

ملخص

السرطان مرض خطير، وفي كثير من الحالات، يكون مميتاً. من أجل تدمير الأورام السرطانية، تم تطوير طرق العلاج باستخدام أشعة مؤينة على نطاق واسع في السنوات الأخيرة بسبب التطور التكنولوجي الكبير لمسرعات الجسيمات الخطية. وبالتالي، نحتاج إلى استخدام مقاييس الجرعات الدقيقة والموثوقة للتحكم في الجرعات المخصصة للمرضى وتقييمها.

لهذه الغاية، استخدمنا طريقة الرنين المغناطيسي الإلكتروني لدراسة وتحليل خصائص قياس الجرعات لبعض المواد المشعة بأنواع مختلفة من الجسيمات ومستويات الطاقة، بهدف استخدامها كمقاييس جرعات في العلاج الإشعاعي. من بين المواد الرئيسية التي تمت دراستها هي الجلوكوز والألانين وفورمات الليثيوم مونوهيدرات.

تمت دراسة تأثير الزمن على الجلوكوز المشع خلال اثني عشر شهراً من التخزين. بالنظر إلى السلوك الملاحظ في طيفه التجريبي، فقد تم استنتاج من دراسة تفكك طيفية أن ثلاث مساهمات تشرح بوضوح التطور الزمني للطيف. خلال الشهرين الأولين من التخزين، تزداد واحدة وتنخفض أخرى بنفس السعة، بحيث يلغي التأثيران بعضهما البعض، بينما تظل الثالثة مستقرة تقريباً. يظهر تشعب مادتي الجلوكوز والألانين بالبروتونات والنيوترونات أن الأطياف التي تم الحصول عليها لها نفس الشكل مقارنة بالأشعة السينية والإلكترونات. تعطي النيوترونات منحى المعايرة الأكثر حساسية لجميع الجسيمات التي تم تحليلها.

مادة واعدة أخرى هي مونوهيدرات فورمات الليثيوم، والتي لها خصائص قياس جرعات مثالية مقارنة بالمواد غير العضوية الأخرى. تم الحصول على علاقة خطية مثالية بين الجرعة الممتصة والإشارة في النطاق المدروس مع جرعة يمكن اكتشافها بحد أدنى 0.5 جراي.

تشير الدراسة الزمنية لفورمات الليثيوم مونوهيدرات إلى استقرار جيد للشوارد الحرة المنتجة في هذه المادة. يوضح تفكك إشارة أحادي الهيدرات فورمات الليثيوم أن الخط الواسع المرصود يتكون من ثلاث مساهمات، كل منها يتطور خطي من ناحية جرعة التشعيع، وكذلك درجة مقبولة من الثبات خلال فترة التخزين، تأكيداً لاستقرار جميع الجنور الحرة المنتجة في فورمات الليثيوم مونوهيدرات.

Résumé

Le cancer est une maladie grave qui, dans de nombreux cas, est mortelle. Afin de détruire les tumeurs cancéreuses, des méthodes de thérapie utilisant des rayonnements ionisants ont été largement développées ces dernières années en raison de la grande évolution technologique des accélérateurs linéaires de particules. Par conséquent, il est nécessaire d'utiliser des dosimètres précis et fiables pour le contrôle et l'évaluation des doses attribuées aux patients. Dans ce but, nous avons utilisé la résonance paramagnétique électronique « RPE » pour étudier et analyser les propriétés dosimétriques de quelques matériaux irradiés avec différents types de particules à différents niveaux d'énergie, en vue de les utiliser comme dosimètres en radiothérapie et hadronthérapie. Parmi les principaux matériaux étudiés, notons le Glucose, l'Alanine et le formiate de lithium monohydrate « LFM ».

L'effet de vieillissement sur le glucose irradié pendant la période de stockage a été étudié d'une manière approfondie durant douze mois de stockage. Compte tenu du comportement observé sur son spectre expérimental, il a été conclu d'après une étude de déconvolution spectrale que trois contributions Gaussiennes expliquent clairement l'évolution temporelle du spectre. Pendant les deux premiers mois de stockage, une contribution augmente et une autre diminue avec la même amplitude, de sorte que les deux effets s'annulent, tandis qu'une troisième contribution reste quasiment stable. L'irradiation des deux substances glucose et alanine aux protons et aux neutrons montre que les spectres obtenus ont la même forme comparée avec les rayons X et les électrons. Les neutrons donnent une courbe d'étalonnage la plus sensible de toutes les particules analysées. LFM est un autre matériau prometteur qui présente des caractéristiques dosimétriques intéressantes par rapport à d'autres matériaux inorganiques. Une relation parfaitement linéaire entre la dose absorbée et le signal RPE du LFM a été obtenue dans la gamme étudiée avec une dose minimale détectable de l'ordre de 0.5 Gy. La dépendance temporelle du LFM indique une bonne stabilité des radicaux libres produits dans ce matériau. La déconvolution du signal RPE du LFM montre que la large ligne observée est constituée de trois contributions Gaussiennes, chacune a une évolution linéaire en fonction de la dose d'irradiation, ainsi qu'un degré de stabilité acceptable pendant la période de stockage, confirmant la stabilité de tous les radicaux libres produits dans le LFM.

Ayoub Belahmar

Etude expérimentale par Résonance Paramagnétique Electronique et déconvolution des spectres du glucose et du formiate de lithium monohydrate pour des applications dosimétriques dans les domaines de radiothérapie et hadronthérapie

2020, Physique et Sciences de l'Ingénieur



Université Hassan 1^{er}
Centre d'Études Doctorales



Faculté des Sciences et Techniques
Settat

THÈSE DE DOCTORAT

Pour l'obtention de grade de Docteur en Sciences et Techniques

Formation Doctorale : Physique et Sciences de l'Ingénieur

Spécialité : Physique Médical

Sous le thème

Etude expérimentale par Résonance Paramagnétique Electronique et déconvolution des spectres du glucose et du formiate de lithium monohydrate pour des applications dosimétriques dans les domaines de radiothérapie et hadronthérapie

Présentée par :

Ayoub BELAHMAR

Soutenue le : 24/10/2020

A la Faculté des Sciences et Techniques de Settat devant le jury composé de :

Pr. Ahmed FAHLI	PES	Université Hassan 1er	Président
Pr. Hamid NEBDI	PH	FS El-Jadida	Rapporteur
Pr. Yahya TAYALATI	PES	FS Rabat	Rapporteur
Pr. Abdelkader BOULEZHAR	PES	FS Ain Chock Casablanca	Examineur
Pr. Mustapha BOUGTEB	PES	FST Settat	Co-Directeur de thèse
Pr. Mohammed MIKOU	PES	FST Settat	Directeur de thèse



THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ HASSAN 1^{ER}

Physique et Science de l'Ingénieur

Discipline : **PHYSIQUE MEDICALE**

Présenté et soutenu par

BELAHMAR Ayoub

Le **24 /10 /2020**

Etude expérimentale par Résonance Paramagnétique Electronique
et déconvolution des spectres du glucose et du formiate de lithium
monohydrate pour des applications dosimétriques dans les
domaines de radiothérapie et hadronthérapie

Directeur de thèse : **MIKOU Mohammed**

Soutenu devant la commission d'examen :

M. Ahmed FAHLI	Vice-président de l'UH1	Président
M. Hamid NEBDI	Professeur à la FS, El Jadida	Rapporteur
M. Yahya TAYALATI	Professeur à la FS, Rabat	Rapporteur
M. Abdelkader BOULEZHAR	Professeur à la FS Ain Chock	Examineur
M. Mustapha BOUGTEB	Professeur à la FST, Settati	Co- Directeur de thèse
M. Mohammed MIKOU	Professeur à la FST, Settati	Directeur de thèse

Thèse préparée au laboratoire Analyse des Systèmes et Traitement de l'Information (ASTI) à
l'Université Hassan 1^{er}, Faculté des Sciences et Techniques de Settati

*A mes parents
pour leur amour et leurs sacrifices.*

*A mon frère,
ma sœur,
et mes amis
pour leur amour et leurs soutiens.*

A toute ma famille...

Remerciements

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été réalisés au sein du laboratoire de recherche Analyse des Systèmes et Traitement de l'Information (ASTI) à la Faculté des Sciences et Techniques de Settat dirigé par Mr le Professeur Mohammed MIKOU. Ce n'est qu'à la rédaction de ces dernières lignes que l'on réalise véritablement qu'une page se tourne ou plutôt qu'un livre à rebondissements se referme. Cette expérience enrichissante, aussi bien sur le plan scientifique qu'humain finalement, n'aurait pas été aussi constructive et épanouissante, sans les nombreuses personnes – qui m'ont aidé, guidé ou encore soutenu – durant ce voyage scientifique.

La présente étude n'aurait pas été possible sans le bienveillant soutien de certaines personnes. Et je ne suis pas non plus capable de dire dans les mots qui conviennent, le rôle qu'elles ont pu jouer à mes côtés pour en arriver là. Cependant, je voudrais les prier d'accueillir ici tous mes sentiments de gratitude qui viennent du fond de mon cœur, en acceptant mes remerciements.

Mes premières pensées reviennent tout d'abord à Allah, le Tout Puissant, de m'avoir donné la santé, la force et le courage nécessaires pour aboutir à ce travail.

J'adresse mes remerciements dans un premier temps à mon directeur de thèse Mr le Professeur Mohammed MIKOU. Merci d'avoir fait confiance en mon profil, ma personne et mes compétences tout en m'intégrant au sein de votre laboratoire. Merci pour m'avoir apporté sa confiance ainsi que pour le temps qu'il a consacré à la relecture de mes articles et mon manuscrit de thèse. Votre présence et vos conseils m'ont permis de surmonter ces obstacles et prendre goût à la recherche scientifique. Je tiens à remercier également mon Co-directeur de thèse Mr le Professeur Mustapha BOUGTEB pour son aide et pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail tout au long de la thèse.

J'adresse aussi mes sincères remerciements à Monsieur Mohamed EL GHALMI, mon collègue, pour m'avoir aidé dans la partie des irradiations des différents échantillons au centre d'oncologie al Kindy-Casablanca. Mes remerciements vont également à Monsieur Redouane El BAYDAOUI pour les irradiations qui l'a faites au Centre Hospitalier Hassan II de Fès.

Merci également à Madame la professeure Cornelia Hoehr directrice adjointe du laboratoire Life Science pour les irradiations qu'elle a faites par le cyclotron TRIUMF installé au British Columbia Cancer Agency et le département d'ophtalmologie de l'Université de Colombie-Britannique (Vancouver, Canada).

J'adresse aussi mes sincères remerciements à tous les membres de notre laboratoire ASTI pour leur sympathie et leurs encouragements.

Je remercie les membres de jury d'avoir bien voulu prendre connaissance de ce travail. Merci à mes rapporteurs de thèse pour avoir eu la patience de lire ce manuscrit.

At last but not least, je remercie ma famille qui m'a permis de garder un équilibre indispensable à la bonne conduite de cette aventure. Merci à ma mère et mon père qui m'ont toujours soutenu et ceci d'une manière inconditionnelle. Merci à mon frère et à ma sœur qui ont toujours cru en moi.

Pour conclure, je garde une place toute particulière à mes chers et aimables amis, pour leurs conseils et leur soutien tout au long de cette thèse. Pour leurs amours sans limites, leurs encouragements et leur présence.

Thanks a lot, Merci beaucoup, Muchas Gracias à tous ceux qui ont contribué d'une manière ou d'une autre au bon déroulement de cette aventure.

A tous, merci infiniment.

Ayoub BELAHMAR

Résumé

Le cancer est une maladie grave qui, dans de nombreux cas, est mortelle. Afin de détruire les tumeurs cancéreuses, des méthodes de thérapie utilisant des rayonnements ionisants ont été largement développées ces dernières années en raison de la grande évolution technologique des accélérateurs linéaires de particules. Par conséquent, il est nécessaire d'utiliser des dosimètres précis et fiables pour le contrôle et l'évaluation des doses attribuées aux patients. Dans ce but, nous avons utilisé la résonance paramagnétique électronique « RPE » pour étudier et analyser les propriétés dosimétriques de quelques matériaux irradiés avec différents types de particules à différents niveaux d'énergie, en vue de les utiliser comme dosimètres en radiothérapie et hadronthérapie. Parmi les principaux matériaux étudiés, notons le Glucose, l'Alanine et le formiate de lithium monohydrate « LFM ».

L'effet de vieillissement sur le glucose irradié pendant la période de stockage a été étudié d'une manière approfondie durant douze mois de stockage. Compte tenu du comportement observé sur son spectre expérimental, il a été conclu d'après une étude de déconvolution spectrale que trois contributions Gaussiennes expliquent clairement l'évolution temporelle du spectre. Pendant les deux premiers mois de stockage, une contribution augmente et une autre diminue avec la même amplitude, de sorte que les deux effets s'annulent, tandis qu'une troisième contribution reste quasiment stable. L'irradiation des deux substances glucose et alanine aux protons et aux neutrons montre que les spectres obtenus ont la même forme comparée avec les rayons X et les électrons. Les neutrons donnent une courbe d'étalonnage la plus sensible de toutes les particules analysées. LFM est un autre matériau prometteur qui présente des caractéristiques dosimétriques intéressantes par rapport à d'autres matériaux inorganiques. Une relation parfaitement linéaire entre la dose absorbée et le signal RPE du LFM a été obtenue dans la gamme étudiée avec une dose minimale détectable de l'ordre de 0.5 Gy. La dépendance temporelle du LFM indique une bonne stabilité des radicaux libres produits dans ce matériau. La déconvolution du signal RPE du LFM montre que la large ligne observée est constituée de trois contributions Gaussiennes, chacune a une évolution linéaire en fonction de la dose d'irradiation, ainsi qu'un degré de stabilité acceptable pendant la période de stockage, confirmant la stabilité de tous les radicaux libres produits dans le LFM.

Mots-clés : Dosimétrie ; Radiothérapie ; Hadronthérapie ; Glucose ; LFM ; RPE ; Déconvolution

Abstract

Cancer is a serious disease which, in many cases, is lethal. In order to destroy cancerous tumors, therapy methods using ionizing radiation have been widely developed in recent years due to the great technological development of linear accelerators. Consequently, there is a need to use accurate and reliable dosimeters for the control and evaluation of doses attributed to patients. For this purpose, we use the Electron Paramagnetic Resonance (EPR) to study the dosimetric properties of some materials irradiated with different types of particles and energy levels, in order to use them as dosimeters in radiotherapy and hadrontherapy. The main materials studied include Glucose, Alanine and Lithium formate monohydrate (LFM).

The fading effect on irradiated glucose during the storage period of twelve months was studied. Given the behavior observed on its experimental spectrum, it was concluded from a spectral deconvolution study that three Gaussian contributions clearly explain the temporal evolution of the spectrum. During the first two months, one contribution increases while another decreases with the same amount, so that the two effects cancel each other, the third contribution remains almost stable. The irradiation of the two substances glucose and alanine with protons and neutrons shows that the spectra obtained have the same shape compared with X-rays and electrons. Neutrons give the more sensitive calibration curve of all particles analyzed. LFM is another promising material with some interesting dosimetric characteristics compared to other inorganic materials. A perfectly linear relationship between the absorbed dose and the EPR signal of the LFM was obtained in the range studied with a minimum detectable dose of the order of 0.5 Gy. The time dependence of the LFM indicates good stability of the free radicals produced in this material. The deconvolution of the LFM EPR signal shows that the broad line observed in this spectrum consists of three Gaussian contributions, each with a linear evolution as a function of the irradiation dose, as well as an acceptable degree of stability during the storage period, confirming the stability of all the free radicals produced in the LFM.

Key-words: Dosimetry; Radiotherapy; Hadrontherapy; Glucose; LFM; EPR; Deconvolution.

ملخص

السرطان مرض خطير، وفي كثير من الحالات، يكون مميتاً. من أجل تدمير الأورام السرطانية، تم تطوير طرق العلاج باستخدام أشعة مؤينة على نطاق واسع في السنوات الأخيرة بسبب التطور التكنولوجي الكبير لمسرات الجسيمات الخطية. وبالتالي، نحتاج إلى استخدام مقاييس الجرعات الدقيقة والموثوقة للتحكم في الجرعات المخصصة للمرضى وتقييمها.

لهذه الغاية، استخدمنا طريقة الرنين المغنطيسي الإلكتروني لدراسة وتحليل خصائص قياس الجرعات لبعض المواد المشعة بأنواع مختلفة من الجسيمات ومستويات الطاقة، بهدف استخدامها كمقياس جرعات في العلاج الإشعاعي. من بين المواد الرئيسية التي تمت دراستها هي الجلوكوز والألانين وفورمات الليثيوم مونوهيدرات .

تمت دراسة تأثير الزمن على الجلوكوز المشع خلال اثني عشر شهراً من التخزين. بالنظر إلى السلوك الملاحظ في طيفه التجريبي، فقد تم استنتاج من دراسة تفكك طيفية أن ثلاث مساهمات تشرح بوضوح التطور الزمني اللطيف. خلال الشهرين الأولين من التخزين، تزداد واحدة وتنخفض أخرى بنفس السعة، بحيث يلغي التأثيران بعضهما البعض، بينما تظل الثالثة مستقرة تقريباً. يظهر تشعب مادتي الجلوكوز والألانين بالبروتونات والنيوترونات التي تم الحصول عليها لها نفس الشكل مقارنة بالأشعة السينية والإلكترونات. تعطي النيوترونات منحني المعايرة الأكثر حساسية لجميع الجسيمات التي تم تحليلها.

مادة واحدة أخرى هي مونوهيدرات فورمات الليثيوم، والتي لها خصائص قياس جرعات مثالية مقارنة بالمواد غير العضوية الأخرى. تم الحصول على علاقة خطية مثالية بين الجرعة الممتصة والإشارة في النطاق المدروس مع جرعة يمكن اكتشافها بحد أدنى 0.5 جراي.

تشير الدراسة الزمنية لفورمات الليثيوم مونوهيدرات إلى استقرار جيد للشوارد الحرة المنتجة في هذه المادة. يوضح تفكك إشارة أحادي الهيدرات فورمات الليثيوم أن الخط الواسع المرصود يتكون من ثلاث مساهمات، كل منها بتطور خطي من ناحية جرعة التشعيع، وكذلك درجة مقبولة من الثبات خلال فترة التخزين، تأكيداً لاستقرار جميع الجذور الحرة المنتجة في فورمات الليثيوم مونوهيدرات.

الكلمات الرئيسية

قياس الجرعات، العلاج الإشعاعي، الأشعة السينية، البروتونات والنيوترونات، الجلوكوز، مونوهيدرات فورمات الليثيوم، التفكك الطيفي.

