1,6 10^{-4}%	2,1 10^{-4}%	2,0 10^{-4}%	2,0 10^{-4}%	1,8 10^{-4}%
Others	9,4 10^{-3}%	1,3 10^{-4}%	4,4 10^{-4}%	3,7 10^{-4}%	3,7 10^{-4}%	3,2 10^{-4}%
Pseudo	/	9,2 10^{-1}%	8,0 10^{-1}%	1,9 10^{-1}%	1,7 10^{-1}%	1,1 10^{-1}%
Noise	/	2,2 10^{-1}%	1,9 10^{-1}%	$< 10^{-4}$%	$< 10^{-7}$%	$< 10^{-10}$%
All	1,4 10^{-2}%	1,6 10^{-4}%	2,4 10^{-4}%	1,4 10^{-4}%	1,4 10^{-4}%	1,2 10^{-4}%



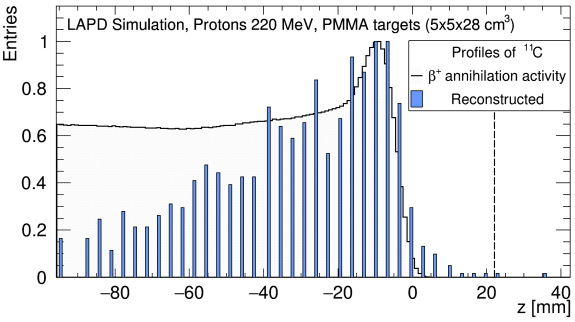
(a) Profil discret de l'azote-12 après un temps d'acquisition de trente secondes.



(b) Profil discret de l'oxygène-15 après un temps d'acquisition de trente secondes.



(c) Profil discret du carbone-10 après un temps d'acquisition de trente secondes.



(d) Profil discret du carbone-11 après un temps d'acquisition de trente secondes.

FIGURE 9.14 – Profils discrets et profils continus d'activités β^+pour les 4 principaux émetteurs β^+acquis durant une irradiation de 30 secondes en proton à 220 MeV dans une cible de PMMA pour la position de référence. La ligne pointillée indique le contour de la cible.

9.3.4 Étude de l'effet du paramètre de lissage sur la mesure du biais

Dans le cadre de notre étude avec un faisceau de protons de 220 MeV nous avons choisi arbitrairement de fixer le paramètre de lissage à 2,0. En effet, comme on peut l'observer au travers de la figure 9.15 qui rassemble les différentes valeurs de biais obtenues pour différentes positions de la cible et pour plusieurs paramètres de lissage, le choix du paramètre, pour les temps d'acquisition d'intérêt les plus élevés, a peu d'importance.

On peut même remarquer que pour une seconde d'acquisition (figure 9.15a) qu'il semble plus intéressant de fixer le paramètre de lissage à 5,0 lors d'une acquisition dans la partie gauche. Ainsi, lorsque la statistique est faible et selon la taille du champ de vue exploité, il peut être intéressant d'adapter le paramètre.