Table des Matières

Remerciements	i
Résumé	iii
Abstract	iv
ملخص.....	v
Table des Matières	vi
Liste des Abréviations.....	xii
Liste des Figures	xiii
Liste des Tableaux.....	xviii
Introduction Générale	1
Chapitre I : EFFET DES RAYONNEMENTS SUR LA MATIERE	5
Introduction	6
I. Interaction rayonnements-matière.....	6
A. Classification des rayonnements	6
1. Types de rayonnements	6
2. Structure de l'atome.....	7
B. Interaction particules-matière	9
1. Interactions des électrons.....	9
2. Interactions des photons	10
3. Interactions des neutrons	13
4. Propriétés des protons.....	14
II. Effets des rayonnements sur les tissus biologiques.....	16
A. Rappels sur la structure des cellules	16
B. L'effet biologique des rayonnements	17
1. Rappel des diverses phases.....	17
2. Les effets directs	18
3. Les effets indirects.....	18
C. Lésions cellulaires radio-induites	19
1. Lésions de l'ADN.....	19
2. Lésions de la membrane cellulaire et du cytoplasme	19
D. Les principaux mécanismes de réparation.....	20
E. Dépôt d'énergie pour la destruction cellulaire	21
1. Types d'effets des rayonnements sur la santé	21

2. Effets tissulaires des rayonnements	21
Conclusion	21
Chapitre II : TECHNIQUES DE TRAITEMENT PAR RAYONNEMENTS	22
Introduction	23
I. Principe, description et fonctionnement des accélérateurs de particules	23
A. Les types d'accélérateurs	23
B. Les accélérateurs linéaires	23
1. Principe et composants du Linac	23
2. Composition d'un Linac	24
C. Les accélérateurs de particules lourdes	26
II. Les différentes techniques de traitements par radiothérapie	27
A. Techniques de radiothérapie externe	28
1. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité	28
2. La radiothérapie guidée par l'image	29
3. L'arthérapie volumique modulée	29
4. La tomothérapie	30
5. La radiothérapie stéréotaxique	30
6. L'Hadronthérapie	31
B. La radiochirurgie	32
C. La curiethérapie	33
Conclusion	34
Chapitre III : DOSIMETRIE EN RADIOTHERAPIE : PRINCIPE ET TECHNIQUES	35
Introduction	36
I. Notions de la dosimétrie	36
A. Introduction à la dosimétrie	36
1. Fluence et fluence énergétique	37
2. La dose et le débit de dose absorbée	37
3. Kerma	38
4. Dose équivalente et dose efficace	38
B. Paramètres de la caractérisation dosimétrique	39
1. Rendement de dose en profondeur	39
2. Profil de dose absorbée	40
C. Caractérisation d'un dosimètre	41
II. La dosimétrie in vivo	42
A. Définition et objectifs	42

B.	Procédure de mesure.....	42
1.	Mesure de la dose à l'entrée	42
2.	Mesure de la dose en sortie.....	42
C.	Etat de l'art des détecteurs pour la dosimétrie in vivo	43
1.	Chambre d'ionisation	43
2.	Les diodes	44
3.	Films radiologiques	44
4.	Films radiochromiques	44
5.	Dosimètres Thermoluminescents	45
6.	Détecteurs à luminescence stimulée optiquement	45
7.	Transistor à effet de champ à structure métal-oxyde-semiconducteur	46
D.	Comparaison des différents systèmes dosimétriques	46
III.	Généralités sur la dosimétrie par Résonance Paramagnétique Electronique	47
A.	Introduction	47
B.	La résonance paramagnétique électronique.....	48
1.	Comportement des matériaux dans un champ magnétique	48
2.	Principe de le RPE.....	48
3.	Domaines d'utilisation de la RPE	49
C.	Généralités sur la forme du spectre RPE	50
1.	Amplitude du signal RPE	50
2.	Position et largeur de la raie	50
	Conclusion	51
	Chapitre IV : ETUDE EXPERIMENTALE : IRRADIATIONS ET MESURES.....	52
	Introduction	53
I.	Dispositifs d'irradiation et d'analyses.....	53
A.	Préparation des échantillons	53
B.	Dispositifs d'irradiation.....	54
1.	Irradiation avec les photons et les électrons	54
2.	Irradiations aux protons et aux neutrons.....	55
II.	DISPOSITIF D'ANALYSE : SPECTROMETRE RPE	57
A.	Composants d'un spectromètre RPE	57
B.	Spectromètre RPE MS-400	57
1.	Procédure de mesure par le spectromètre MS-400.....	57
2.	Support de tube.....	58
3.	Positionnement de l'échantillon dans la cavité.....	59

4.	Utilisation d'un étalon DPPH	59
C.	Interface de MS-400	60
D.	Déroulement d'une mesure RPE	61
E.	Protocole de la mesure par RPE :	62
III.	Méthodes de traitement des spectres RPE.....	62
A.	Méthode pic-à-pic.....	62
B.	Méthode de double intégration	63
C.	Déconvolution spectrale	64
1.	Méthode de déconvolution	64
2.	Algorithme de Levenberg-Marquardt M-L	64
IV.	Paramètres influençant les mesures RPE	66
A.	Les différentes sources d'incertitudes	66
B.	Influence des paramètres d'acquisition du spectromètre.....	66
1.	Puissance d'excitation	66
2.	Modulation d'amplitude du champ.....	66
C.	Paramètres liés à l'échantillon.....	67
1.	Position axiale de l'échantillon.....	67
2.	Influence de la masse de l'échantillon.....	67
D.	Paramètres physiques environnementaux.....	67
E.	Traitement des incertitudes de mesure	67
V.	Matériaux étudiés par RPE.....	68
	Conclusion	70
Chapitre V : ANALYSE DES PROPRIETES DOSIMETRIQUES DES MATERIAUX ORGANIQUES		71
	Introduction	72
I.	Système Glucose/RPE	72
A.	Spectres RPE en fonction du champ magnétique.....	73
B.	Effet de la puissance d'excitation et de la modulation d'amplitude.....	74
C.	Effet de stockage sur la forme et l'intensité du spectre de glucose.....	75
1.	Etude préliminaire	75
2.	Evolution de la forme du spectre RPE.....	76
3.	Etude de HPP1 et HPP2.....	77
D.	Etude de la réponse dosimétrique du glucose.....	78
E.	Effet de l'énergie d'irradiation	81
II.	Irradiation Protons/Neutrons	82

A.	Système Glucose/RPE	82
1.	Spectres RPE	82
2.	Courbes d'étalonnage	83
B.	Système Alanine/RPE.....	84
1.	Spectres RPE	84
2.	Courbes dosimétriques	85
	Conclusion	86
Chapitre VI : CARACTERISATION PAR RPE DES PROPRIETES DOSIMETRIQUES DU FORMIATE DE LITHIUM MONOHYDRATE		87
	Introduction	88
I.	Formiate d'ammonium	88
II.	Formiate de magnésium dihydraté	89
III.	Formiate de lithium monohydrate	91
A.	Choix du système LFM-RPE.....	91
B.	Evaluation de la dose déposée en profondeur	91
1.	Cas d'un fantôme d'eau	92
2.	Cas des photons	92
3.	Cas des électrons	93
C.	Influence des paramètres dosimétriques sur la réponse du LFM	94
1.	Puissance d'excitation	94
2.	Modulation d'amplitude du champ magnétique appliqué	95
3.	Poids de l'échantillon	96
D.	Etude de l'évolution du signal RPE de LFM en fonction de la dose.....	97
1.	Spectres du LFM	97
2.	Courbes dosimétriques	98
3.	La dose minimale détectable	100
4.	Dépendance énergétique.....	101
E.	Impact de la durée de stockage sur le spectre de LFM	102
1.	Evolution de la forme du spectre	102
2.	Evolution de l'intensité du spectre RPE en fonction du temps de stockage.....	103
IV.	Analyse comparative entre le système dosimétrique LFM/RPE et Alanine/RPE.....	104
A.	Spectres RPE	104
B.	Courbes de dosimétrie	105
	Conclusion :	106

Chapitre VII : TRAITEMENT ANALYTIQUE PAR METHODE DE DECONVOLUTION DES SPECTRES OBTENUS SUR LE GLUCOSE ET LE LFM	108
Introduction	109
I. Procédure de déconvolution.....	109
II. Déconvolution du glucose.....	110
A. Critères de choix de la meilleure combinaison.....	110
B. Déroulement de la déconvolution du glucose.....	111
C. Choix de la fonction Gaussienne	111
D. Comparaison des différentes combinaisons Gaussiennes	112
1. Spectres en fonction du champ magnétique	112
2. Evolution des différentes contributions en fonction de la dose.....	114
3. Evolution temporelle des différentes contributions.....	116
4. Discussion.....	118
5. Résultats de la combinaison 3-G	119
III. Déconvolution du LFM.....	121
A. Critères de choix de la combinaison.....	121
B. Déroulement de la déconvolution de LFM.....	122
C. Les combinaisons choisis	123
D. Etude des différentes contributions en fonction de la dose	124
E. Etude temporelle des différentes contributions	126
F. LFM pour la combinaison 3-G.....	127
Conclusion	129
Conclusion générale et perspectives	130
Références	132
Liste des Publications.....	138

Liste des Abréviations

- ADN : Acide désoxyribonucléique
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DIV : Dosimétrie in vivo
DMT : Dose minimale détectable
DPPH : 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl
DSP : Distance Source Peau
HDR : High Dose Rate (haut débit de dose).
HPP : Hauteur pic-à-pic
ICRU : International Commission on Radiation Unit (Commission internationale des unités et mesures radiologiques)
IGRT : Image guided radiation therapy (radiothérapie guidée par l'image)
RCMI : Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
KERMA : Kinetic Energy Released per unit Mass in the medium (Energie Cinétique Déposée par unité de Masse)
LFM : Lithium formiate monohydrate.
LINAC : Linear Accelerator (accélérateur linéaire)
MeV : Mégaélectronvolt
MISI : Mathématiques, Informatique et Sciences de l'ingénieur
MgF : Magnesium formate dihydrate (Formiate de magnésium dihydraté)
MOSFET : Metal-Oxide Semiconductor Field Effect Transistor (Transistor à effet de champ à structure métal-oxyde-semiconducteur)
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORL : Oto-rhino-laryngologie
OSL : Optically Stimulated Luminescence (Luminescence stimulée optiquement)
PDD : Percentage Depth Dose (Rendement de dose en profondeur)
PMMA : Polymethyl methacrylate
RF : Radiofréquence
RPE : Résonance paramagnétique électronique
RSS : Residual Sum of Squares (Somme des carrés des résidus)
SOBP : Spread Out Bragg Peak (Pic de Bragg étalé)
VMAT : Volumetric Modulated Arc Therapy (Arcthérapie volumique modulée)
TEL : Transfert d'Energie Linéique
TLD : Dosimètre Thermoluminescent
u.a. : unité arbitraire.

Liste des Figures

Figure I.1. Structure de l'atome vue de l'intérieur.....	7
Figure I.2. Phénomène d'ionisation et phénomène d'excitation.....	9
Figure I.3. Phénomène de freinage.....	10
Figure I.4. Représentation schématique de l'effet photo-électrique.	11
Figure I.5. Représentation schématique de la diffusion Compton.	11
Figure I.6. Représentation schématique du phénomène de production de paires.	12
Figure I.7. Zones de prédominance de chaque type d'interaction en fonction de l'énergie. ...	12
Figure I.8. Collision élastique d'un neutron.....	14
Figure I.9. Collision inélastique d'un neutron : Le neutron est capturé, puis réémis par le noyau cible avec émission d'un photon gamma de faible énergie.....	14
Figure I.10. La distribution de la dose en profondeur (en %) pour un faisceau de protons de 235 MeV illustrant la région « plateau » et le pic de Bragg (a) ; Distribution de la dose en profondeur pour un faisceau de protons modulé (b).	15
Figure I.11. Apparence microscopique des cellules cancéreuses et formation de métastases par le biais des vaisseaux sanguins.....	17
Figure I.12. Illustration des effets direct et indirect des rayonnements sur les cellules.	18
Figure I.13. Illustration des cinq principaux types de lésions de l'ADN.	19
Figure I.14. Différents types d'effets biologiques possibles suite à l'induction de lésions nucléaires et l'intervention des mécanismes de réparation cellulaire (Asaithamby et al., 2011).	20
Figure II.1. Principe de production des électrons et des rayons X.....	24
Figure II.2. Schéma des composantes de la tête d'un accélérateur linéaire de radiothérapie en mode photons (A) et en mode électrons (B) (Khan, 2003; Péloquin, 2015).....	25
Figure II.3. Action d'un champ magnétique sur une particule chargée (gauche), schéma d'un synchrotron à protons (droite).	26
Figure II.4. Cyclotron à plusieurs secteurs.....	27
Figure II.5. Comparaison entre la radiothérapie conventionnelle et l'IMRT (Ismail, 2009)... ..	29
Figure II.6. Exemple d'un traitement d'un cancer du poumon par CyberKnife.	30
Figure II.7. Principe général d'une irradiation stéréotaxique.....	33
Figure III.1. Fluence radiative de faisceau.	37
Figure III.2. Schématisation du rendement de dose en profondeur.	39
Figure III.3. Les courbes de dose en profondeur pour différents types de rayonnements utilisés en radiothérapie en fonction de la profondeur de pénétration dans l'eau (Orecchia et al., 1998).	40
Figure III.4. Profil de dose d'un champ de photons de 6 MV et de dimensions 10×10 cm ² mesuré dans l'eau selon l'axe médian crossplane à une profondeur de 10 cm et à une distance source surface de l'eau de 90 cm.	41
Figure III.5. Principe de fonctionnement d'une chambre d'ionisation utilisée en radiothérapie.	43
Figure III.6. Exemple de chambre d'ionisation type PTW-Freiburg 31010	44
Figure III.7. Système de dosimétrie in-vivo implantable utilisant un MOSFET (Ismail, 2009).	46
Figure III.8. Organisation des niveaux d'énergie pour un spin électronique s=1/2 en présence d'un champ magnétique.	49
Figure III.9. Les deux types de relaxation.....	49

Figure III.10. Schéma d'un spectre RPE : amplitude A_{pp} et largeur ΔH_{pp} du spectre (Poole et al., 1984).	50
Figure IV.1. Echantillons en poudre placés dans des capsules pour l'irradiation (a) ; Echantillons insérés dans les tubes en quartz pour les mesures RPE (b).	53
Figure IV.2. Accélérateur linéaire du centre d'oncologie Al Kindy à Casablanca : Irradiation aux photons (à gauche), Irradiation aux électrons (à droite).	54
Figure IV.3. Dispositif et géométrie d'irradiation des matériaux organiques placés au point P correspondant à la profondeur de dépôt de dose maximale de RX-6MV d'un Clinac 2300DHX (Mikou et al., 2015).	55
Figure IV.4. Plan de l'installation TRIUMF (en haut), Appareil utilisé pour l'irradiation aux protons (à gauche), Roue de modulateur pour créer le SOBP et deux exemples de collimateurs spécifiques au patient (à droite).	56
Figure IV.5. Procédure d'obtention du faisceau de neutrons.	56
Figure IV.6. Disposition des tubes d'échantillons pour l'irradiation aux neutrons.	57
Figure IV.7. Représentation schématique et photo du spectromètre RPE MS-400, installé au Laboratoire MISI – FST – Settat.	58
Figure IV.8. Support des tubes utilisé pour fixer les tubes à l'intérieur de la cavité.	58
Figure IV.9. Le positionnement de l'échantillon à l'intérieur de la cavité résonante, fourni par le constructeur du spectromètre MS-400 (GmbH, 2012).	59
Figure IV.10. Représentation du tube contenant le DPPH ainsi que le spectre RPE correspondant.	60
Figure IV.11. L'interface du spectromètre MS-400, utilisé pour lancer les mesures RPE.	61
Figure IV.12. Processus de la dosimétrie RPE (Waldeland, 2011).	61
Figure IV.13. La méthode des trapèzes pour le calcul de l'aire sous le spectre RPE du glucose irradié.	63
Figure IV.14. Spectre RPE réel obtenu après intégration du spectre expérimental du glucose avec rectification de la ligne de base.	64
Figure V.1. Structure chimique du glucose avec les radicaux libres induits (Pauwels et al., 2006).	73
Figure V.2. Spectres RPE du glucose après irradiation aux rayons X 6 MV, enregistrés avec une modulation d'amplitude de 0,5 mT et une puissance micro-ondes de 1 mW.	73
Figure V.3. Hauteur pic-à-pic du glucose en fonction de la modulation d'amplitude pour les doses 3,5, 6 et 10 Gy.	74
Figure V.4. Dépendance de l'intensité du signal RPE du glucose en fonction de la puissance micro-ondes pour une dose de 10 Gy.	75
Figure V.5. Variation de l'intensité pic-à-pic du signal RPE du glucose en fonction de la durée de stockage pour les doses : 6, 10, 15 et 20 Gy.	76
Figure V.6. Variation de l'aire sous le spectre d'absorption du glucose en fonction de la durée de stockage pour les doses : 2, 10 et 20 Gy.	76
Figure V.7. Évolution temporelle de la forme du spectre RPE (dose : 20 Gy) pendant 12 mois de stockage.	77
Figure V.8. Les signaux HPP1 et HPP2 contribuent au spectre du glucose irradié par les RX (dose : 20 Gy).	77
Figure V.9. Evolution de l'intensité pic-à-pic des deux pics (HPP1 et HPP2) en fonction du temps pour les spectres RPE de 6 et 20 Gy.	78
Figure V.10. Réponse RPE du glucose en fonction de la dose obtenue 1 jour et 6 mois après irradiation au X-6, en utilisant la méthode pic-à-pic basée sur HPP1 (a) et sur HPP2 (b).	79
Figure V.11. Réponse RPE du glucose en fonction de la dose obtenue 1 jour et 6 mois après irradiation au X-6 en utilisant la technique de double intégration.	80

Figure V.12. Réponse dosimétrique du glucose mesurée au même intervalle de temps après irradiation par les photons X et les électrons en utilisant la méthode pic-à-pic (a) et la méthode de double intégration (b).	81
Figure V.13. Spectres RPE du glucose irradiés aux neutrons pour les doses 1, 1.5, 2 et 3 Gy.	82
Figure V.14. Spectres RPE du glucose mesurés au même intervalle de temps pour les différentes irradiations (dose : 20 Gy).....	83
Figure V.15. Réponse dosimétrique du glucose mesurée un mois après irradiation par les photons X-6 (X), les électrons E-6 (E), les protons (P) et les neutrons (N).....	83
Figure V.16. Spectres RPE de l'alanine irradiés aux neutrons pour les doses 1, 1.5, 2 et 3 Gy.	85
Figure V.17. Réponse dosimétrique de l'alanine mesurée après irradiation aux protons (P) et aux neutrons (N) en utilisant la méthode pic-à-pic	85
Figure VI.1. Spectre de formiate ammonium non irradié avec celui irradié par X-6 MV avec une dose de 20 Gy.	89
Figure VI.2. Spectres du formiate de magnésium non irradiés (a), comparaison d'un spectre non irradié du MgF avec celui du LFM (b).....	90
Figure VI.3. Spectre du MgF irradié par X-6 (dose de 10 Gy) avant et après soustraction du spectre non irradié.	90
Figure VI.4. Réponse dosimétrique du MgF mesurée 2 jours après irradiation aux RX 6MV dans la gamme de dose [1 - 20 Gy] par la méthode pic-à-pic.....	90
Figure VI.5. Variation de l'intensité pic-à-pic en fonction de la durée de stockage d'un échantillon de MgF irradié aux RX 6MV (dose : 10 Gy).	91
Figure VI.6. Comparaison des courbes de rendement en profondeur obtenues par la chambre d'ionisation pour les différentes irradiations : X-6, X-18, E-6 et E-18.....	92
Figure VI.7. Courbes du rendement en profondeur obtenues à l'aide de la chambre d'ionisation et les dosimètres du LFM pour l'irradiation : X-6 (Dose : 20 Gy).	93
Figure VI.8. Courbes du rendement en profondeur obtenues à l'aide de la chambre d'ionisation et les dosimètres du LFM pour l'irradiation : E-6 (Dose : 20 Gy).....	93
Figure VI.9. LFM irradié à une dose de 20 Gy : Spectres RPE pour différentes valeurs de la puissance d'excitation dans la gamme [0.1 – 10 mW].....	94
Figure VI.10. Variation de l'intensité pic-à-pic du signal RPE en fonction de la puissance d'excitation dans le cas d'un échantillon du LFM irradié à une dose de 6 Gy.	95
Figure VI.11. LFM irradié à une dose de 20 Gy : Spectres RPE obtenus pour différentes valeurs de la modulation d'amplitude [0.05 – 0.7 mT].	95
Figure VI.12. Variation de l'intensité PP en fonction de la modulation d'amplitude pour un échantillon de LFM irradié à 2 Gy.	96
Figure VI.13. Spectres RPE de l'échantillon du LFM (6 Gy) obtenus pour les différentes valeurs du poids [40 - 250 mg].	96
Figure VI.14. Amplitude du signal PP en fonction du poids pour une dose de 6 Gy.	97
Figure VI.15. Spectres RPE de LFM irradiés par X-6 MV aux différentes doses [0,4 - 2 Gy].	98
Figure VI.16. Réponse RPE du LFM en fonction de la dose absorbée mesurée 24 heures et 6 mois après l'irradiation au X-6 MV dans la gamme de dose [0,5 - 20 Gy] en utilisant : (a) : Méthode pic-à-pic ; (b) : Méthode de double intégration.	99
Figure VI.17. Réponse RPE du LFM irradié au X-6 MV en fonction de la dose absorbée dans la gamme [0.1 – 1 Gy].....	101
Figure VI.18. Réponse énergétique du LFM mesurée 24 heures après irradiation en utilisant la méthode de pic-à-pic (a) et la double intégration (b).	102

Figure VI.19. Spectres RPE du LFM obtenus pour les différentes irradiations (Photons : X-6 et X-18 MV ; Electron : E-6 et E-18 MeV) pour une dose de 20 Gy.	102
Figure VI.20. Evolution temporelle des spectres RPE de 20 Gy irradiés par X-6 MV sur une période de douze mois.	103
Figure VI.21. Dépendance temporelle des dosimètres du LFM irradiés par X-6 MV aux doses de 2, 10 et 20 Gy ; (a) évaluation de l'intensité du spectre RPE par la méthode pic-à-pic, (b) évaluation par la méthode de double intégration.	104
Figure VI.22. Comparaison des spectres RPE du LFM et d'alanine irradiés aux X-6 MV pour une dose de 20 Gy. (a) : spectres expérimentaux, (b) : spectres obtenus après intégration. ...	105
Figure VI.23. Courbes de dosimétrie obtenues pour le LFM et l'alanine irradiés au X-6 MV dans la gamme de dose de [0.5 - 20 Gy] ; (a) : méthode pic-à-pic, (b) : méthode de double intégration.	106
Figure VII.1. Déconvolution du spectre d'absorbance RPE du glucose en utilisant la forme Gaussienne avec 2 contributions (a), 3 contributions (b), 4 contributions (c) et 5 contributions (d).	113
Figure VII.2. Forme dérivée correspondante du signal RPE expérimental comparée au spectre G-Sum-D obtenu avec 2 lignes (a), 3 lignes (b), 4 lignes (c) et 5 lignes (d).	114
Figure VII.3. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 2-G en fonction de la dose absorbée.	115
Figure VII.4. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 3-G en fonction de la dose absorbée.	115
Figure VII.5. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 4-G en fonction de la dose absorbée.	115
Figure VII.6. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 5-G en fonction de la dose absorbée.	116
Figure VII.7. Evolution temporelle des contributions de 2-G pendant la période de stockage de six mois après l'irradiation en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy. ...	117
Figure VII.8. Evolution temporelle des contributions de 3-G pendant la période de stockage de six mois après l'irradiation en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy	117
Figure VII.9. Evolution temporelle des contributions de 4-G pendant la période de stockage de six mois après l'irradiation en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy ...	118
Figure VII.10. Evolution temporelle des contributions de 5-G pendant la période de stockage de six mois après l'irradiation en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy.	118
Figure VII.11. Comparaison de la réponse dosimétrique entre l'aire sous les spectres d'absorbance (Mesuré) et G-Somme.	119
Figure VII.12. Analyse comparative de l'évolution temporelle de l'aire sous les spectres d'absorbance (Mesuré) et (G-Somme).	120
Figure VII.13. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 3-G en fonction de la puissance d'excitation.	120
Figure VII.14. Evolution du spectre d'absorbance du glucose en fonction du temps de stockage, les flèches indiquent le sens de l'évolution du spectre.	121
Figure VII.15. Déconvolution du spectre d'absorbance RPE du LFM en trois contributions en utilisant la forme Gaussienne (a), Voigtienne (b) et Lorentzienne (c).	124
Figure VII.16. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 3-G en fonction de la dose absorbée.	125
Figure VII.17. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 3-V en fonction de la dose absorbée.	125
Figure VII.18. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 3-L en fonction de la dose absorbée.	126

Figure VII.19. Evolution temporelle des contributions de 3-G au cours de la période de stockage de six mois en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy. 127

Figure VII.20. Evolution temporelle des contributions de 3-V au cours de la période de stockage de six mois en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy. 127

Figure VII.21. Evolution temporelle des contributions de 3-L au cours de la période de stockage de six mois en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy. 127

Figure VII.22. Comparaison entre le spectre RPE expérimentale et le spectre de déconvolution obtenu après dérivation du signal constitué de trois contributions Gaussiennes pour une dose de 20 Gy. 128

Figure VII.23. Comparaison des réponses dosimétriques obtenues à partir des spectres d'absorbance (Mesuré) et des spectres de la combinaison 3-G (G-Somme). 128

Figure VII.24. Comparaison de l'évolution temporelle de l'aire sous le spectre d'absorbance et celle de l'aire mesurée sous la courbe G-Somme pour une période de stockage de six mois après l'irradiation. 129

Liste des Tableaux

Tableau I.1. Présentation des principaux types de rayonnement.	7
Tableau I.2. Classification des neutrons en fonction de leur énergie.	13
Tableau I.3. Principaux effets d'expositions aux rayonnements sur les parties du corps.	21
Tableau II.1. Caractéristiques de quelques sources utilisées en curiethérapie (Coulibaly and Geynet, 2001).	33
Tableau III.1. Avantages et limites des dosimètres les plus utilisés pour la dosimétrie.	46
Tableau V.1. La largeur de raie ΔH des pics HPP1 et HPP2 mesurée à partir des positions des deux pics en fonction du temps (Belahmar et al., 2018b).	78
Tableau V.2. Incertitudes calculées pour les échantillons du glucose irradiés par X-6 MV obtenues 24 heures après irradiation en utilisant les deux méthodes de traitement des spectres.	80
Tableau V.3. Les incertitudes calculées pour les différentes doses du glucose irradié par des protons et des neutrons.	84
Tableau V.4. : Incertitudes calculées pour les différents spectres de l'alanine irradié par des protons et des neutrons.	85
Tableau VI.1. Incertitudes calculées pour les différentes doses du LFM irradiées par X-6 MV et obtenues 24h après irradiation.	99
Tableau VII.1. Caractéristiques de chaque combinaison n-F (n : nombre de lignes utilisées, F : type de la fonction).	111
Tableau VII.2. Contributions Gaussiennes des différentes combinaisons définies en fonction du facteur de détermination R^2 , centre du champ magnétique et la largeur à mi-hauteur.	112
Tableau VII.3. Caractéristiques de chaque combinaison n-F (n : nombre de lignes utilisées, F : type de fonction).	122
Tableau VII.4. Contributions Gaussiennes de différentes combinaisons définies en fonction du facteur de détermination, centre du champ magnétique et la largeur à mi-hauteur.	123

Introduction Générale

Un cancer est une multiplication anormale de cellules (provenant en général d'une seule cellule anormale). Les cellules cancéreuses (malignes) peuvent se développer dans n'importe quel tissu de l'organisme. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 52.783 nouveaux cas de cancer ont été recensés au Maroc en 2018. L'organisation estime que 18,1 millions de nouveaux cas de cancer ont été détectés en 2018 à l'échelle internationale (**OMS, 2018**). Le traitement du cancer peut impliquer une chimiothérapie, une chirurgie, une radiothérapie ou encore une combinaison de ces modalités. L'utilisation de la radiothérapie a connu une grande évolution au Maroc au cours des dernières années, grâce à l'installation de nouveaux centres de soins, publiques et privés, faisant appel à des technologies récentes dans le domaine de la radiothérapie externe et de la curiethérapie.

La radiothérapie utilise les rayonnements ionisants dans le but d'éradiquer les cellules cancéreuses. Le rayonnement ionisant est un rayonnement capable d'ioniser des atomes ou des molécules, c'est-à-dire libérer des électrons de leurs états liés. Il est communément admis de considérer l'acide désoxyribonucléique (ADN) comme la principale cible des rayonnements ionisants en termes de conséquences pour la vie cellulaire (**Francis, 2007; Gault, 2004**). Le but principal de la radiothérapie est de transférer suffisamment d'énergie à la tumeur et, en même temps, aussi peu que possible au tissu normal et sain environnant. Dans ce contexte, de nouvelles techniques se développent comme : la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, l'arthérapie dynamique et l'arthérapie volumique modulée afin de focaliser les rayonnements sur la tumeur, d'épargner au maximum les tissus sains, et donc de pouvoir augmenter la dose délivrée à la tumeur (**Dubois, 2017**). En plus de la radiothérapie par faisceau d'électrons et de photons, des neutrons (**Pomp, 2010**), des protons et des ions lourds ont été utilisés (**Marrale et al., 2006**), en raison du dépôt d'énergie localisé par ces particules par rapport aux photons (**Orecchia et al., 1998**). L'hadronthérapie représente une ouverture intéressante utilisant des faisceaux de hadrons (**Dubois, 2017**). Le profil de dépôt de dose des hadrons est beaucoup plus avantageux que celui des rayonnements de la radiothérapie (**Bondiau, 2004**), il garantit une distribution précise de la dose et permet de limiter l'irradiation des tissus sains en amont et de les protéger en aval.

En radiothérapie, le rôle d'un physicien médical est capital puisque c'est lui qui détermine la trajectoire des faisceaux d'irradiation ainsi que la distribution de la dose de rayonnement. Le radiophysicien offre une utilisation optimale des appareils de radiothérapie et

permet aux patients de bénéficier de la dose la mieux adaptée à la prescription du médecin. Dans ce contexte, la dosimétrie permet de mesurer le risque lié à l'utilisation des rayonnements en termes de grandeurs telles que l'équivalent de dose et de mettre en perspective les résultats de cette quantification avec les limites réglementaires (**Mouhssine, 2004**). La dosimétrie in vivo (DIV) consiste à réaliser des mesures de dose directement sur le patient pendant l'irradiation (**Benoit, 2008**), à l'aide de dosimètres placés en des sites facilement accessibles tels que la peau ou plus rarement des cavités naturelles du corps (**March et al., 2008**). Plusieurs types de détecteurs peuvent être utilisés pour la dosimétrie comme les chambres d'ionisations, les dosimètres thermoluminescents et les films radiographiques (**Ramani et al., 1997**). La gestion de l'utilisation de ces instruments de mesure est sous la responsabilité du physicien médical (**Ahmed, 2015**).

La spectroscopie RPE est une technique de mesures de dosimétrie qui présente certainement des avantages par rapport aux autres techniques, particulièrement par son domaine de mesure étendu, sa faible incertitude et sa mesure non destructive (**Dolo et al., 2005**). Dans la dosimétrie par spectroscopie RPE, le dosimètre irradié, contenant des radicaux induits par l'irradiation, est placé dans un champ magnétique intense tout en étant exposé aux micro-ondes (**Zavoisky, 1944**). Le balayage entre la fréquence micro-onde et un champ magnétique donne un spectre de résonance. L'intensité du spectre peut être liée à la quantité de radicaux induits par le rayonnement dans le dosimètre, qui est encore liée à la dose absorbée. Le succès de la RPE dans le cas de la dosimétrie clinique a montré l'importance d'élargir la recherche de matériaux intéressants pour la détermination de la dose (**McLaughlin, 1993; Regulla, 2000**). Plusieurs substances ont été étudiées, parmi elles, l'alanine (**Onori et al., 1996; Yordanov and Gancheva, 2002**), le glucose (**Yordanov and Georgieva, 2004**), le sucre de table (**Mikou et al., 2015, 2009**), le phénol (**Gallo et al., 2016**), les formiates et les dithionates.

Un matériau est considéré comme un dosimètre satisfaisant s'il présente une bonne sensibilité aux rayonnements, une bonne stabilité thermique et temporelle et il doit être un matériau équivalent tissu. De plus, il est indispensable de connaître la relation entre l'intensité du signal et la dose dans la gamme d'intérêt pour les différentes irradiations. Le phénomène de vieillissement a une grande importance si l'on souhaite obtenir les meilleures performances d'un système de dosimétrie RPE. En effet, ce phénomène doit être parfaitement compris et, pour ce faire, une étude plus approfondie sur l'effet de vieillissement est nécessaire (**Belahmar et al., 2018b**). Un spectre RPE est une collection de plusieurs pics dus à l'absorption par l'échantillon d'un signal hyperfréquence lorsque l'échantillon est placé dans un champ

magnétique externe statique (Danzer, 2007; Seghour et al., 1997). Les méthodes de déconvolution spectrale font l'objet d'une étude au moyen d'une description mathématique simple et d'une illustration graphique (Brunetti and Baffa, 2000).

C'est dans ce contexte que se situe le présent travail qui a pour objectif d'étudier les effets des rayonnements ionisants sur quelques matériaux organiques et inorganiques en vue de développer un nouveau système dosimétrique simple, précis, stable et peu coûteux. Tout au long de cette thèse, nous allons entreprendre une série d'investigations expérimentales, par spectroscopie RPE, sur quelques substances exposées aux différentes sources d'irradiation à base des photons, électrons, protons et neutrons afin d'étudier les propriétés dosimétriques de ces systèmes.

Ce manuscrit s'articule autour de sept chapitres, une introduction générale et une conclusion. Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur l'interaction des rayonnements ionisants avec la matière. Nous avons ensuite décrit certaines notions sur les défauts d'irradiation dans la matière, l'accent a été mis sur les effets biologiques attachés à ces rayonnements ainsi que le processus de réparation des cellules.

Nous proposerons dans le deuxième chapitre un tour sur l'environnement de la radiothérapie, les sources de rayonnements et aussi de familiariser le lecteur avec l'hadronthérapie. Dans ce sens, de nouvelles techniques se développent dans l'objectif de focaliser les rayonnements sur la tumeur, d'épargner au maximum les tissus sains, et donc de pouvoir augmenter la dose délivrée à la tumeur.

Les bases de la Résonance Paramagnétique Electronique et de la dosimétrie sont abordées dans le troisième chapitre. Durant la première partie de ce chapitre nous allons définir quelques notions de la dosimétrie avant d'expliquer comment la dose est répartie dans la matière en se concentrant sur les paramètres pouvant influencer cette répartition. La deuxième partie porte sur la mesure de la dose absorbée à travers les différents systèmes utilisés dans la dosimétrie in vivo (DIV). Dans cette optique, nous disposons de plusieurs détecteurs de dosimétrie, présentant ainsi des avantages et des inconvénients. On finira ce chapitre par les principes de base de la résonance paramagnétique électronique.

Le quatrième chapitre décrit la partie technique et expérimentale de ce mémoire. Ce chapitre rassemble les différents dispositifs d'irradiation et le spectromètre RPE utilisés, ainsi que la procédure adoptée lors de nos expériences. Nous présentons aussi l'influence des paramètres de réglage du spectromètre sur la forme du spectre RPE irradié ainsi que

l'optimisation des conditions d'enregistrement des spectres. Nous présentons à la fin de ce chapitre un bilan de quelques matériaux étudiés dont les analyses dosimétriques ont été élaborées par RPE, afin de mettre en évidence les matériaux possédant des propriétés intéressantes.

L'objectif du cinquième chapitre est d'étudier les propriétés dosimétriques du glucose irradié aux différentes sources d'énergies afin d'analyser ces caractéristiques du point de vue linéarité, sensibilité et stabilité. Une étude détaillée a été établie afin d'analyser l'effet de vieillissement sur la forme du spectre du glucose pendant une période de stockage de douze mois. Dans la dernière partie, nous présentons les résultats de la caractérisation par spectroscopie RPE du glucose et de l'alanine après irradiation aux neutrons et aux protons.

Le sixième chapitre présente une discussion des résultats de mesures effectuées sur les échantillons des matériaux inorganiques irradiés par les rayons X, dans la gamme de doses 0.5 - 20 Gy. Les échantillons de formiate de lithium monohydrate ont été examinés d'une manière approfondie en analysant les différents paramètres dosimétriques, les courbes d'étalonnages, l'effet de vieillissement, ainsi que la dépendance énergétique. Une comparaison du système LFM-RPE avec celui d'alanine-RPE a été menée à la fin de ce chapitre.

Après avoir constaté, au cours des expériences décrites dans le chapitre V, que la forme du spectre RPE des échantillons du glucose change durant le stockage après irradiation, nous avons cherché à comprendre ce phénomène dans le chapitre VII en utilisant une décomposition spectrale basée sur la technique de la déconvolution. L'algorithme de Levenberg-Marquardt a été utilisé sur le spectre d'absorption du glucose et celui du lithium formiate monohydrate en utilisant différentes fonctions d'ajustement. L'étude de déconvolution des spectres RPE a été menée afin d'identifier les contributions constituant ces spectres et d'analyser le comportement de ces contributions en fonction de la dose attribuée et du temps de stockage.

Pour clore ce mémoire, une conclusion générale récapitulative regroupant ainsi les différents résultats obtenus est élaborée, ainsi que les perspectives des travaux futurs relatifs à cette thèse sont présentés.

**Chapitre I : EFFET DES
RAYONNEMENTS SUR LA
MATIERE**

Introduction

Cela fait maintenant 125 ans que Wilhelm Conrad Röntgen a découvert les rayons X et changé le monde tel que nous le connaissons. Quelques mois plus tard, Henri Becquerel décrivit pour la première fois la radioactivité. L'utilisation des rayonnements ionisants est devenue de plus en plus diversifiée depuis quelques dizaines d'années. Cette découverte a permis des avancées aussi bien fondamentales que technologiques (**Benoit, 2008**).

Le rayonnement ionisant est un rayonnement capable d'ioniser des atomes ou des molécules, c'est-à-dire libérer des électrons de leurs états liés. Lorsqu'un milieu est exposé à des rayonnements ionisants, l'énergie est transmise par ionisation (**Carvalho, 2008; Jimonet and Métivier, 2007**). En radiothérapie, le transfert d'énergie du champ de rayonnement aux molécules tissulaires est l'intérêt principale de ces interactions, qui peut provoquer des dégâts cellulaires ou même la destruction des cellules.

Les rayonnements ionisants sont utilisés dans le but d'éradiquer les cellules cancéreuses. Il est habituellement admis de considérer l'ADN comme la principale cible des rayonnements ionisants en termes de conséquences pour la vie cellulaire. En effet, l'ADN joue un rôle primordial dans le fonctionnement de la cellule, il est porteur de l'information génétique apparue, élaborée et conservée tout au long de l'évolution. Ce chapitre est divisé en deux sections présenteront les interactions des différents rayonnements avec la matière ainsi que les effets biologiques attachés à ces rayonnements.