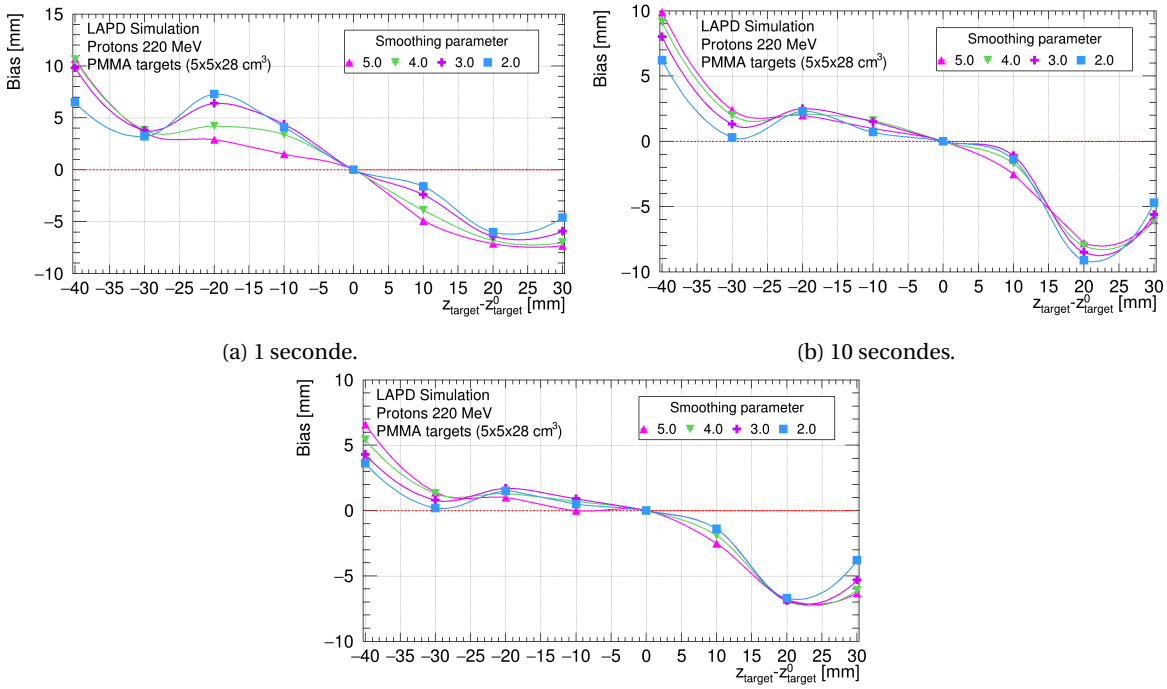
9.3.5 Étude de l'effet du temps d'acquisition sur la valeur du biais

De la même manière que pour l'irradiation à 120 MeV, lorsqu'on observe l'évolution du biais en fonction du temps d'acquisition (figure 9.16), on constate que la valeur absolue du biais diminue rapidement pendant les dix premières secondes, puis diminue plus lentement. On note toutefois une exception pour une cible placée, dans la partie droite du DPGA, à 20 mm de la position de référence (figure 9.16d) où la valeur absolue du biais augmente pendant les premières secondes, puis diminue plus lentement.

L'amplitude des variations autour de cette valeur moyenne (au-delà d'environ dix secondes), donne une idée de l'incertitude obtenue sur la mesure de ce biais. Augmenter la fréquence d'acquisition de la DAQ, ne diminuera pas la valeur du biais mais permettra de réduire plus rapidement l'erreur associée à la valeur du biais.

On peut observer qu'entre 25 et 40 secondes, le biais oscille avec une amplitude de ± 0.3 mm.

Il est important de garder à l'esprit que pour des temps cliniques, le profil reconstruit est composé de plusieurs émetteurs β^+ayant chacun une valeur de biais différente comme on peut le voir



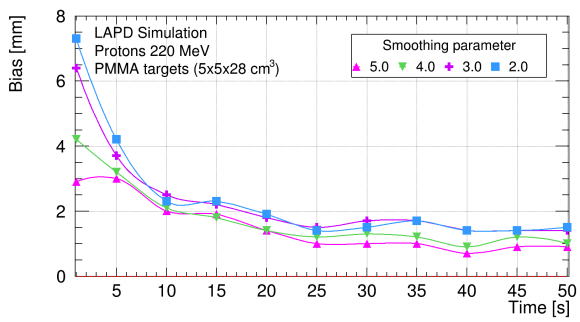
(a) 1 seconde.

(b) 10 secondes.

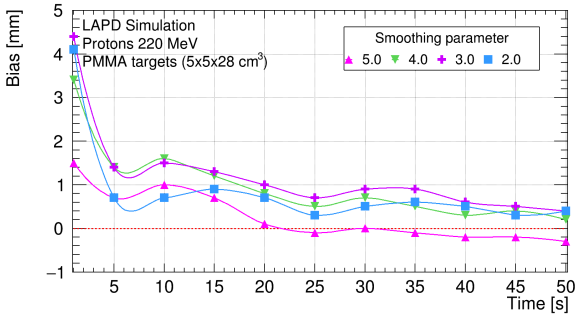
(c) 30 secondes.