I. Interaction rayonnements-matière

A. Classification des rayonnements

1. Types de rayonnements

Le rayonnement est un transfert d'énergie prenant la forme d'ondes. Il existe deux catégories de rayonnement : le rayonnement ionisant et le rayonnement non ionisant. Le rayonnement ionisant possède suffisamment d'énergie pour retirer un électron d'un atome. Il comprend le rayonnement provenant de sources naturelles et de sources artificielles.

Le rayonnement non ionisant est d'énergie plus faible, il est incapable de retirer un électron d'un atome. Les ondes radioélectriques et les micro-ondes comptent parmi ces rayonnements. Le tableau I.1 regroupe les principaux types de rayonnement. Le type de rayonnement étudié dans le cadre de cette thèse est le rayonnement ionisant.

Ces rayonnements pourvus d'énergies vont interagir avec les structures constitutives de la matière, essentiellement les électrons et les noyaux des atomes. En interagissant, le rayonnement va céder tout ou partie de son énergie à la matière. En contrepartie, cette dernière subit des modifications du fait de cette interaction.

Tableau I.1. Présentation des principaux types de rayonnement.

Rayonnement				
Ionisant			Non ionisant	
Particules			Electromagnétique	Electromagnétique
Non chargées	Chargées		$\lambda < 100 \text{ nm}$	$\lambda > 100 \text{ nm}$
- Neutrons	Légères - Electrons - Positons	Lourdes - Alpha - Protons - Ions	- Rayons X - Rayons γ	- Micro-ondes - Infrarouges - Visible...

2. Structure de l'atome

Un atome est composé d'un noyau contenant deux sortes de particules subatomiques : les protons et les neutrons. Les protons présentent une charge électrique positive et les neutrons sont neutres électriquement. Le noyau a par conséquent une charge globale positive. Les protons et les neutrons qui le constituent sont eux même le résultat d'un arrangement de particules encore plus petites : les quarks.

Une troisième catégorie de particules subatomiques, les électrons qui entourent le noyau de l'atome. Les électrons sont chargés négativement et ont une masse plus petite que les neutrons et les protons. La figure I.1 présente la structure générale de l'atome.

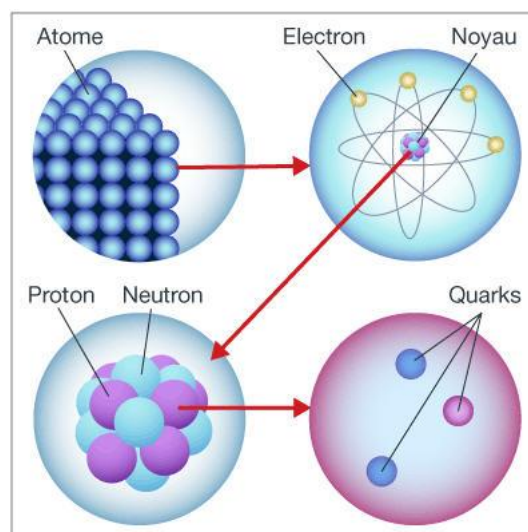


Figure I.1. Structure de l'atome vue de l'intérieur.

Un atome qui perd un électron s'ionise positivement. On appelle ionisation la perte (ou le gain) d'un électron, et on appelle ion un atome ou une molécule de charge non neutre (**Jimonet and Métivier, 2007**).

a) Photons :

Un photon représente un quantum d'énergie électromagnétique traité comme une particule fondamentale dans le modèle standard de la physique des particules. Dans ce modèle, le photon n'a pas de masse au repos. L'énergie transportée par un photon peut être absorbée de différentes façons par d'autres particules avec lesquelles il interagit.

b) Electrons :

L'électron est l'une des particules fondamentales de la nature. Il porte une charge électrique négative ($-1,602 \times 10^{-19}$ Coulomb) et une très petite masse (environ $9,109 \times 10^{-31}$ kg). En physique, l'électron intervient dans une multitude de rayonnements et d'effets. Ses propriétés, qui se manifestent à l'échelle microscopique, expliquent la conductivité électrique et thermique, l'induction électromagnétique, la luminescence, le magnétisme et d'autres.

c) Protons :

Les protons H^+ sont des particules composites extrêmement stables. Ils portent la même quantité de charge électrique que les électrons mais en polarité positive. Cependant, ils sont environ 1836 fois plus lourds que les électrons (masse : $1,672 \times 10^{-27}$ kg). Les protons ont trouvé de nombreuses applications utiles en médecine et en recherche. Par exemple, les faisceaux de protons sont utilisés pour détruire les tumeurs cancéreuses. Ils sont également largement utilisés dans les expériences de physique des hautes énergies pour explorer les particules fondamentales et leurs propriétés (**Newhauser and Zhang, 2015; Paganetti, 2002**).

d) Neutrons :

Les neutrons étaient les derniers constituants atomiques de base à être découverts, principalement en raison de leur masse qui est presque identique aux protons et de l'absence de sa charge électrique. Puisque les neutrons ne portent pas de charge électrique, ils peuvent pénétrer dans la plupart des matériaux plus profondément que les particules chargées. Ils interagissent principalement avec d'autres particules par collision et absorption, libérant d'autres particules dans le processus. Les neutrons sont largement utilisés en radiothérapie pour détruire les cellules tumorales cancéreuses dans le corps. Une application étonnante de leur utilisation dans ce domaine est dans la destruction du cancer métastatique dans le corps (**Capogni et al., 2018; Guidez et al., 1999**).

B. Interaction particules-matière

1. Interactions des électrons

Les propriétés d'interaction des électrons avec la matière sont essentiellement liées à leur charge électrique. Les électrons perdent progressivement leur énergie cinétique dans le milieu dans lequel ils sont en mouvement par des interactions électron-électron ou des interactions électron-noyau, dites de freinage, ces interactions induisent des processus physiques qui sont responsables de la décroissance de l'énergie des électrons au cours de leur parcours.

a) L'ionisation et l'excitation

Lorsqu'un électron pénètre dans un milieu, il entre en interaction coulombienne avec de nombreux électrons plus ou moins distants de sa trajectoire. Les électrons interagissent de manière prépondérante avec les électrons des atomes constituant le milieu traversé. Si l'énergie transférée par l'électron incident est supérieure à l'énergie de liaison d'un électron de l'atome cible, celui-ci est expulsé du cortège et il y a ionisation de l'atome (figure I.2). Si l'énergie transférée par l'électron incident est exactement égale à la différence entre les énergies de liaison de 2 couches électroniques de l'atome cible, un électron de cet atome saute sur une couche moins liée et il y a excitation de l'atome (figure I.2).

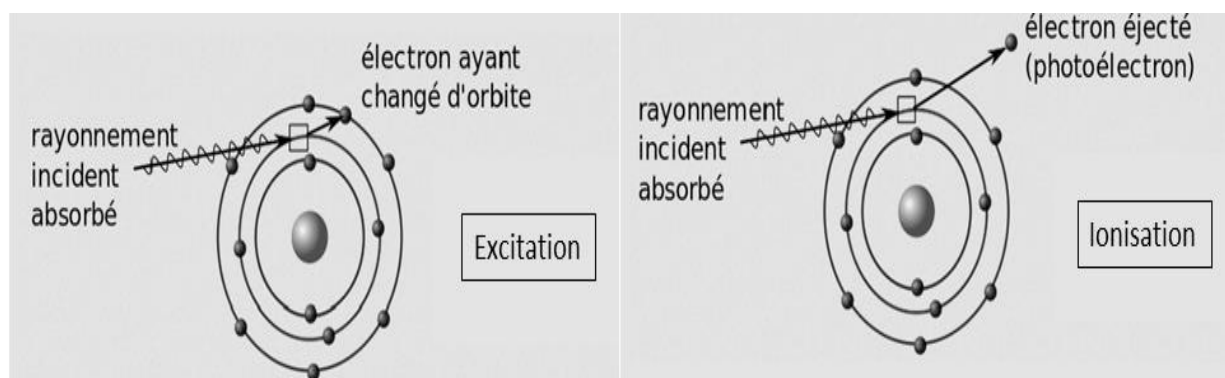


Figure I.2. Phénomène d'ionisation et phénomène d'excitation.

b) Le rayonnement de freinage

Le rayonnement de freinage est un rayonnement électromagnétique à spectre large créé par le ralentissement de charges électriques. Plus rarement les électrons interagissent avec les noyaux des atomes constituant le milieu traversé.

L'électron incident est dévié dans le champ coulombien de l'atome cible et ce changement de trajectoire s'accompagne de l'émission d'un rayonnement X appelé rayonnement

de freinage (figure I.3). Ce phénomène ne concerne que les électrons de très fortes énergies (plusieurs MeV) et qui de plus traversent un milieu constitué d'atomes lourds.

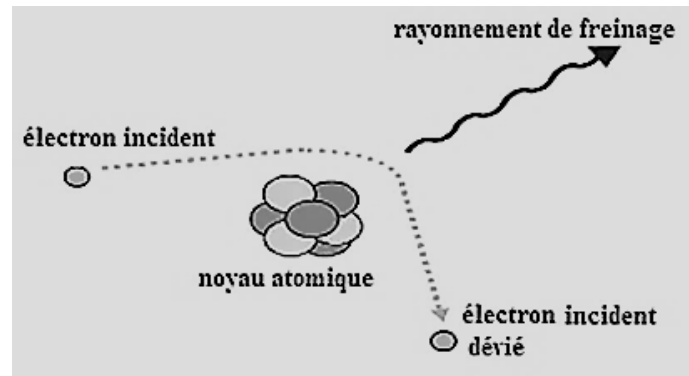


Figure I.3. Phénomène de freinage.

2. Interactions des photons

Lorsqu'un photon traverse la matière, celui-ci peut interagir selon quatre processus : l'effet photoélectrique, l'effet Compton, l'effet Rayleigh et la production de paires.

a) *La diffusion Rayleigh*

La diffusion Rayleigh appelée aussi diffusion cohérente se produit lorsqu'un photon incident fait un choc élastique avec un électron fortement lié à l'atome. L'énergie du photon est totalement absorbée par l'électron, et ce dernier se met en oscillation forcée sans avoir une énergie suffisante pour quitter l'atome. Puis par relaxation, il réémet ensuite un autre photon de même énergie dans une direction quelconque (Carvalho, 2008).

b) *Effet photoélectrique*

Un photon d'énergie incidente E_I qui interagit avec un électron d'un atome cible peut éjecter cet électron de son orbite en lui communiquant une énergie cinétique, E_C : $E_C = E_I - E_L$ où E_L est l'énergie de liaison de l'électron éjecté sur son orbite. Lors de cette interaction, le photon incident est complètement absorbé en cédant toute son énergie à un électron de l'atome.

L'électron éjecté perd alors son énergie par phénomène d'ionisation du milieu et une réorganisation du cortège électronique aura lieu pour combler la lacune sur la couche d'où l'électron a été expulsé. Il en résulte essentiellement la réémission d'un photon de fluorescence, ainsi que la possibilité d'expulser un autre électron d'une couche encore plus périphérique qu'on appelle électron Auger (figure I.4).

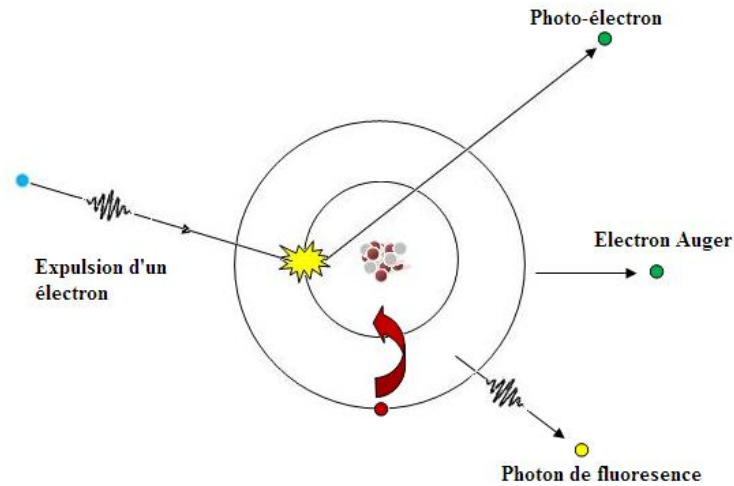


Figure I.4. Représentation schématique de l'effet photo-électrique.

c) *Effet Compton*

Ce processus consiste en une diffusion élastique d'un photon incident sur un électron faiblement lié. Le photon incident interagit encore une fois avec un électron, mais cet électron a une énergie de liaison beaucoup plus faible que celui impliqué dans l'effet photoélectrique. Lorsqu'un photon d'énergie E rencontre un électron, il est dévié suivant une direction formant un angle θ compris entre 0 et 180° par rapport à la trajectoire initiale. L'électron est lui projeté suivant une direction faisant un angle ϕ compris entre 0 et 90° avec la trajectoire initiale du photon comme le montre la figure I.5 (Saadia Benhalouche, 2014).

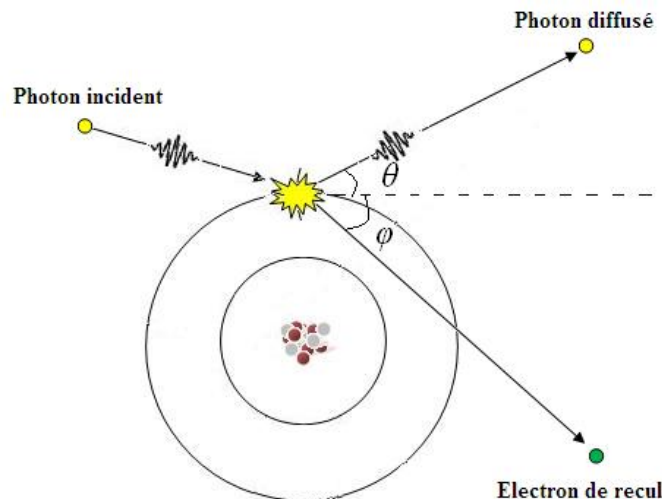


Figure I.5. Représentation schématique de la diffusion Compton.

La production de paires survient lorsque le champ électrique intense qui entoure un noyau peut transformer un photon en électron et positon. Le photon disparaît et son énergie est utilisée pour créer la paire et communiquer de l'énergie cinétique à l'électron et au positon, Cette matérialisation nécessite une énergie minimale du photon incident d'au moins $1,02 \text{ MeV}$.

L'électron et le positon créés perdent leur énergie par phénomène d'ionisation du milieu et le positon s'annihile par la suite avec un électron du milieu. Il en résulte un rayonnement de deux particules d'énergie individuelle de 511 keV émis en opposition à 180° l'un de l'autre (figure I.6).

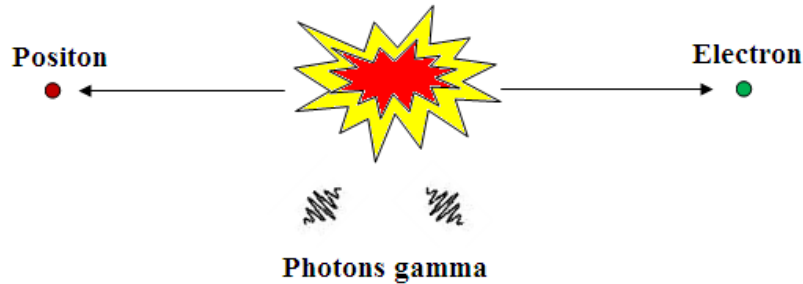


Figure I.6. Représentation schématique du phénomène de production de paires.

L'énergie du photon et la matière sur laquelle il agit déterminent le genre d'ionisation le plus susceptible de se produire. La figure I.7 montre les régions dans lesquelles chaque type d'interaction domine en fonction de l'énergie du photon et du numéro atomique de la cible.

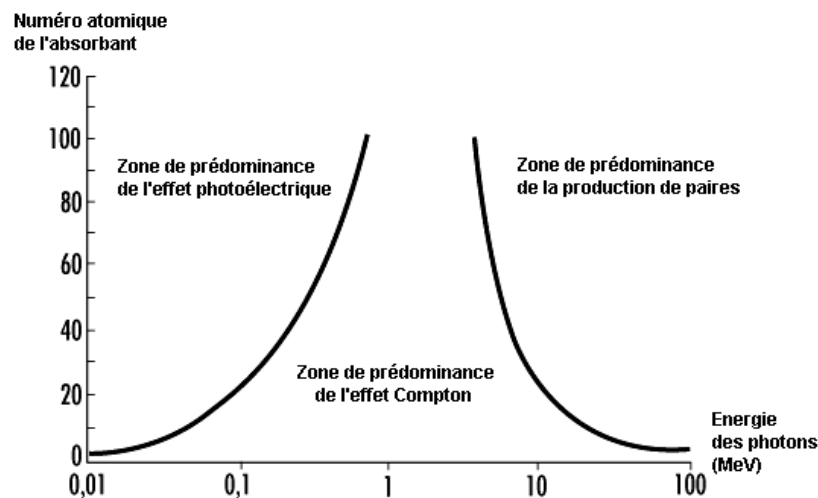


Figure I.7. Zones de prédominance de chaque type d'interaction en fonction de l'énergie.

D'après cette figure il apparaît que :

- L'effet photoélectrique prédomine aux basses énergies.
- L'effet Compton c'est l'effet prédominant aux énergies intermédiaires.
- La probabilité d'occurrence de l'effet de production de paires est pour les hautes valeurs d'énergies.

3. Interactions des neutrons

Le neutron est une particule neutre d'énergie au repos de 941 MeV et de masse voisine de celle du proton. Les neutrons font partie des rayonnements indirectement ionisants. Ils sont généralement classés en fonction de leur énergie. Cette classification est résumée dans le tableau I.2:

Tableau I.2. Classification des neutrons en fonction de leur énergie.

<i>Neutron</i>	<i>Energie cinétique</i>
Thermique	Inférieure à 0,4 eV
Intermédiaire	Comprise entre 0,4 eV et 200 KeV
Rapide	Comprise entre 200 KeV et 10 MeV
Relativiste	Supérieure à 10 MeV

L'interaction d'un neutron avec la matière est caractérisée, en premier lieu, par son faible pouvoir ionisant par rapport aux autres particules élémentaires chargées. Les neutrons ont une interaction négligeable avec les électrons de la matière traversée. Leur énergie cinétique est peu à peu absorbée par les noyaux de la cible par :

- Diffusion élastique pour les neutrons rapides.
- Diffusion inélastique pour les neutrons lents.

Les neutrons subissent des chocs élastiques avec les noyaux du milieu et sont ainsi ralentis : à chaque choc, ils perdent une partie de leur énergie cinétique (figure I.8). La perte d'énergie ou le ralentissement des neutrons rapides dans un matériau se fait principalement par diffusions élastiques sur les noyaux des atomes le constituant. La perte d'énergie du neutron rapide par choc élastique est d'autant plus grande que le noyau cible est léger (**Carvalho, 2008**).

A la suite d'un choc inélastique avec un neutron, un noyau passe à un niveau supérieur d'énergie. Il peut libérer cette énergie en émettant un rayonnement gamma, une particule bêta ou les deux (figure I.9). En cas de capture du neutron, le noyau touché peut absorber le neutron incident et libérer de l'énergie sous forme de rayons X ou gamma, de particules bêta ou les deux. Dans le cas de la fission, un noyau lourd absorbe le neutron incident puis se divise en deux noyaux plus légers qui sont presque toujours radioactifs (**Pomp, 2010**).

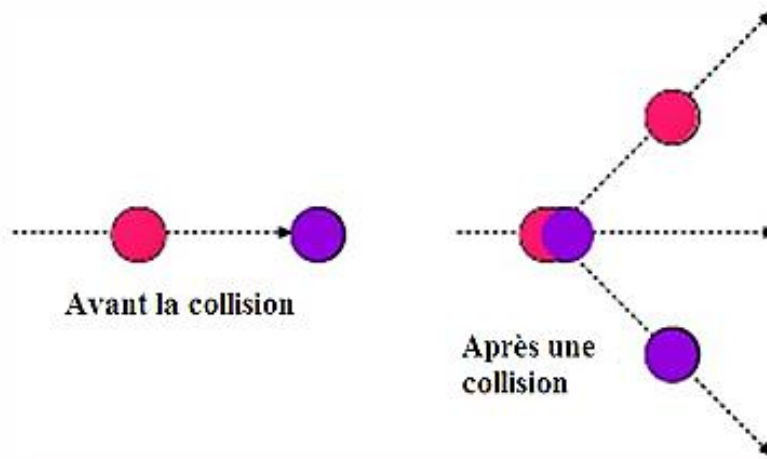


Figure I.8. Collision élastique d'un neutron.

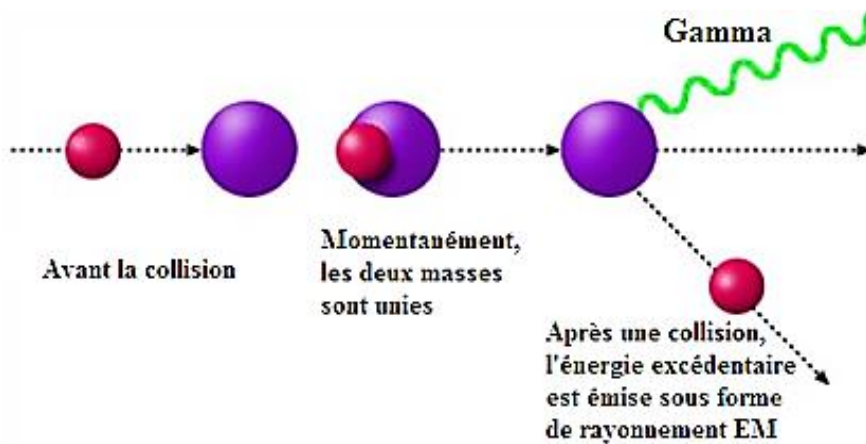


Figure I.9. Collision inélastique d'un neutron : Le neutron est capturé, puis réémis par le noyau cible avec émission d'un photon gamma de faible énergie.

En résumé :

Diffusion Élastique : les neutrons interagissent avec des particules de même masse approximativement telle que les protons.

Diffusion Inélastique : les neutrons interagissent avec des particules plus lourdes.

4. Propriétés des protons

Les protons sont des particules qui se caractérisent sur le plan de la distribution de dose dans les tissus par le pic de Bragg (**Bragg and Kleeman, 1904**). Plus un hadron est énergétique, plus il traverse une épaisseur donnée de matière rapidement. Ses interactions avec le milieu sont dans ce cas brèves et l'énergie déposée est faible.

La distribution de dose en profondeur pour un faisceau de protons thérapeutique est représentée sur la figure I.10 (a). Il s'agit d'une région où la dose augmente lentement avec la profondeur, appelée « plateau », et d'une région où la dose augmente rapidement jusqu'à un

maximum, appelé « pic de Bragg ». La position de ce pic au sein des tissus est parfaitement contrôlable puisque elle est liée à l'énergie incidente choisie (Orecchia et al., 1998).

Les applications cliniques nécessitent une dose relativement uniforme pour le volume à traiter, dans ce cas le faisceau de protons doit être étalé latéralement et en profondeur. Ceci est obtenu à une profondeur de traitement par la superposition de plusieurs pics de Bragg de différentes intensités et énergies. La technique est appelée « modulation de faisceau » qui va créer une région d'uniformité de dose élevée appelée pic de Bragg étalé (Spread Out Bragg Peak SOBP) (figure I.10 (b)) (IAEA, 2000).

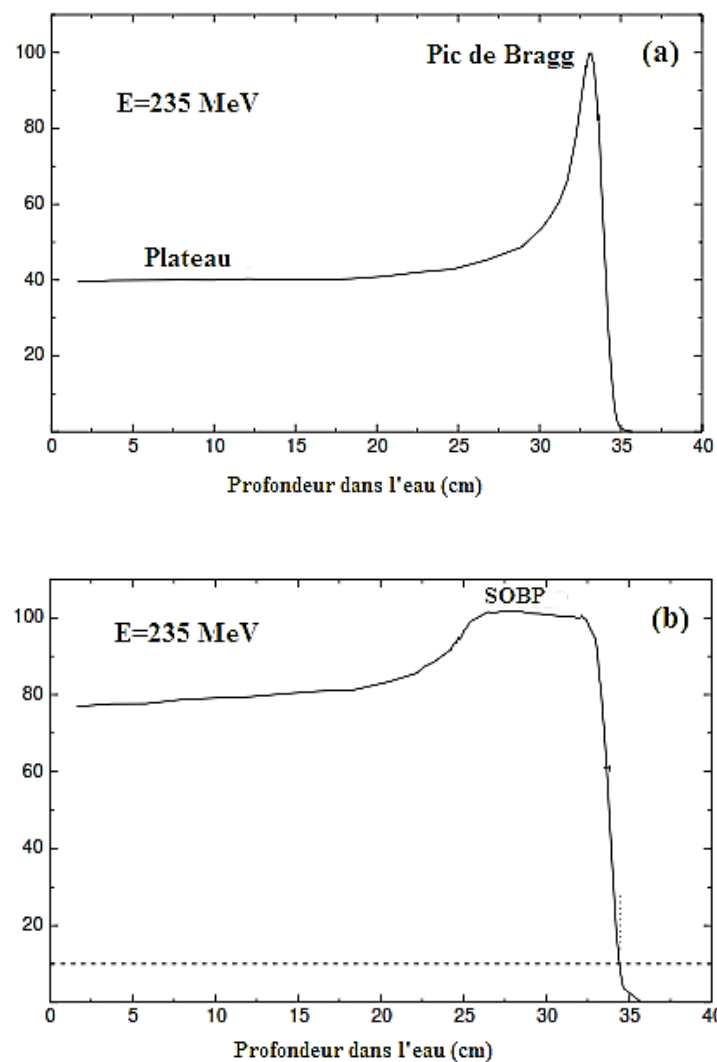


Figure I.10. La distribution de la dose en profondeur (en %) pour un faisceau de protons de 235 MeV illustrant la région « plateau » et le pic de Bragg (a) ; Distribution de la dose en profondeur pour un faisceau de protons modulé (b).

II. Effets des rayonnements sur les tissus biologiques

Les effets des rayonnements sur les cellules vivantes peuvent être des effets directs causés par les particules incidentes ou aussi des effets indirects causés par les particules secondaires induites dans le milieu. Les effets biologiques consécutifs à l'exposition aux rayonnements ionisants sont l'aboutissement d'une longue chaîne de phénomènes physiques, chimiques et biologiques déclenchée par le passage du rayonnement ionisant dans les tissus. Les dommages créés concernent plusieurs parties de la cellule irradiée comme la membrane cellulaire, le cytoplasme, le noyau cellulaire et la molécule d'ADN (Acide désoxyribonucléique).

Les particules chargées ont un impact fondamental au niveau de l'utilisation médicale des rayonnements. Même si la radiation primaire est un faisceau de photon, ce sont les particules chargées, appelées radiation secondaire, qui vont générer des effets biologiques, soit mort cellulaire ou tout autres dommages. Les particules chargées transfèrent progressivement leur énergie cinétique au milieu qu'elles traversent. Ce transfert a lieu lors des collisions élastiques ou inélastiques avec les noyaux ou les électrons du milieu. Cette capacité d'induire des dégâts irréversibles au niveau cellulaire est explorée en radiothérapie, pour traiter des cellules tumorales localement développées.

Les rayonnements ionisants quand ils traversent les cellules induisent de nombreux types de dommages comme des cassures simples ou doubles des brins de l'ADN, des modifications de bases ou des pontages (Francis, 2007). Une fois ces lésions créées, les cellules vont entamer un processus de réparation dont l'issue sera soit l'absence de réparation, soit une réparation fidèle ou fautive (Francis, 2007; PetitGuillaume, 2014).

A. Rappels sur la structure des cellules

La cellule est l'unité de base de tout être vivant, constituée d'un cytoplasme entouré par une membrane, contient un génome à base d'ADN.

Le noyau cellulaire a deux fonctions principales :

- Contrôler les réactions chimiques du cytoplasme ;
- Stocker les informations nécessaires à la division cellulaire.

L'ADN : L'acide désoxyribonucléique est la molécule qui porte toutes les informations génétiques concernant l'organisme. Il détermine le développement des cellules et donc de l'organisme qui en est constitué. Le rayonnement peut altérer toute molécule de la cellule, mais l'ADN est la cible biologique la plus critique à cause de la redondance limitée de l'information génétique qu'elle contient.

La tumeur altère peu à peu le fonctionnement de l'organe dans lequel elle a pris naissance. En outre, des cellules cancéreuses peuvent diffuser dans l'organisme en s'échappant de l'organe et conduire aussi à la naissance des tumeurs secondaires qu'on appelle métastases (figure I.11). Contrairement aux cellules saines qui se multiplient de manière contrôlée, les cellules cancéreuses se divisent aléatoirement à l'infini. Elles ont la capacité d'induire la formation de vaisseaux sanguins qui vont leur fournir l'oxygène et les nutriments nécessaires à leur multiplication.

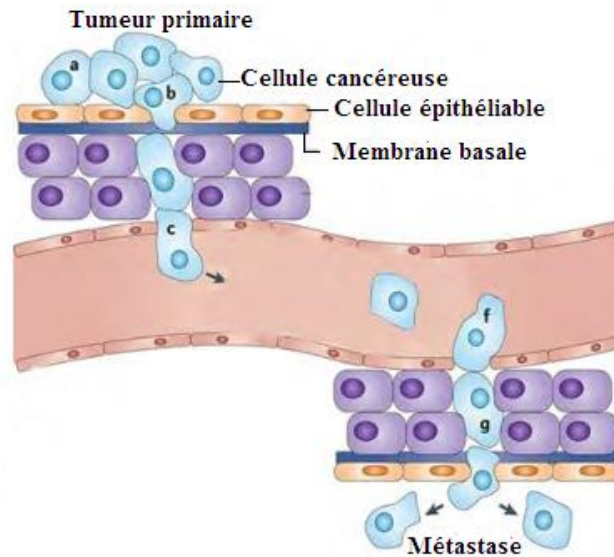


Figure I.11. Apparence microscopique des cellules cancéreuses et formation de métastases par le biais des vaisseaux sanguins.

B. L'effet biologique des rayonnements

1. Rappel des diverses phases

Lors du passage d'une particule ionisante à travers un milieu biologique, plusieurs processus d'interactions sont déclenchés. On distingue trois phases principales d'interaction.

Phase physique : Regroupe les événements physiques, provoqués par une particule incidente, à cette étape succèdent les interactions que présentent les particules ionisantes avec les électrons du milieu.

Phase chimique : Les liaisons entre les différentes molécules du milieu sont modifiées et des espèces chimiques hautement réactives (radicaux libres) sont créées. Ces radicaux libres peuvent diffuser dans la cellule et attaquer les différentes structures qui y existent en y provoquant des modifications.

Phase biologique : Durant cette phase des réactions enzymatiques, des réparations sont déclenchées dans la cellule et surtout au niveau de la molécule d'ADN. Les dommages irréparables peuvent aboutir à des mutations et peuvent aussi induire la mort cellulaire.

L'effet biologique des rayonnements ionisants résulte des actions radiochimiques directes ou indirectes des rayonnements sur les cellules (**Pouget et al., 2011**).

2. Les effets directs

Le rayonnement peut avoir une action sur les molécules en provoquant des lésions au niveau de ces molécules ; on parle des effets directs (figure I.12). Dans ce cas, une molécule de la cellule est ionisée sous l'action du rayonnement. Fortement instable, cette molécule va retourner à son état de stabilité en expulsant de l'énergie soit par émission avec retour à l'état initial, ou par rupture d'une liaison de covalence et scission de la molécule en deux radicaux (**Colliaux, 2009**). Ce mode ne peut avoir lieu que si le rayonnement ionisant rencontre une molécule d'ADN sur son trajet.

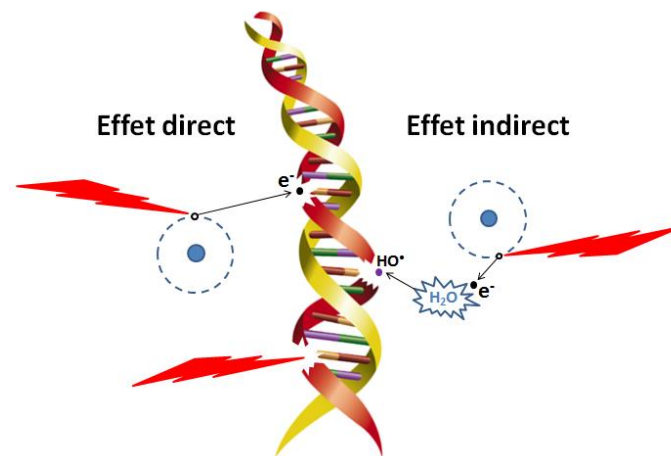


Figure I.12. Illustration des effets direct et indirect des rayonnements sur les cellules.

3. Les effets indirects

Une action indirecte sur les molécules d'eau avoisinant l'ADN des cellules provoque la formation d'espèces radicalaires qui vont à leur tour réagir chimiquement avec les molécules d'ADN (figure I.12). Le rayonnement ionisant amplifie la radiolyse de l'eau (c'est la décomposition chimique des molécules d'eau sous l'action des rayonnements ionisants) augmentant ainsi la création de radicaux libres. Les dommages induits par les produits de ce processus sont appelés les effets indirects. Leurs actions interviennent principalement au cours de la phase chimique (**Servagi-vernats, 2014**). Ce mode a lieu lorsque le rayonnement ionisant rencontre une molécule d'eau, ce qui est courant puisque l'eau représente 70% de la masse de la cellule.

C. Lésions cellulaires radio-induites

L'effet biologique des rayonnements ionisants sur un tissu va dépendre de la survie ou de la mort des cellules endommagées par des lésions générées suite à l'irradiation. Cependant, leur incidence augmente avec l'exposition aux rayonnements ionisants, une irradiation plus ou moins importante selon le type de lésions sera nécessaire pour entraîner la mort cellulaire. La mort cellulaire radio-induite étant principalement due aux lésions nucléaires. Ces lésions sont des lésions aux molécules d'ADN des chromosomes (**Gault, 2004; Pouget et al., 2011**).

1. Lésions de l'ADN

Les dommages de l'ADN sont considérés comme étant le mécanisme principal des effets des rayonnements. Cinq grands types de modifications de la molécule d'ADN ont été identifiés, illustré dans la figure I.13 (**Gault, 2004**):

- Les cassures de brins d'ADN.
- Les modifications de la structure chimique des bases puriques et pyrimidiques.
- La création de sites abasiques.
- La formation de pontages ADN-protéines.
- La formation d'adduits.

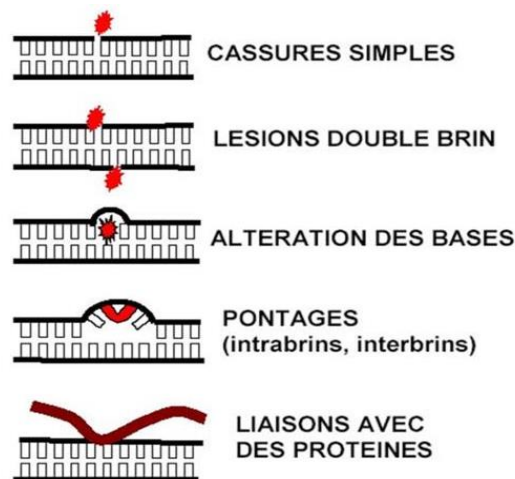


Figure I.13. Illustration des cinq principaux types de lésions de l'ADN.

2. Lésions de la membrane cellulaire et du cytoplasme

La membrane cellulaire a toujours été considérée comme une cible secondaire des rayonnements ionisants. Bien qu'il faille une dose d'environ 10 Gy pour produire un effet direct sur la membrane cellulaire, plusieurs études montrent que les effets indirects des rayonnements peuvent induire des réponses cellulaires importantes. Des irradiations du cytoplasme avec des particules peuvent aussi induire des mutations. Des expériences montrent que l'irradiation du

cytoplasme ou de la membrane cellulaire peut causer des instabilités génomiques induisant des altérations génétiques (Manti et al., 1997).

D. Les principaux mécanismes de réparation.

Les différents mécanismes de réparation peuvent permettre d'éliminer les lésions nucléaires et de reconstituer la structure de l'ADN (Chadwick and Leenhouts, 1973). Cependant, cette réparation de l'ADN peut être fidèle ou fautive. Dans le cas d'une réparation fidèle, la cellule est de nouveau parfaitement viable. Une réparation fautive entraîne une mutation de la cellule ; celle-ci peut alors être à l'origine d'effets stochastiques à long terme si la cellule survit, ou entraîner une mort différée de la cellule si celle-ci n'est plus en capacité de se diviser ou est éliminée par le système immunitaire.

Les cassures simple-brin et l'altération des bases sont en général réparées fidèlement, les cassures double-brin qui entraînent dans la majorité des cas une réparation fautive. La figure I.14 résume les différentes issues possibles suite à l'apparition de lésions à l'ADN et l'intervention des mécanismes de réparation de l'ADN, à savoir l'absence d'effet biologique, l'apparition d'effets déterministes à court ou moyen terme ou l'apparition d'effets stochastiques à long terme (Asaithamby et al., 2011).

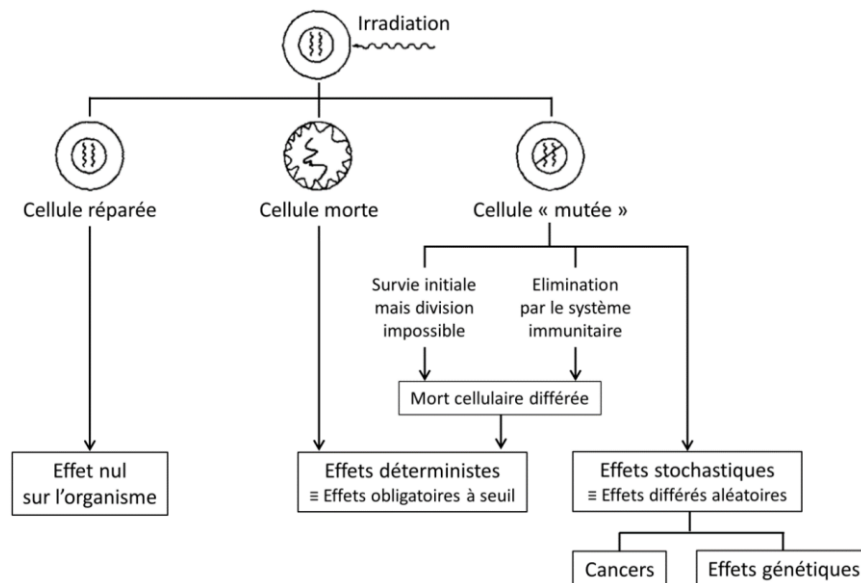


Figure I.14. Différents types d'effets biologiques possibles suite à l'induction de lésions nucléaires et l'intervention des mécanismes de réparation cellulaire (Asaithamby et al., 2011).