FIGURE 9.15 – Biais de reconstruction obtenus à partir de différents paramètres de lissage dans tout le champ de vue du DPGA après une irradiation de 1, 10 et 30 secondes en protons à 220 MeV dans une cible de PMMA.

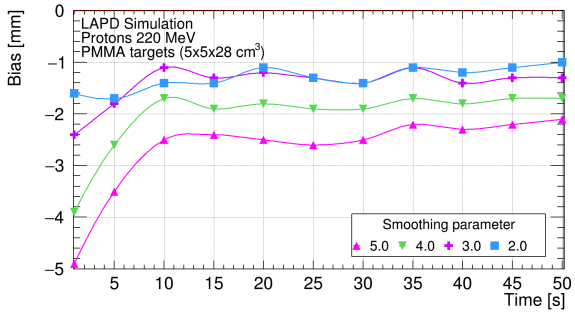
sur la figure 9.17. On remarque que les valeurs de biais obtenues pour l'oxygène-15 et de l'azote-12 sont relativement constantes dans le centre du champ de vue du DPGA.



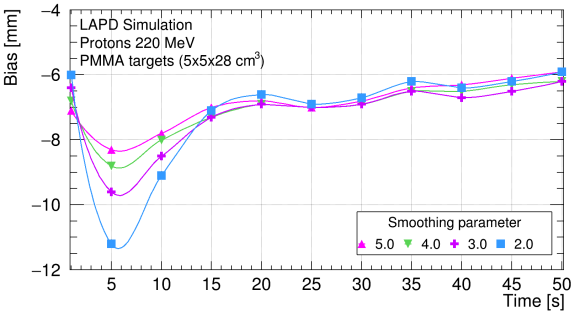
(a) $z = z_{ref}$-20 mm.



(b) $z = z_{ref}$-10 mm.

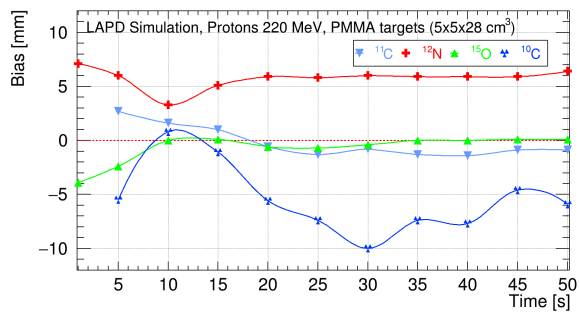


(c) $z = z_{ref}$+10 mm.

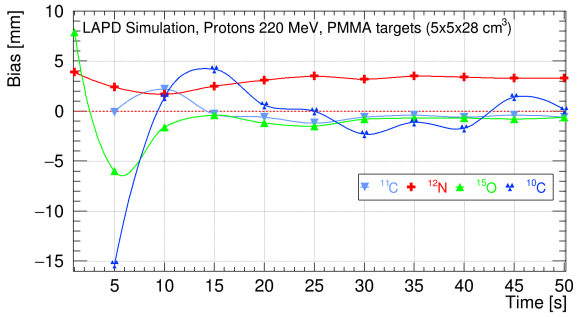


(d) $z = z_{ref}$+20 mm.

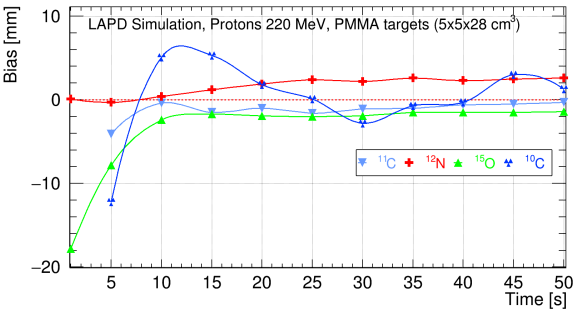
FIGURE 9.16 – Évolution de la valeur du biais en fonction du temps d'acquisition pour plusieurs paramètres de lissage et différentes positions de cible autour du centre du champ de vue.



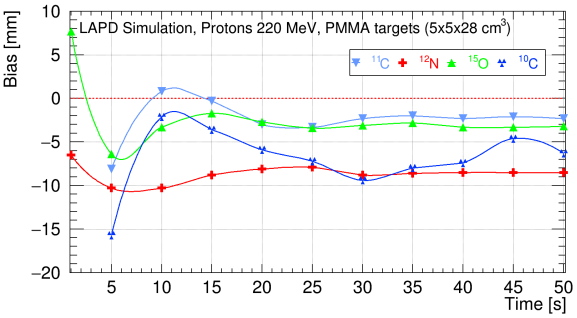
(a) $z = z_{ref}$-20 mm.



(b) $z = z_{ref}$-10 mm.



(c) $z = z_{ref}$+10 mm.



(d) $z = z_{ref}$+20 mm.

FIGURE 9.17 – Évolution de la valeur du biais en fonction du temps pour les principaux émetteurs β^+ acquis après sélections, pour différentes positions de cible autour du centre du champ de vue (h=2,0).

9.4 Conclusion

Au cours de ce chapitre nous avons évalué par simulation les performances du système DPGA pour les futures expérimentations sur la ligne 230 MeV (PROTEUS® ONE) avec un système DAQ µTCA.

Nous avons évalué la capacité du système DPGA à mesurer des variations de la position du pic de Bragg pendant l'irradiation avec l'algorithme MA en variant la position de cibles de PMMA le long de l'axe du faisceau.

Dans ces conditions de mesure simples, la simulation nous a permis de montrer que dans la gamme d'énergie du PROTEUS® ONE il était possible d'obtenir une mesure de biais inférieure à 2 mm au bout d'une dizaine de secondes d'acquisition sur une partie du champ de vue du DPGA. Cependant, compte tenu des comparaisons entre le modèle BIC et les données expérimentales effectuées dans le chapitre 5, il est probable que les valeurs de biais obtenues par simulation soient surestimées et, par extension, que le temps nécessaire pour obtenir un décalage mesuré avec un biais inférieur à 2 mm le soit également.

En étudiant le profil d'activité β^+reconstruit, nous avons observé que la mesure devient possible dès qu'il y a suffisamment d'oxygène-15. En effet, même si l'azote-12 est l'élément majoritaire, nous avons pu observer que le profil reconstruit évoluait significativement au fur et à mesure que l'oxygène-15 et que, dans une moindre mesure le carbone-10 et 11, prenaient de l'importance.

Le profil de l'azote-12 ne semble pas suffisamment résolu pour obtenir un contrôle du parcours des protons avec des incertitudes inférieures à ±2 mm. Cependant, dans un contexte clinique, les changements anatomiques de quelques millimètres peuvent être rapidement détectés grâce à sa forte activité β^+dans les premiers instants du traitement. De plus, comme nous l'avons montré dans le chapitre 5, la simulation de la distribution des vertex montre d'importants écarts par rapport aux données. En particulier, dans la région du front distal, le profil obtenu à partir des données expérimentales est plus résolu que celui prévu par la simulation. On s'attend donc à ce que l'incertitude de la mesure du parcours des protons prédite par la simulation soit plus élevée que dans la réalité. Par ailleurs, on peut noter que dans le cadre de ce travail, nous n'avons pas particulièrement optimisé la reconstruction du profil discret et qu'il est sans doute possible d'adapter plus spécifiquement la méthode au profil particulier de l'azote-12. En particulier il serait intéressant d'étudier la possibilité de contraindre l'estimation du profil continu plus spécifiquement sur la chute distale.

Bien que ces résultats doivent être confirmés expérimentalement, la simulation tend à montrer que, dans des conditions de mesures simples, la méthode de l'approche minimale présente des performances intéressantes pour déterminer en temps réel le parcours des protons pour l'ensemble des énergies utilisées en protonthérapie.