E. Dépôt d'énergie pour la destruction cellulaire

1. Types d'effets des rayonnements sur la santé

Les effets stochastiques sont associés à la transformation des cellules, plus qu'à leur destruction. Ils se traduisent par des dommages (cancers, effets génétiques) qui risquent d'autant plus d'apparaître que la dose de rayonnement a été importante. La probabilité d'apparition d'un cancer dépend de la dose reçue. Ces effets sont du type « tout ou rien » : un cancer se déclenche ou ne se déclenche pas, mais il n'est pas plus ou moins grave.

Les effets déterministes sont des dommages qui apparaissent rapidement et qui se déclenchent avec certitude chez tout le monde au-dessus d'une dose élevée appelée seuil. Plus le seuil est dépassé, plus les dommages causés sont graves et on observe une perte de la capacité fonctionnelle du tissu. Ils sont déterministes puisqu'ils peuvent être prédits si la dose d'irradiation est élevée (HADI, 2017).

2. Effets tissulaires des rayonnements

Le tableau I.3 regroupe les principaux effets d'expositions aux rayonnements sur diverses parties du corps en fonction de la dose reçue.

Tableau I.3. Principaux effets d'expositions aux rayonnements sur les parties du corps.

Organe	Effet	Dose de survenue (Sv)
Peau	Erythème	4 à 8
	Dermite exsudative	8 à 20
	Atteinte chronique du derme	>20
Poumon	Fibrose	25
Œil	Cataracte	10 à 20
Foie	Hépatite radique	40
Moelle épinière	Myélite tétraplégie	40
Cœur	Péricardite, myocardite	50
Os	Fractures pathologiques, radionécroses	70

Conclusion

Ce premier chapitre définit les différents types d'interaction des rayonnements avec la matière ainsi que les propriétés de chacune de ces interactions. De nombreux types d'interaction rayonnements-matière en fonction de la nature du rayonnement et de la quantité d'énergie qu'il transporte ont été définis. Ainsi, les rayonnements ionisants quand ils traversent les cellules induisent de nombreux types de dommages. Une fois ces lésions créées, les cellules entament un processus de réparation dont l'issue sera soit l'absence de réparation, soit une réparation fidèle ou fautive.

**Chapitre II : TECHNIQUES DE
TRAITEMENT PAR
RAYONNEMENTS**

Introduction

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégionale des cancers, elle consiste à utiliser des rayonnements ionisants de haute énergie afin de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. Nous proposerons dans ce chapitre un aperçu sur l'environnement de la radiothérapie et des sources de rayonnements. De nouvelles techniques se développent comme : la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, l'arthérapie dynamique, et l'arthérapie volumique modulée dans l'objectif de focaliser les rayonnements sur la tumeur, d'épargner au maximum les tissus sains, et donc de pouvoir augmenter la dose délivrée à la tumeur. La radiothérapie interne se fonde sur l'utilisation de sources radioactives placées à l'intérieur du malade pendant une période bien déterminée.

L'apparition d'une nouvelle modalité de radiothérapie, appelée « hadronthérapie », représente une ouverture intéressante. L'hadronthérapie est l'une des technologies de radiothérapie qui regroupe l'hadronthérapie par neutron (neutronthérapie), l'hadronthérapie par protons (protonthérapie) et l'hadronthérapie par ions (carbone, néon, hélium ...).

I. Principe, description et fonctionnement des accélérateurs de particules

A. Les types d'accélérateurs

Les accélérateurs ont été inventés pour produire des particules énergétiques permettant de sonder la structure du noyau des atomes. Ils sont classés en deux familles selon le principe mis en jeu : générateur à haute tension ou générateur à impulsions synchronisées.

On distingue alors :

- Les accélérateurs linéaires ;
- Les accélérateurs à trajectoires circulaires.

B. Les accélérateurs linéaires

1. Principe et composants du Linac

La production de photons et d'électrons de haute énergie s'obtient à l'aide d'un accélérateur linéaire de particules. Les accélérateurs linéaires disposent en général d'une gamme d'énergie. La plage d'énergie utilisée en radiothérapie est de 6 à 25 MV (tension accélératrice) pour les photons et de 3 à 24 MeV pour les électrons. L'énergie exprimée en MeV correspond à l'énergie cinétique maximale des électrons. On utilisera les MV pour caractériser le spectre énergétique des rayons X.

À l'origine, des électrons sont obtenus en chauffant une cathode en tungstène. Ces électrons sont ensuite accélérés à de hautes énergies dans un tube linéaire à l'aide d'ondes

électromagnétiques de hautes fréquences (figure II.1). Les électrons de haute énergie peuvent eux-mêmes être utilisés pour le traitement de tumeurs superficielles (mode électrons) ou peuvent être dirigés vers une cible de matériau à haut numéro atomique Z comme le tungstène afin de produire des rayons X pour le traitement de tumeurs plus profondes (mode photons).

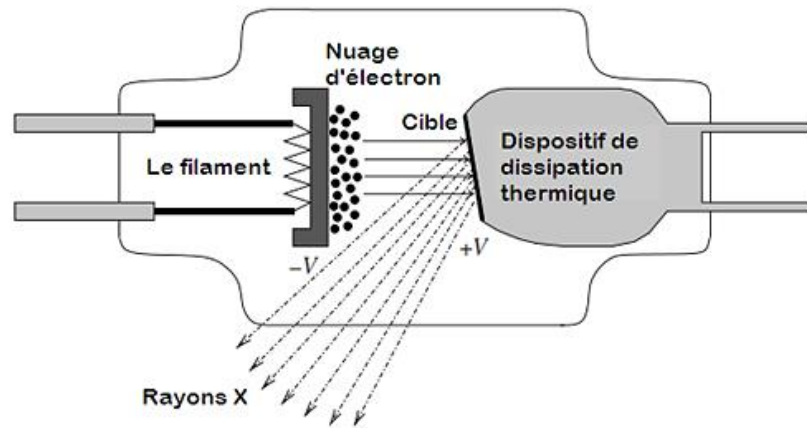


Figure II.1. Principe de production des électrons et des rayons X.

Les principales composantes d'un accélérateur sont :

Les cavités radiofréquence (RF) et les champs électriques, qui accélèrent le faisceau de particules. Les cavités RF sont situées à des points précis, le long du tube de faisceau. Chaque fois qu'un faisceau traverse le champ électrique à l'intérieur d'une cavité RF, une partie de l'énergie de l'onde radio est transmise aux particules.

La chambre à vide, un tube de métal dans lequel circule le faisceau de particules. Ce tube est placé sous un vide très poussé, appelé ultravide, afin de réduire la quantité de gaz présent et ainsi éviter des collisions entre les molécules de gaz et les particules du faisceau.

Les aimants, qui sont de plusieurs types, remplissent des fonctions différentes. Les aimants dipôles sont généralement utilisés pour courber la trajectoire des particules. Plus une particule est énergétique, plus le champ magnétique servant à courber sa trajectoire doit être puissant. Les aimants quadripolaires sont utilisés pour focaliser un faisceau, rapprochant ainsi toutes les particules entre elles.

2. Composition d'un Linac

La figure II.2 illustre les composantes principales de la tête du linac pour les deux modes photons et électrons (**Khan, 2003**).

En mode photons, des rayons X sont produits lorsque les électrons frappent une cible de matériau à haut Z de sorte que l'énergie des électrons est convertie en un spectre d'énergie de rayons X d'énergie égale à celle des électrons incidents.

Lorsque le faisceau sort de la cible il pénètre directement dans le collimateur primaire. C'est lui qui définit le champ maximum d'irradiation par son ouverture supérieure et sa forme en cône. La forme du collimateur permet l'insertion du cône égalisateur qui a pour but de modifier la fluence du faisceau. Suite à cela, le faisceau passe dans une chambre d'ionisation qui permet de mesurer la quantité de rayonnement et de contrôler l'homogénéité et la symétrie du faisceau. En position finale dans la voie de faisceau, on distingue la partie de collimation secondaire constituée par une paire de mâchoires et par le collimateur multi-lames. Leur but est de limiter le champ dans le sens "in-plane" : elles se déplacent donc parallèlement à l'axe.

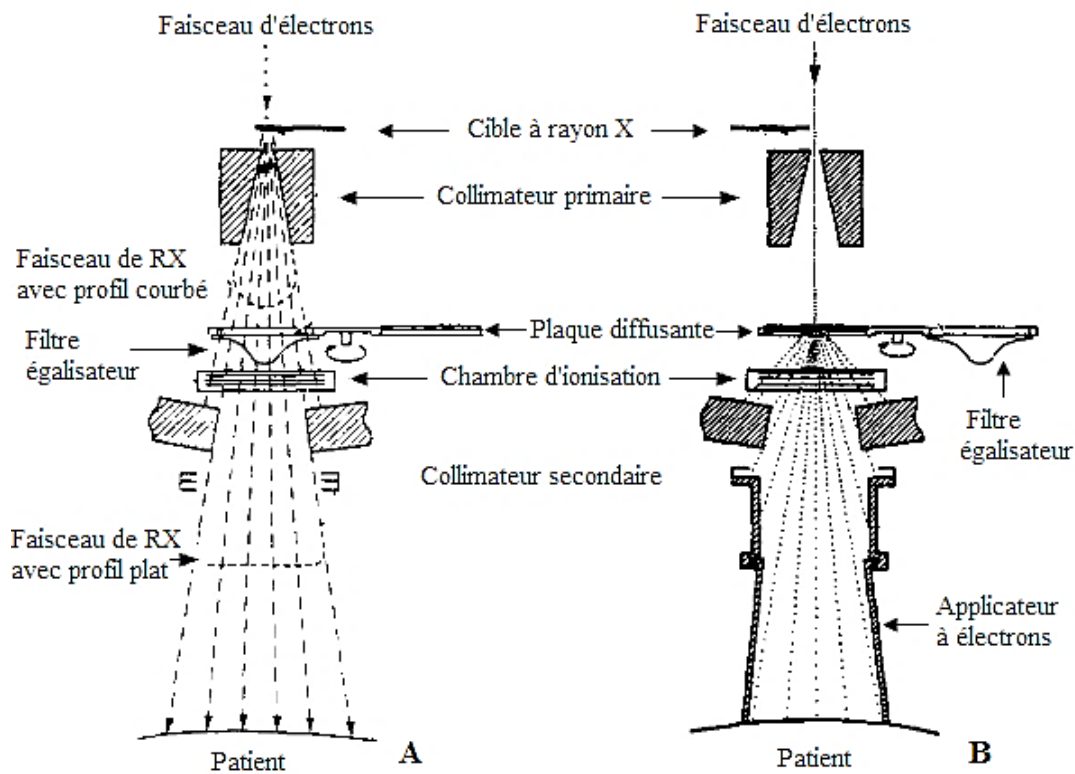


Figure II.2. Schéma des composants de la tête d'un accélérateur linéaire de radiothérapie en mode photons (A) et en mode électrons (B) (Khan, 2003; Péloquin, 2015).

En mode électrons, le faisceau atteint une couche mince d'un matériau diffusant pour élargir le faisceau, ainsi que pour obtenir une fluence uniforme d'électrons à travers le champ de traitement. Les composants majeurs dans la modification du faisceau sont des couches minces qualifiées de "feuilles de diffusion" dans la plaque diffusante. Le rôle principal de cette partie est de diffuser le faisceau quasi mono-incident en sortie de la déviation magnétique. Concernant le système de collimation, les mâchoires et le multi-lame jouent le rôle de collimateur intermédiaire. Ce n'est donc pas ce système qui délimite l'irradiation, c'est l'applicateur qui agit vraiment dans ce sens sur le faisceau.

C. Les accélérateurs de particules lourdes

Lorsqu'une particule chargée est injectée dans un champ magnétique uniforme avec une vitesse perpendiculaire au champ, elle subit une trajectoire circulaire plane dans le plan perpendiculaire à ce champ. L'avantage d'un accélérateur circulaire réside dans le fait que les particules prennent à chaque tour un peu plus d'énergie cinétique. En contrepartie, une particule chargée accélérée émet de l'énergie sous forme de rayonnement lorsqu'elle change de direction (figure II.3). Il existe plusieurs principes pour accélérer des particules. Chacun correspond à une famille d'accélérateurs. On peut citer les 3 principaux types :

Un synchrotron est schématisé en figure II.3, il est composé d'une série d'électroaimants disposés en arc de cercle et de sections droites. Les synchrotrons où le rayon de la trajectoire des particules est constant, et c'est la fréquence d'accélération qui augmente.

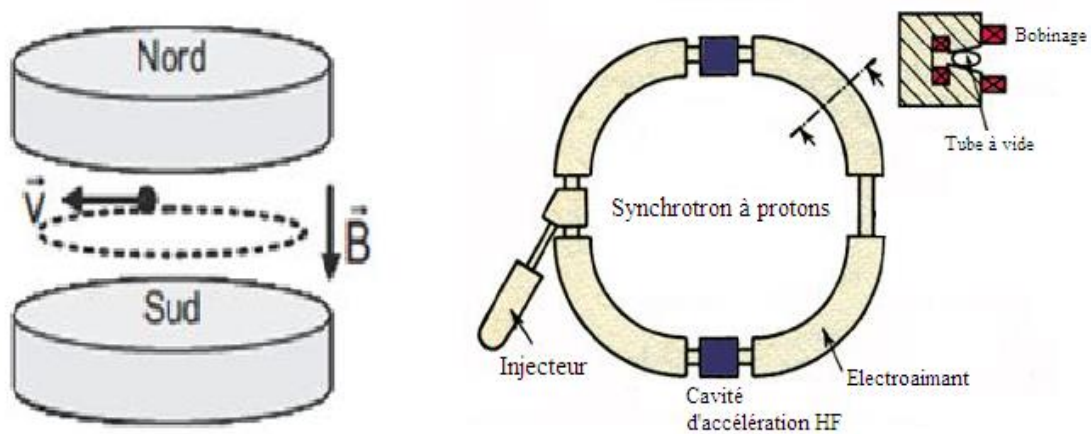


Figure II.3. Action d'un champ magnétique sur une particule chargée (gauche), schéma d'un synchrotron à protons (droite).

Un cyclotron se compose d'un électro-aimant à pôles circulaires, dans l'entrefer duquel se loge une boîte métallique (figure II.4) : La chambre d'accélération est maintenue sous un vide poussé par des pompes à vide. Les cyclotrons où le rayon de la trajectoire des particules varie, mais le champ magnétique est constant.

Dans le cas des synchrocyclotrons, la fréquence d'accélération et le rayon de la trajectoire des particules sont tous deux variables. Ces derniers sont intéressants car ils nécessitent un champ électrique alternatif moins important pour atteindre la même énergie que les cyclotrons. Ils permettent donc d'atteindre des énergies plus importantes pour un champ électrique alternatif identique (**Bondiau, 2004**).

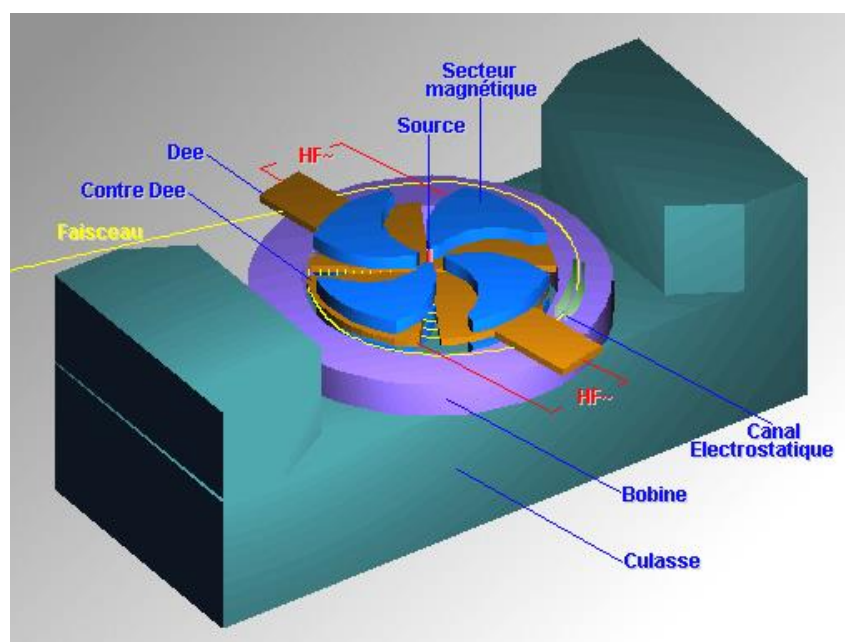


Figure II.4. Cyclotron à plusieurs secteurs

II. Les différentes techniques de traitements par radiothérapie

La radiothérapie a été utilisée pendant de nombreuses années, mais la plupart des traitements ont été faits avec des rayons X (photons). Les rayons X réussissent à détruire les tumeurs, mais ils détruisent également les tissus sains autour de la tumeur parce que le pouvoir pénétrant des rayons X diminue exponentiellement avec l'augmentation de la profondeur. Cela signifie que les rayons X déposent la plus grande partie de leur énergie près de la surface du corps (Dubois, 2017).

Les protons déposent leur énergie vers la fin de leur trajectoire et leur puissance ne diminue pas exponentiellement. Par conséquent, l'énergie du faisceau peut être délivrée avec précision au volume de la tumeur, sans nuire gravement aux tissus environnants ou aux organes critiques adjacents. Cependant, les équipements pour la production de protons, neutrons et ions lourds sont considérablement plus chers que les équipements de radiothérapie standard, aussi bien en coût d'investissement qu'en coûts de maintenance et d'entretien, ce qui exclut une large utilisation dans les services de radiothérapie standard.

On distingue quatre techniques de la radiothérapie :

- **La radiothérapie externe ou transcutanée** : la source de rayonnement est située à une distance donnée du patient.

- **La radiothérapie interne ou curiethérapie** : la source est placée au contact direct du patient soit à l'intérieur ou au plus près de la tumeur.

- **La radiothérapie métabolique** : la source radioactive non scellée (liquide ou gélule) est injectée à l'intérieur du corps afin de se fixer sur les cellules cibles.

- **La radiochirurgie** : Technique récente de radiothérapie consiste à administrer un faisceau de rayons qui encerclent la tumeur pour la détruire.

A. Techniques de radiothérapie externe

On appelle radiothérapie externe « radiothérapie conventionnelle » l'ensemble des techniques où la source d'irradiation est placée à l'extérieur du patient et généralement à une certaine distance de lui (cobalt, accélérateur). Les appareillages les plus utilisés à l'heure actuelle sont les accélérateurs linéaires de particules (photons X et électrons). Toutefois, notons l'existence d'appareils utilisant une source radioactive de cobalt 60 (rayons γ), on parle alors de la cobalthérapie. Cette technique tend à disparaître vue la décroissance radioactive de la source qui allonge les temps de traitement (**Coulibaly and Geynet, 2001**).