Conclusion et perspectives

Dans cette thèse nous avons travaillé sur le contrôle en ligne et en temps réel du parcours longitudinal des faisceaux de protons par la mesure de l'activité β^+radio-induite lors des traitements de protonthérapie. Nous avons utilisé un dispositif expérimental conçu et construit au sein du laboratoire de Physique de Clermont, dans le but d'apporter à terme un contrôle balistique de l'irradiation lors des traitements de protonthérapie. Plus particulièrement notre objectif est de réduire les incertitudes actuelles sur la détermination du parcours des protons, qui s'élèvent (au mieux) à environ 3% du parcours dans l'eau.

Pour y parvenir, nous avons spécialement développé une application avec Geant4.10.4 pour reproduire les caractéristiques du détecteur et simuler des conditions d'irradiation très diverses. En effet, pour suivre au mieux la balistique d'un faisceau de protons il semble nécessaire d'inclure au préalable le plan de traitement directement dans la simulation et de comparer en temps réel les résultats de la simulation avec les mesures expérimentales sans chercher à corréler le profil d'activité β^+et le dépôt de dose.

Dans la première partie de ce manuscrit, après avoir présenté le cadre général, nous avons particulièrement insisté sur l'apport de l'hadronthérapie dans le traitement des cancers et sur l'importance de pouvoir effectuer un contrôle balistique lors des traitements afin de pouvoir utiliser ce type de thérapie à son potentiel maximum.

Puis, après avoir exposé les différentes possibilités pour effectuer ce contrôle balistique, nous avons identifié les différents défis à relever pour le mettre en place par la mesure en temps réel de la distribution spatiale des radionucléides émetteurs de positons radio-induit, avec un système basé sur le principe de la tomographie par émission de positons (TEP). Les différentes solutions techniques qui peuvent être mises en place ont également été présentées.

Après avoir présenté le site expérimental où est installé notre détecteur, l'Institut Méditerranéen de ProtonThérapie (IMPT), nous avons décrit les caractéristiques techniques du DPGA. Plus particulièrement, nous avons présenté les deux systèmes de transfert de données développés pour le DPGA : le transfert par protocole parallèle 32 bits basé sur l'architecture VME et le transfert par fibres via un châssis µTCA, abrégés respectivement en VME et µTCA. S'il est indéniable que le système µTCA possède de bien meilleures performances grâce à sa bande passante haut débit, de nombreux tests restent nécessaires avant qu'il ne soit pleinement opérationnel.

Nous avons également décrit les outils spécifiques utilisés pour le traitement des données. En particulier, nous avons présenté l'algorithme d'approche minimale (MA), algorithme alternatif aux codes de reconstruction itérative conventionnels utilisés en TEP. En effet, nous avons pu montrer que cet algorithme MA, couplé à une méthode non paramétrique, permet de reconstruire en ligne la position de sources ponctuelles le long de l'axe du faisceau avec une précision d'environ 1 mm.

Dans la deuxième partie de ce manuscrit, nous avons commencé par décrire les outils informatiques utilisés pour la simulation du DPGA et de la physique associée. Ainsi, après avoir exposé les motivations de la simulation Monte-Carlo, introduit l'environnement de simulation Geant4 et les étapes nécessaires pour développer une simulation d'un système de détection, nous nous sommes intéressés à la physique implémentée dans Geant4 et aux modèles les plus pertinents

dans le cadre de la protonthérapie. Dans ce cadre, la communauté de Geant4 conseille deux modèles hadroniques. Nous avons effectué une analyse comparative de ces deux modèles avec des données à 55 MeV présentes dans la littérature afin de choisir le modèle le plus adapté à notre application de contrôle en ligne par la détection de β^+.

Nous avons ainsi pu montrer que les trois émetteurs β^+ayant les taux de production les plus élevés dans les données expérimentales (^{11}C, ^{15}O et ^{12}N) sont aussi ceux dont le taux de production est le plus élevé dans la simulation.

Dans le cadre de ce travail focalisé sur la mesure du front distal du profil d'activité β^+, nous avons choisi d'utiliser le modèle BIC qui présente un bon compromis entre précision et temps de calcul.

Au-delà du choix du modèle, cette analyse comparative a permis de mettre en avant que le manque (voire l'absence) de données expérimentales, comme les sections efficaces doublement différentielles en angle et en énergie, impacte particulièrement la simulation des émetteurs à courte durée de vie comme l'azote-12, pourtant principal contributeur de l'activité β^+lors des premières secondes de l'irradiation.

Finalement, nous avons présenté l'application spécialement développée avec Geant4.10.4 pour reproduire les caractéristiques du détecteur et simuler des conditions d'irradiation très diverses. Cette application nous a permis dans un premier temps de pouvoir caractériser la sensibilité absolue du détecteur DPGA et d'étudier le profil d'activité β^+. Puis, dans un second temps, à partir de paramètres expérimentaux mesurés sur le détecteur DPGA, nous avons développé, hors ligne, un programme spécifique pour reconstruire des lots de données ayant des caractéristiques compatibles avec celles acquises par le DPGA.

Dans la troisième partie de ce manuscrit, nous avons commencé par étudier le profil d'activité β^+dit « vrai », c'est-à-dire le profil β^+issu directement de la position d'annihilation des β^+. Ce profil, qui correspondrait à des spectres physiques (bruts) qui seraient mesurés par un détecteur parfait, tant en termes d'acceptance que de résolution en énergie, était une première étape indispensable pour comprendre, sans biais de reconstruction et indépendamment de tout instrument, les conditions rencontrées lors des expérimentations réalisées ou à venir.

Ainsi, lorsqu'on compare l'irradiation d'une cible de PMMA par des protons à différentes énergies (65, 120 et 220 MeV), on observe beaucoup de points communs pour quelques différences. Dans tous les cas :

— 3 isotopes sont fortement représentés : ^{12}N, ^{15}O et ^{11}C ainsi que les gamma prompts. Dans une moindre mesure on note la présence des radioisotopes ^{10}C et ^{14}O, particulièrement à haute énergie.

— En fonction du temps d'acquisition, le profil d'activité β^+varie. Chacun des 4 émetteurs principaux devient successivement contributeur majoritaire à ce profil.

— Si l'azote-12 est très présent dans les premiers instants de l'irradiation, il présente l'inconvénient d'émettre un positon avec un parcours moyen élevé.

Les différences concernent quant à elles principalement le taux de production et le parcours moyen des β^+. Le profil d'activité β^+varie donc significativement en fonction du temps, de l'énergie initiale du proton et dans une moindre mesure, de la taille de la cible.

Compte tenu du fort bruit de fond présent pendant les temps de déversements du faisceau et du parcours moyen total élevé des $\gamma_{prompts}$, il apparait pertinent d'optimiser l'acquisition en la synchronisant sur les temps de pause du faisceau. Dans ce cas la simulation montre que seules quelques secondes d'acquisition suffiraient pour obtenir un profil très pur en ^{12}N, ce qui pourrait permettre d'obtenir rapidement un profil d'activité et une première estimation du positionnement du faisceau. Cependant, cette méthode tend à limiter la statistique disponible et donc la résolution spatiale intrinsèque du profil.

Afin de valider notre simulation et de mieux comprendre la réponse de notre détecteur, nous avons comparé les données obtenues par simulation avec nos données expérimentales prises sur la ligne basse énergie Medicyc de l'IMPT. Nous avons pu expérimentalement évaluer la capacité

du système DPGA à mesurer les variations de la position du pic de Bragg pendant l'irradiation avec l'algorithme MA avec des cibles de PMMA en variant la position des cibles le long de l'axe du faisceau. Le décalage mesuré avec un biais d'environ 1 mm au centre du champ de vue est comparable à l'incertitude actuellement utilisée dans la planification du traitement des tumeurs oculaires. Dans des conditions de mesure simples, nous avons donc pu montrer que l'approche minimale présente de bonnes performances.

Par simulation l'expérience a pu être reproduite avec un bon accord : les décalages obtenus par simulation sont également d'environ 1 mm au centre du champ de vue. Les profils reconstruits simulés et expérimentaux restent quant à eux raisonnablement en bon accord.