La radiothérapie externe utilise des accélérateurs linéaires d'électrons qui produisent des faisceaux de photons par des tensions accélératrices comprises entre 6 et 25 MV et des faisceaux d'électrons d'énergie comprise entre 4 et 25 MeV et délivrent des débits de dose de l'ordre de quelques Grays par minute.

1. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

Les nouveaux appareils de traitement permettent d'envisager une segmentation temporelle du faisceau, aboutissant à une conformation du faisceau selon la description du volume à traiter. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) est une modalité d'irradiation 3D dans laquelle le traitement du patient est réalisée par des champs présentant une fluence non homogène. Cette technique est particulièrement bien adaptée pour créer des distributions de dose de formes concaves, ajustées au plus près du volume cible évitant ainsi, en grande partie, les tissus sains (**Dubois, 2017**).

Par rapport à la radiothérapie conventionnelle, un plus grand nombre de faisceaux avec des angles d'incidences très divers sont utilisés comme le montre la figure II.5. Un des intérêts de l'RCMI réside dans l'utilisation de la planification de traitement inverse. Cette planification consiste à fixer les objectifs dosimétriques, tels que la dose de prescription au volume cible et les doses de tolérance aux organes à risques, et à laisser un algorithme itératif pour déterminer les profils d'intensité modulée optimaux.

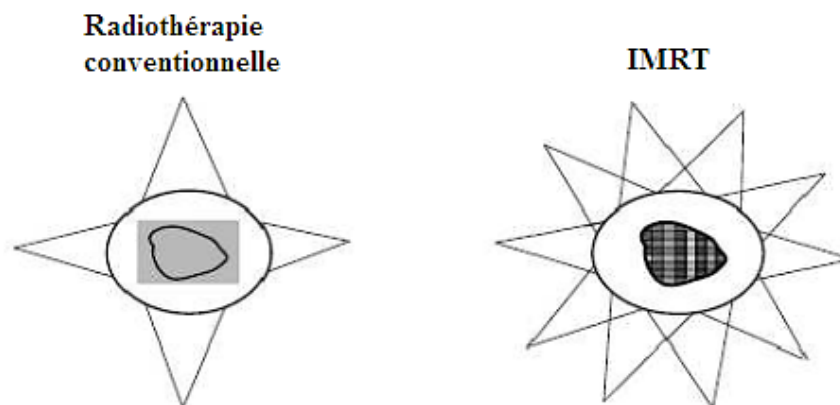


Figure II.5. Comparaison entre la radiothérapie conventionnelle et l'IMRT (**Ismail, 2009**).

Deux techniques d'irradiation par modulation d'intensité existent : *statique et dynamique*.

La technique statique consiste à additionner des segments de champs ayant chacun une fluence homogène afin d'obtenir un champ résultant inhomogène. La technique dynamique balaye l'ensemble du schéma de distribution de la dose avec une fente de forme variable définie par le collimateur. L'intensité est modulée au moyen de la vitesse de déplacement des lames.

Actuellement, l'RCMI est utilisé plus particulièrement pour traiter les cancers de la prostate, les tumeurs ORL (oto-rhino-laryngologie) et celles du système nerveux central. L'RCMI a également déjà été utilisée dans d'autres situations: cancers du sein, thyroïde, poumons, ainsi que pour des tumeurs malignes gynécologiques (**Ismail, 2009**).

2. La radiothérapie guidée par l'image

La radiothérapie guidée par l'image (IGRT : Image guided radiation therapy) est une innovation technique majeure de la radiothérapie. IGRT offre des images haute résolution en 3D qui permettent de localiser avec précision le site de la tumeur, d'ajuster la position du patient si nécessaire et de procéder au traitement, le tout dans des délais thérapeutiques standards. La réalisation technique de l'IGRT s'effectue par des dispositifs complexes (**Lagrange, J.-L., 2010**). L'expérience principale d'IGRT porte souvent sur les cancers prostatiques.

3. L'arthérapie volumique modulée

L'arthérapie volumique modulée, ou VMAT pour Volumetric Modulated Arctherapy, est une évolution de la modulation d'intensité avec le mouvement du bras de l'accélérateur (la vitesse peut être variable). Lors d'une séance VMAT, l'irradiation est réalisée avec un ou deux arcs continus autour du patient. La zone tumorale est irradiée avec une meilleure uniformité et une extrême précision, en épargnant au mieux les tissus sains (**Servagi-vernats, 2014**).

4. La tomothérapie

Cette technique associe un accélérateur de faible énergie délivrant une irradiation avec modulation d'intensité et un scanner intégré permettant de guider l'irradiation par l'image. L'accélérateur est installé dans un anneau qui tourne autour du patient, celui-ci se déplaçant longitudinalement. La dose est délivrée de manière dite hélicoïdale (plusieurs pas d'irradiation répartis sur 360°). Le principal avantage est la précision balistique, de l'ordre de 1 à 2 millimètres (proche de celle des protons). Par ailleurs, l'association de la modulation d'intensité à un dispositif de contrôle des champs d'irradiation en 3D améliore la définition de la zone d'irradiation et la précision du traitement (**Blanchard, 2010**).

5. La radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique est une technique de radiothérapie guidée par l'image de très haute précision qui permet de :

- Délivrer de très fortes doses de radiothérapie dans de petits volumes.
- Réaliser des traitements dits "radio-ablatifs", qui détruisent la tumeur.
- Epargner les organes sains avoisinants.

Un exemple de traitement utilisant cette méthode est illustré sur la figure II.6.

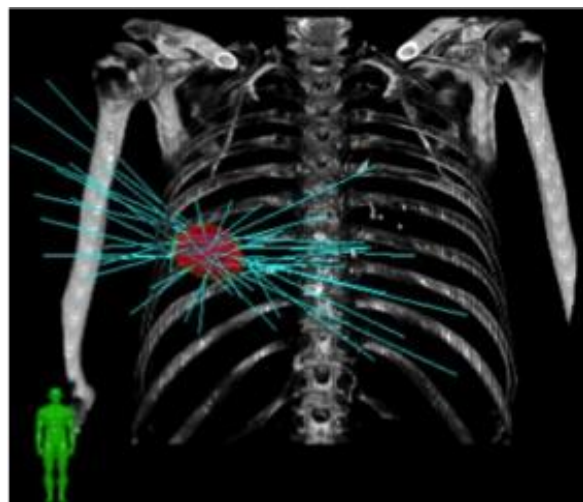


Figure II.6. Exemple d'un traitement d'un cancer du poumon par CyberKnife.

Le système Cyberknife est une technique de radiothérapie stéréotaxique qui utilise la robotique pour traiter des tumeurs dans tout le corps. Il se caractérise par l'association d'un robot industriel, d'un accélérateur linéaire compact et d'un système d'imagerie permettant un repositionnement en temps réel. Lors du traitement, le bras passe automatiquement par certaines positions dans l'espace selon un trajet systématiquement suivi. Plusieurs avantages sont associés au Cyberknife comme la précision et la non invasivité (**Blanchard, 2010**).

6. L'Hadronthérapie

a) *Principe et description*

L'hadronthérapie est une technique de radiothérapie destinée à détruire des cellules en les irradiant avec un faisceau de particules, les hadrons, qui incluent les neutrons, les protons, et les ions (carbone, néon, hélium...).

L'intérêt des recherches sur l'hadronthérapie résulte des propriétés associées à ces faisceaux de particules, à savoir :

- La précision balistique (carbone, proton).
- L'effet radiobiologique avec un rayonnement à transfert d'énergie linéaire élevé (neutron, carbone).

L'hadronthérapie nécessite des équipements lourds et spécifiques, à savoir :

- Source et accélérateur de particules (synchrotron ou cyclotron),
- Dispositif de pilotage du faisceau de traitement,
- Dispositifs de préparation, de conduite et de contrôle du traitement.

Ces équipements entraînent des investissements matériels et financiers très lourds et la nécessité d'une coopération multidisciplinaire pour leur utilisation (**Blanchard, 2010**).

b) *La protonthérapie*

La protonthérapie est un type établi de radiothérapie, qui utilise l'énergie de particules chargées positivement appelées protons et qui sont accélérés à des vitesses très élevées. Les protons se déplacent rapidement à travers les tissus avec peu d'interactions et sans changer beaucoup la trajectoire originale jusqu'à ce qu'ils atteignent une profondeur bien définie où le pic de Bragg se produit et la dose est déposée. La protonthérapie peut traiter des tumeurs profondes près d'organes fragiles, comme les mélanomes de la rétine ou des tumeurs nerveuses (**Schulz-ertner and Schlegel, 2006**). La protonthérapie est parfois utilisée pour traiter certaines affections, telles que :

- Tumeurs cérébrales.
- Cancers de la tête et du cou.
- Cancer de la prostate.

En protonthérapie, il est possible d'arrêter totalement le faisceau de proton dans la tumeur. Elle rend donc possible le traitement des zones sensibles en limitant au maximum la dose dans les tissus sains situé en aval de la tumeur tout en gardant un contraste confortable entre la zone tumorale et les tissus sains en amont.

c) La neutronthérapie :

La neutronthérapie se définit comme l'ensemble des traitements de radiothérapie utilisant des neutrons, et ce, quelles que soient leurs caractéristiques cinétiques (neutrons lents ou rapides). Les neutrons sont séparés et excités par un accélérateur de particules très puissant, le cyclotron (dans la majorité des cas) et de réacteurs nucléaires. L'avantage qu'offre cette technologie résulte des caractéristiques des rayons émis et, plus précisément, de leur capacité à transférer une grande quantité d'énergie aux structures biologiques qu'elles traversent.

La neutronthérapie est employée en cas de résistance aux autres radiothérapies, et en particulier dans les tumeurs de la base du crâne et les sarcomes. Elle a été utilisée pour traiter les tumeurs des glandes salivaires, de la tête et du cou, de la prostate, du sein, les sarcomes des tissus mous et les mélanomes. Cependant, l'action thérapeutique de la neutronthérapie n'a été bien observée que pour certaines tumeurs malignes ; elle dépend du siège de la tumeur, de son type histologique, et du degré de malignité (**Hassen-khodja and R.Lance, 2003**).

d) Hadronthérapie par ion carbone

L'application thérapeutique des ions carbone est basée sur la possibilité de combiner les avantages de la précision balistique des protons et les avantages de l'effet différentiel radiobiologique des neutrons. La distribution de dose en profondeur des ions carbone est caractérisée par l'existence d'un plateau et d'un pic de Bragg. Cette précision balistique conduit à la protection des tissus sains. Les ions carbonés, tout comme les neutrons, sont des particules à haut transfert d'énergie linéaire, TEL. Lorsque les ions carbonés pénètrent dans les tissus, ils sont progressivement ralentis et leur TEL augmente. L'effet biologique se manifeste au niveau du pic de Bragg à la fin de la trajectoire des ions (**Blanchard, 2010**).

B. La radiochirurgie

La radiochirurgie est un traitement anticancer locorégional. Il s'agit d'une sorte de chirurgie sans scalpel, une intervention qui utilise des rayonnements très puissants et très précis, et qui ne nécessite pas l'ouverture du crâne. Dans le cadre du cancer, la radiochirurgie est utilisée dans le traitement des tumeurs cérébrales de moins de 3 cm, situées dans des zones du cerveau inopérable ou à haut risque chirurgical.

Le Gamma Knife est la machine de radiochirurgie par excellence délivrant des rayons ionisants grâce à des faisceaux focalisés de rayons gamma, eux-mêmes émis par 201 sources de Cobalt 60 convergentes fixées à un bouclier hémisphérique en acier (**Massager, 2012**). La tumeur se trouve au point de convergence de tous ces rayons : c'est le principe de la sélectivité anatomique (figure II.7). Ces rayons vont détruire la zone ciblée.

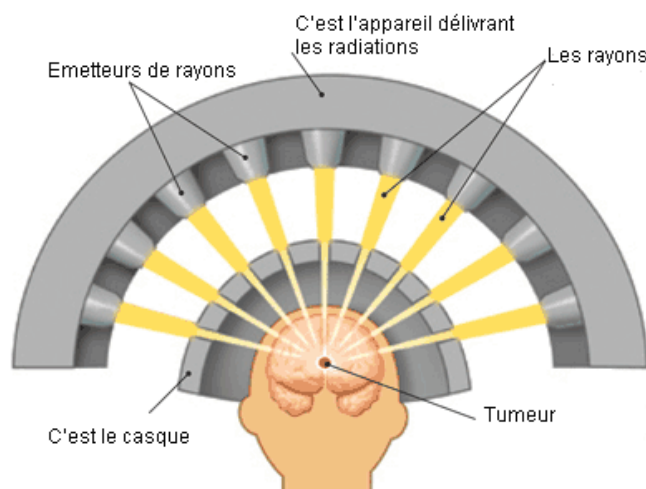


Figure II.7. Principe général d'une irradiation stéréotaxique.

C. La curiethérapie

La Curiothérapie est la plus ancienne application thérapeutique de la radioactivité. Dès 1901, à l'époque de Pierre et Marie Curie, on prend conscience de l'effet des radiations et de la possibilité de les utiliser dans des buts médicaux en mettant en contact les substances radioactives avec les tumeurs quand elles sont externes ou accessibles.

La curiothérapie permet de traiter, de façon spécifique ou en complément d'un autre traitement, des tumeurs cancéreuses, notamment de la sphère ORL, de la peau, du sein ou des organes génitaux. Elle utilise des sources radioactives scellées (iridium, césium) placées lors d'une intervention dans les tissus tumoraux ou dans une cavité naturelle (vagin, utérus). Le tableau II.1 regroupe les caractéristiques de quelques sources utilisées en curiothérapie.

Tableau II.1. Caractéristiques de quelques sources utilisées en curiothérapie (Coulibaly and Geynet, 2001).

	<i>Césium 137</i>	<i>Iridium 192</i>	<i>Iode 125</i>
Période radioactive	30,18 ans	74,02 jours	60 jours
Types de sources	Scellée	Non scellée	Scellée
Forme des sources	"Grains" de 5mm de longueur mises bout à bout dans une gaine en acier inoxydable	Fils souples d'iridium entourés d'une gaine de platine protectrice	"Grains" de titane renfermant des sphères contenant l'iode incorporé à une résine
Applications	Gynécologique	Curiothérapie intra cavitaire	Curiothérapie interstitielle

La curiothérapie à bas débit est la plus répandue. Elle délivre des débits de dose de 0,4 à 2 Gy par heure et nécessite l'hospitalisation du patient durant plusieurs jours. Les sources

d'iridium-192 sont destinées aux applications à l'intérieur des tissus. Elles se présentent le plus souvent sous forme de fils de 0,3 à 0,5 mm de diamètre, ayant une longueur maximale de 14 cm.

La curiethérapie pulsée à moyen débit délivre des doses identiques à celles de la curiethérapie à bas débit, mais réparties sur des temps plus courts. Les irradiations sont fractionnées en plusieurs séquences (pulses). Le patient ne porte pas en permanence des sources, ce qui améliore son confort et lui permet de recevoir des visites.

La curiethérapie à haut débit utilise une source d'iridium-192 de quelques millimètres, d'activité beaucoup plus forte et délivrant des débits de dose supérieurs à 12 Gy/h. Les temps de traitement durent quelques minutes. Les irradiations sont conduites dans un local s'apparentant à une salle de radiothérapie externe. La curiethérapie à haut débit est utilisée principalement pour le traitement des cancers de l'œsophage et des bronches.

La curiethérapie nécessite d'abord l'insertion d'un « vecteur de source » dans le corps humain (un cathéter, une aiguille, ...) à petite distance de la tumeur. Ensuite, une source de rayons peut être insérée dans le vecteur. La source radioactive est insérée temporairement dans le vecteur de source, et ensuite retirée. Ce traitement temporaire est le plus souvent automatisé : ce n'est pas le radiothérapeute-oncologue qui pousse la source dans l'applicateur mais bien une machine connectée aux aiguilles ou cathéters. Cet engin est aussi appelé un « projecteur de source ».

Conclusion

Les différentes modalités de la radiothérapie et les sources de rayonnements utilisées lors des séances de radiothérapie ont été bien détaillées dans ce chapitre. L'évolution des techniques de radiothérapie (modulation d'intensité, tomothérapie, radiothérapie en conditions stéréotaxiques) permet une meilleure conformation de la tumeur et une augmentation de la dose délivrée au volume cible, afin d'accroître le contrôle tumoral.

L'hadronthérapie présente des avantages balistiques qu'on ne peut nier. Le profil de dépôt de dose des hadrons est beaucoup plus avantageux que celui des rayonnements de la radiothérapie car il garantit une distribution précise de la dose et permet de limiter l'irradiation des tissus sains en amont et de les protéger en aval. La curiethérapie utilise des sources radioactives scellées placées lors d'une intervention dans les tissus tumoraux afin de traiter ces tumeurs.

**Chapitre III : DOSIMETRIE EN
RADIOTHERAPIE : PRINCIPE ET
TECHNIQUES**

Introduction

En radiothérapie, un détecteur est un dispositif capable de mesurer la dose déposée dans un volume sensible par le rayonnement ionisant. La mesure de la dose absorbée peut s'effectuer à l'aide de plusieurs types de détecteurs. La dosimétrie est la discipline qui s'attache à mesurer les effets des rayonnements ionisants dans la matière, en particulier dans les tissus biologiques. Les grandeurs dosimétriques utilisées sont des grandeurs macroscopiques définies de façon formelle par la commission internationale des unités et mesures radiologiques (ICRU).

Au cours de ce chapitre, nous définirons dans la première partie quelques notions de la dosimétrie, nous décrirons comment la dose se répartit dans la matière et quels sont les paramètres pouvant influencer cette répartition. Les définitions évoquées durant cette partie sont celles des grandeurs qui représentent l'outil nécessaire pour corrélérer des mesures physiques aux effets des irradiations. La deuxième partie porte sur la mesure de la dose absorbée en radiothérapie à travers les différents détecteurs les plus utilisés lors de la mise en œuvre de la dosimétrie in vivo, et on finira par des notions sur la technique de la résonance paramagnétique électronique (RPE).

I. Notions de la dosimétrie

A. Introduction à la dosimétrie

La dosimétrie des rayonnements (ou simplement « dosimétrie ») concerne la mesure de la dose absorbée ou du débit de dose résultant de l'interaction des rayonnements ionisants avec la matière. Plus généralement, il se réfère à la détermination (par mesure ou calcul) de ces quantités, ainsi qu'à toutes les autres quantités radiologiquement pertinentes telles que : l'exposition, la fluence, l'équivalent de dose, etc.

Le but de la dosimétrie est d'évaluer quantitativement l'énergie absorbée afin de :

- Prévoir les effets des traitements en radiothérapie aussi bien sur les tissus sains que les tissus tumoraux ;
- Mesurer l'énergie déposée dans les tissus lorsque les rayonnements ionisants sont utilisés à des buts diagnostiques ;
- Définir des normes de protection vis-à-vis de ces rayonnements (radioprotection).