À partir de la simulation, nous avons pu montrer que, dans ces conditions, l'oxygène-15 est l'émetteur β^+majoritaire et que la contribution au profil reconstruit des émetteurs à courte durée de vie est faible.

Nous avons également étudié les effets qui affectent le biais de mesure. En particulier, nous avons mis en évidence un effet de l'acceptance différent dans la partie droite et dans la partie gauche du détecteur. Nous avons également remarqué, que si la valeur de ce biais est relativement homogène temporellement et spatialement pour l'oxygène-15 et le carbone-11, ce n'est pas le cas pour l'azote-12.

Comme le système DAQ qui a été utilisé pour l'expérience était limité par le temps mort provenant du transfert de données via le fond de panier VME, nous avons cherché à évaluer par simulation les performances du système DPGA pour les futures expérimentations sur la ligne 230 MeV (PROTEUS® ONE) avec un système µTCA stabilisé à un taux d'acquisition de 10 kHz.

Dans ces conditions de mesure simple identiques à celles de Medicyc, la simulation nous a permis de montrer que dans la gamme d'énergie du PROTEUS® ONE il était possible d'obtenir une mesure de biais inférieure à 2 mm au bout d'une dizaine de secondes d'acquisition sur une partie du champ de vue du DPGA. Cependant, compte tenu des comparaisons entre le modèle BIC et les données expérimentales, il est probable que les valeurs de biais obtenues par simulation soient surestimées et, par extension, que le temps nécessaire pour obtenir un décalage mesuré avec un biais inférieur à 2 mm le soit probablement également.

En étudiant le profil d'activité β^+reconstruit, nous avons observé que la mesure devient possible dès qu'il y a suffisamment d'oxygène-15. En effet, même si l'azote-12 est l'élément majoritaire, nous avons pu observer que le profil reconstruit évoluait significativement au fur et à mesure que l'oxygène-15 et, dans une moindre mesure le carbone-10 et 11, prenaient de l'importance.

Le profil de l'azote-12 ne semble pas suffisamment résolu pour obtenir un contrôle du parcours des protons avec des incertitudes inférieures à ±2 mm. Cependant, dans un contexte clinique, les changements anatomiques de quelques millimètres peuvent être rapidement détectés grâce à sa forte activité β^+dans les premiers instants du traitement. De plus, la simulation de la distribution des vertex montre d'importants écarts par rapport aux données, et on peut s'attendre à ce que l'incertitude de la mesure du parcours des protons prédite par la simulation soit plus élevée que dans la réalité.

D'une manière plus générale, dans un contexte clinique avec des patients, on s'attend à ce que l'incertitude de la mesure du parcours des protons soit moins élevée puisque la proportion d'oxygène dans le corps humain est nettement plus importante que dans le PMMA. Par ailleurs, une détermination plus rapide de la position du pic de Bragg est également attendue puisque la production de carbone-11 sera alors nettement moins importante.

Bien que ces résultats doivent être confirmés expérimentalement, la simulation tend à montrer que, dans des conditions de mesure simples, la méthode de l'approche minimale présente des performances intéressantes pour déterminer en temps réel le parcours des protons pour l'ensemble des énergies utilisées en protonthérapie.

Au final, ce travail de thèse a permis de pouvoir mieux appréhender l'activité β^+radio-induite et les effets expérimentaux. Ce travail aura également permis de développer une application de simulation suffisamment fiable pour envisager de comparer en temps réel les résultats de la simulation avec les mesures expérimentales.

Dans la continuité de ce travail et pour évaluer pleinement la méthode, il serait intéressant de pouvoir complexifier les conditions de mesures en irradiant une cible avec un SOPB (ou un PBS). En effet, comme actuellement l'irradiation d'une tumeur avec un SOBP commence par la tranche de plus haute énergie, pour aller ensuite vers les énergies les plus faibles, nous pouvons légitiment nous demander si la mesure de l'activité β^+ engendrée par un faisceau de basse énergie sera « perturbée » par l'activité résiduelle provenant des irradiations précédentes de la cible.

Enfin à plus long terme, des études sur des cibles inhomogènes et plus généralement des fantômes anthropomorphiques devront être envisagées.

Résumé : L'utilisation de faisceaux d'ions (protons ou ions légers) permet d'obtenir, lors du traitement, un dépôt d'énergie localisé en fin de parcours dans une zone réduite de l'espace. Les cibles privilégiées pour cette thérapie sont les tumeurs « radiorésistantes » ou les traitements nécessitant une balistique très précise, du fait de la présence d'organes à risques à proximité de la tumeur. Cependant, comme la détermination du parcours des ions et donc de la dose délivrée est dépendante de grandeurs qui restent difficiles à mesurer précisément, d'importantes marges de sécurité doivent être prises lors de la conception du plan de traitement. En conséquence, il est nécessaire de mettre en place un système performant de contrôle balistique afin de garantir la qualité du traitement. Une des possibilités pour le contrôle balistique repose sur la mesure en temps réel de la distribution spatiale des radionucléides émetteurs de positons produits par réaction de fragmentation entre le projectile et la cible et donc sur la détection en coïncidence de deux photons. Pour cela, un premier prototype appelé Détecteur Pixélisé de Grande Acceptance (DPGA) a été conçu puis construit au sein du laboratoire de Physique de Clermont. Dans un premier temps, ce travail a permis de comparer les prédictions de deux modèles hadroniques implémentés dans Geant4 aux mesures expérimentales effectuées par une autre équipe (Dendooven et al.) à 55 MeV. Ensuite, nous nous sommes attachés à caractériser les performances du DPGA et à déterminer son potentiel lors de son utilisation en faisceau clinique. Pour cela nous avons développé une simulation Monte-Carlo dédiée permettant de comprendre la physique associée, le détecteur et les expériences effectuées sur faisceau de protons 65 MeV à l'Institut méditerranéen de Protonthérapie (IMPT) de Nice. Enfin, comme le DPGA sera à terme couplé avec un système d'acquisition à grande bande passante (µTCA) autorisant l'envoi et le traitement des données mesurées en temps réel, nous avons fait une étude des performances attendues sur la ligne PROTEUS ONE de l'IMPT à 120 et 230 MeV.
Mots clés : Hadronthérapie, contrôle balistique, vérification du parcours des ions, activité β^+, TEP, simulation Monte-Carlo, Geant4.

Abstract : The use of ion beams (protons or light ions) makes it possible to obtain, during treatment, a localised energy deposit at the end of the treatment in a small area of space. The preferred targets for this therapy are "radioresistant" tumours or treatments requiring very precise ballistics, due to the presence of high-risk organs close to the tumour. However, as the determination of the ion path and thus the delivered dose is dependent on quantities that are difficult to measure precisely, large safety margins must be taken into account when designing the treatment plan. Consequently, it is necessary to set up an efficient ballistic control system in order to guarantee the quality of the treatment. One of the possibilities for ballistic control is based on the real-time measurement of the spatial distribution of positron-emitting radionuclides produced by the fragmentation reaction between the projectile and the target and thus on the coincident detection of two photons. For this purpose, a first prototype called Large Area Pixelized Detector (LAPD) was designed and built at the Clermont Physics Laboratory. Initially, this work allowed to compare the predictions of two hadronic models implemented in Geant4 with experimental measurements performed Dendooven et al. at 55 MeV. We then focused on characterizing the performance of the LAPD and determining its potential when used in a clinical beam. For this purpose, we developed a Monte-Carlo simulation dedicated to understand the associated physics, the detector and the experiments carried out on 65 MeV proton beam at the Institut Mediterranéen de Protonthérapie (IMPT) in Nice. Finally, as the LPAD will eventually be coupled with a high-bandwidth acquisition system (µTCA) allowing the sending and processing of the measured data in real time, we have made a study of the performances expected on the PROTEUS ONE line of the IMPT at 120 and 230 MeV.
Keywords : Hadrontherapy, ballistic control, ion range verification, β^+activity, PET, Monte-Carlo simulation, Geant4 toolkit.