1. Fluence et fluence énergétique

a) *Fluence*

Lorsqu'un faisceau traverse une surface dS , supposée petite, qui lui est perpendiculaire, la fluence radiative Φ , d'unité [cm^{-2}], de ce faisceau est le nombre de particules incidentes dN divisé par unité de surface (figure III.1). La formule suivante peut s'appliquer à un nombre de photons aussi bien qu'à un nombre de particules chargées (Podgorsak, 2005).

$$\Phi = dN/dS \quad (1).$$

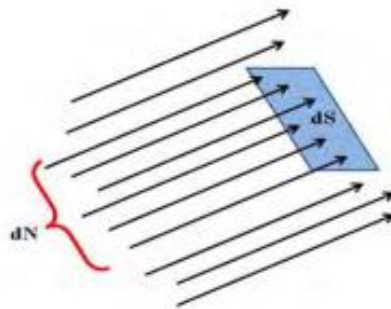


Figure III.1. Fluence radiative de faisceau.

b) *Fluence énergétique*

La fluence énergétique ψ , d'unité [$\text{MeV} \cdot \text{cm}^{-2}$], est la quantité d'énergie emportée par le faisceau à travers la surface dS . Si E est l'énergie d'un faisceau supposé mono-énergétique, on a donc :

$$\psi = \Phi \cdot E = \frac{dN}{dS} \cdot E \quad (2).$$

2. La dose et le débit de dose absorbée

a) *Dose absorbée*

La pénétration des rayonnements ionisants dans la matière se traduit par une cession d'énergie. La dose absorbée correspond à la quantité de cette énergie cédée par unité de masse de la matière exposée aux rayonnements.

La dose absorbée D en un point déterminé est donnée par la relation :

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (3).$$

L'unité de dose absorbée est le Gray (Gy) : $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$.

b) *Débit de dose absorbée :*

Le débit de dose absorbée, note D' , est la dose absorbée par unité de temps, exprimé par :

$$D' = \frac{dD}{dt} \quad (4).$$

Le débit de dose absorbée s'exprime en Gy/s.

3. Kerma

Kerma est l'abréviation de « Kinetic Energy Released per unit Mass in the medium », On parle d'Energie Cinétique Déposée par unité de Masse.

C'est une grandeur physique utilisée pour la dosimétrie des faisceaux de particules sans charge. Soit un faisceau traversant un corps matériel de masse dm , le kerma est la quantité d'énergie perdue dans cette traversée, par unité de masse du corps (**Podgorsak, 2005**). Si E_e est l'énergie entrante et E_s celle qui subsiste à la sortie, l'énergie perdue vaut $dE = E_e - E_s$:

$$Kerma = dE/dm \quad (5).$$

Le Kerma et la dose absorbée s'expriment avec la même unité. Cependant ce n'est que lorsque l'équilibre électronique est atteint dans le milieu que les deux quantités Kerma et dose absorbée sont égales.

4. Dose équivalente et dose efficace

a) La dose équivalente (H) :

Lorsqu'une matière absorbe le rayonnement, celui-ci peut produire un effet biologique. Étant donné que l'interaction avec les matières biologiques varie en fonction des différents types de rayonnement ionisant, des doses absorbées ayant la même valeur n'ont pas nécessairement les mêmes effets biologiques. Un facteur de pondération radiologique (w_r) est utilisé pour mettre en équivalence les différents types de rayonnement et leur efficacité biologique. L'unité de dose équivalente est le sievert (Sv).

b) Dose efficace (E) :

Le mode de réaction biologique à un type de rayonnement donné peut varier en fonction des tissus et des organes. Ceci est pris en compte en multipliant la dose équivalente reçue par un organe ou un tissu par son facteur de pondération (w_t).

L'unité utilisée pour exprimer la dose efficace est également le sievert (Sv). Ce concept a été introduit pour prendre en compte le risque total résultant de l'exposition de plusieurs organes de radiosensibilités différentes.

B. Paramètres de la caractérisation dosimétrique

Pour l'application thérapeutique des rayonnements, il est indispensable de comprendre comment la dose se répartit dans la matière et quels sont les paramètres pouvant influencer cette répartition.

1. Rendement de dose en profondeur

Le rendement de dose en profondeur (Percentage Depth Dose PDD) est le rapport exprimé en pourcentage de la dose D_z mesurée à la profondeur z , sur l'axe, à la dose D_e mesurée à la profondeur du maximum de dose (figure III.2).

$$PDD (\%) = 100 \times \frac{D_z}{D_e} \quad (6).$$

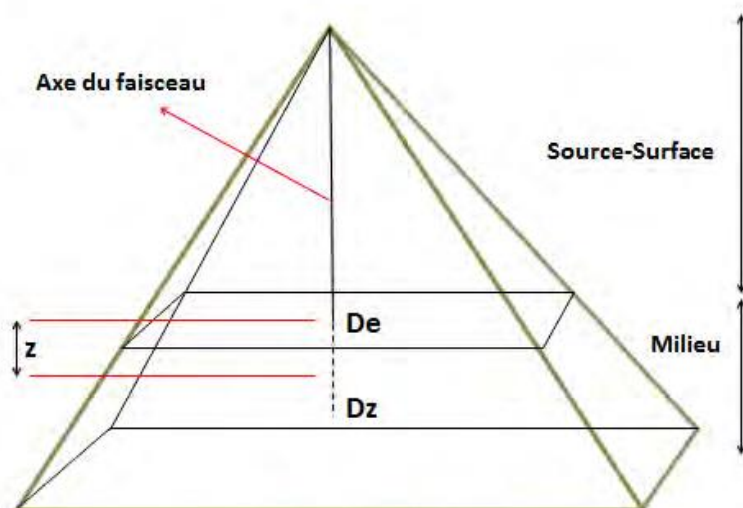


Figure III.2. Schématisation du rendement de dose en profondeur.

Le rendement de dose en profondeur dans l'eau dépend de trois paramètres : l'énergie du faisceau, la taille du champ d'irradiation et la distance source-surface du milieu.

La courbe donnant la variation de la dose absorbée en fonction de la profondeur dans l'eau sur l'axe du faisceau d'irradiation à une distance source-surface du fantôme fixe, est appelée courbe de rendement en profondeur. La figure III.3 compare les courbes de dose en profondeur pour les divers faisceaux de particules : les photons (provenant d'une source de cobalt et d'un accélérateur linéaire de 8 MeV), les électrons de 20 MeV, les neutrons et les protons de 200 MeV. Avec les protons, la dose la plus élevée est libérée vers la fin de leur plage donnant lieu au « pic de Bragg » (Orecchia et al., 1998).

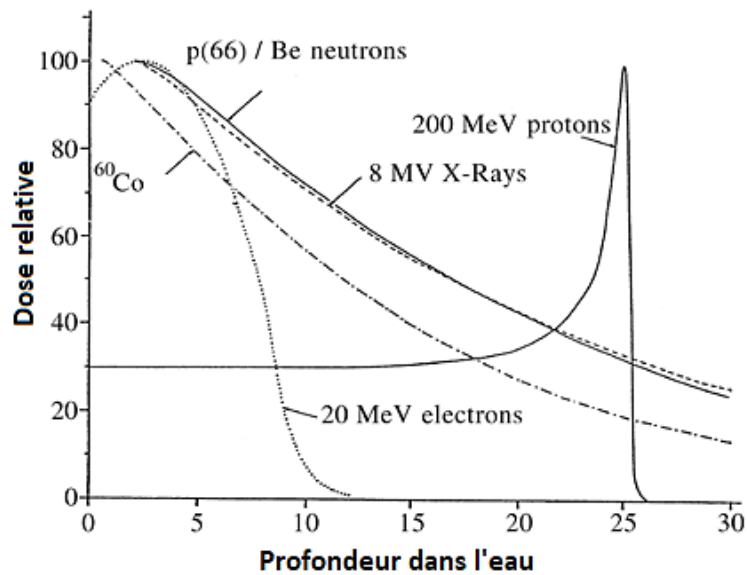


Figure III.3. Les courbes de dose en profondeur pour différents types de rayonnements utilisés en radiothérapie en fonction de la profondeur de pénétration dans l'eau (Orecchia et al., 1998).

2. Profil de dose absorbée

Lorsque le milieu est traversé par un faisceau, on observe dans ce plan, un décroissement de la dose à proximité des bords du faisceau. Le profil de dose correspond à la variation de la dose le long d'un axe dans un plan perpendiculaire à l'axe du faisceau. Les valeurs de dose sont normalisées par rapport à la valeur de la dose mesurée sur l'axe.

Le profil de dose est mesuré dans l'eau avec une chambre d'ionisation suivant les directions médianes du champ (appelées inplane selon la mâchoire Y et crossplane selon la mâchoire X) et suivant les diagonales.

Le profil de dose permet de contrôler l'homogénéité, la symétrie ainsi que la pénombre de faisceaux. Il se compose de trois régions distinctes (figure III.4) :

Région 1 : un plateau (zone homogène et symétrique),

Région 2 : une zone de décroissance (pénombre physique).

Région 3 : une queue en dehors du champ d'irradiation correspondant à la transmission à travers le collimateur.

La pénombre définit la région à la limite du champ d'un faisceau de radiothérapie où la dose absorbée change rapidement.

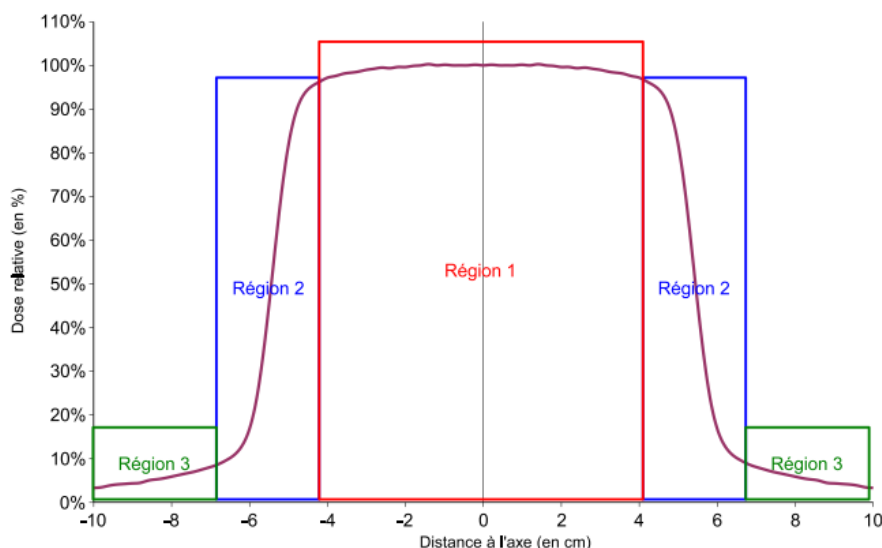


Figure III.4. Profil de dose d'un champ de photons de 6 MV et de dimensions 10×10 cm² mesuré dans l'eau selon l'axe médian crossplane à une profondeur de 10 cm et à une distance source surface de l'eau de 90 cm.

C. Caractérisation d'un dosimètre

Les dosimètres sont classés en deux catégories générales : les dosimètres passifs et les dosimètres actifs. Un dosimètre passif produit un signal radio-induit qui est stocké dans l'appareil. Le dosimètre est ensuite traité et les résultats sont analysés. Un dosimètre actif produit un signal radio-induit et affiche une lecture directe de la dose détectée ou du débit de dose en temps réel.

Il existe de nombreux types de dosimètres et chaque type a ses limites. La qualité des résultats fournis par un dosimètre dépend de nombreux facteurs (**Mclaughlin and Desrosiers, 1995**). Parmi ces facteurs :

- Adéquation du système de dosimétrie en fonction de sa réponse sur la gamme de doses d'intérêt.
- Réponse étalonnée en fonction de l'énergie du rayonnement et de l'angle formé entre la source et le détecteur du dosimètre.
- Reproductibilité, possibilité de relecture et stabilité de la mesure.
- Dose minimale mesurable ou limite de détection.
- Caractéristiques de dépôt d'énergie : type de rayonnement, spectre et débit de dose.
- Emballage, manipulation, conditions géométriques d'irradiation.
- Technique et conditions analytiques, ainsi que la facilité et la vitesse de lecture.
- Facteurs de stabilité du dosimètre durant une période de stockage.
- Coût et disponibilité par rapport à l'application.

II. La dosimétrie in vivo

A. Définition et objectifs

La dosimétrie in vivo (DIV) est l'étape finale d'une longue série de procédures d'assurance qualité. Elle consiste à réaliser des mesures de dose directement sur le patient pendant l'irradiation, à l'aide de détecteurs placés en des sites facilement accessibles tels que la peau ou plus rarement des cavités naturelles du corps. Elle est recommandée pour l'amélioration de la qualité des traitements et elle permet la détection de plusieurs types d'erreurs (**Benoit, 2008**).

B. Procédure de mesure

Pour une évaluation « directe » de la dose délivrée, le meilleur moyen consisterait à placer un dosimètre directement au point de spécification de la dose (volume cible), ce qui est rarement possible. Dans quelques cas particuliers, il est possible de réaliser des mesures intracavitaires, mais généralement, la détermination de la dose au point de spécification se fait par calcul à partir des doses mesurées à l'entrée et à la sortie du patient (**Mijnheer et al., 2013**).

1. Mesure de la dose à l'entrée

Dans ce cas, le détecteur est placé sur l'axe du faisceau, ou en un point représentatif de la dose délivrée par celui-ci, directement sur la peau du patient. La valeur mesurée de la dose à l'entrée est alors fonction des caractéristiques du faisceau émis par la machine, du positionnement du patient et de la présence des accessoires interposés dans le faisceau. Cette mesure de la dose à l'entrée permet de contrôler le temps d'irradiation, la bonne prise en compte des accessoires et la mise en place correcte du patient à la bonne distance de la source de traitement. La mesure de la dose à l'entrée sur l'axe du faisceau est comparée à la dose à l'entrée calculée par le système de calcul de distribution de dose ou par le logiciel indépendant de calcul des unités moniteur.

2. Mesure de la dose en sortie

La valeur de la dose mesurée en sortie du faisceau, sur ou en dehors de l'axe, est fonction, en plus des caractéristiques du faisceau évoqué précédemment, des données anatomiques du patient utilisées pour le calcul du nombre d'unités moniteur. Elle permet de ce fait de valider les paramètres tels que l'épaisseur du patient et la prise en compte correcte des hétérogénéités.

Lorsque la mesure de la dose à la sortie est couplée à la mesure de dose à l'entrée, il est possible de reconstituer par le calcul la dose délivrée au point de spécification et de la comparer à la dose prescrite.

C. Etat de l'art des détecteurs pour la dosimétrie *in vivo*

Les physiciens médicaux disposent de plusieurs appareils de mesure pour la dosimétrie *in vivo*. La partie suivante s'intéresse à la description des principes et des performances des outils de dosimétrie les plus utilisés en radiothérapie (Ahmed, 2015).

1. Chambre d'ionisation

La chambre d'ionisation a été le premier détecteur à être utilisé comme dosimètre *in vivo*. Il existe différents types de chambre d'ionisation comme les chambres cylindriques utilisées pour l'assurance qualité des faisceaux de photons en radiothérapie ou les chambres plates utilisées pour la dosimétrie des électrons ainsi que des photons de basse énergie.

Le principe de fonctionnement repose sur la création de paires électron / ion dans le volume sensible. L'électrode centrale est portée à une haute tension positive ou négative, alors que, l'enceinte est en général mise à la masse. Ceci va créer un champ électrique entre la paroi de l'enceinte et l'électrode centrale. Le rayonnement incident ionise le gaz et les ions créés dans le gaz remplissant l'enceinte sont donc attirés par l'une des électrodes suivant leur signe et collectés par cette électrode, d'où l'apparition d'un courant proportionnel à la dose de rayonnement reçue (figure III.5).

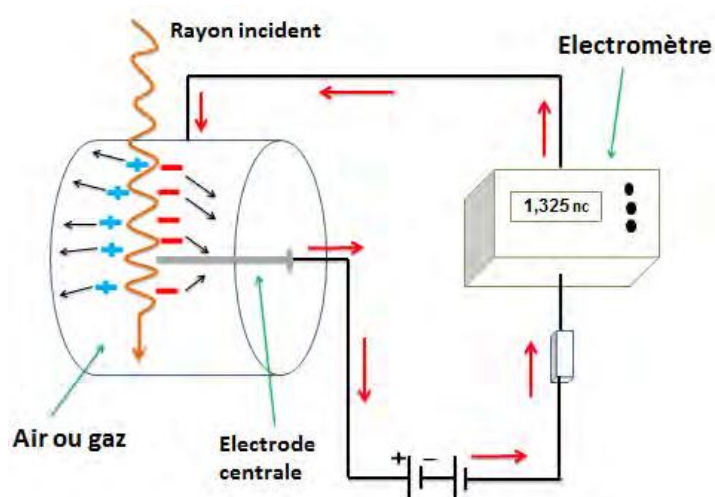


Figure III.5. Principe de fonctionnement d'une chambre d'ionisation utilisée en radiothérapie.

Un des avantages de la chambre d'ionisation est le fait que l'énergie nécessaire pour générer une paire d'ions dans l'air est peu dépendante de l'énergie du rayonnement incident

(Agosteo et al., 2008). La chambre d'ionisation sert de référence pour étalonner les autres types de détecteurs utilisés comme dosimètre in vivo en radiothérapie. La figure III.6 illustre une chambre d'ionisation de type 31010 de PTW-Freiburg (PTW : Physikalisch-Technische Werkstätten), destinée à une utilisation avec des fantômes d'eau.



Figure III.6. Exemple de chambre d'ionisation type PTW-Freiburg 31010

2. Les diodes

Une diode au silicium est un détecteur constitué d'une jonction P-N. Pendant l'irradiation, il y a formation de paires électrons-trous dans la zone de déplétion dont la collection induit un courant d'intensité proportionnel au débit de dose absorbée, mesuré avec un électromètre (Perrot, 2013).

Les diodes sont très largement utilisées en dosimétrie médicale en raison de leur robustesse et de leur simplicité d'utilisation : dosimétrie in-vivo, stéréotaxie, curiethérapie ainsi que dans les mesures sur fantôme. Elles possèdent une bonne résolution spatiale, vu leur volume sensible très petit. Elles sont donc performantes pour des mesures en petits champs (Perrot, 2013). Cependant, il est nécessaire de les étalonner régulièrement. En effet elles ont la propriété de perdre leur sensibilité avec la dose absorbée cumulée (Alecu et al., 1999).

3. Films radiologiques

Le film radiographique est constitué de grains de bromure d'argent (AgBr), enrobés d'une émulsion de gélatine. Les films radiographiques ont néanmoins l'inconvénient de ne pas être équivalent tissu, certains auteurs ont montré aussi une variation de la densité optique avec le débit de dose (Djouguela et al., 2005; Martens et al., 2002). Ils sont fréquemment utilisés en raison de la facilité d'utilisation et des habitudes des physiciens.

4. Films radiochromiques

Pour des raisons pratiques, les films radiologiques tendent à être remplacés par les films radiochromiques. Les films radiochromiques sont intéressants car ils permettent à la fois de

visualiser et de quantifier la région de dose maximale. Ils sont constitués d'une ou plusieurs couches actives protégées par une enveloppe en polyester. L'irradiation de ces films entraîne une réaction de polymérisation conduisant à un changement de couleur du film. Selon l'intensité de la couleur obtenue on peut savoir directement la dose absorbée par le film puisqu'il y a une proportionnalité entre les deux. Les films radiochromiques sont équivalents tissu et sont largement utilisés en dosimétrie médicale (**Butson et al., 2003; Soares, 2007**). Néanmoins, la majorité des films radiochromiques est sensible à la température pendant et après l'irradiation. Ils sont également sensibles à l'humidité et aux UV (**Klassen et al., 1997**).

5. Dosimètres Thermoluminescents

Les matériaux thermoluminescents (TLD) offrent la propriété, lorsqu'ils sont chauffés selon un cycle déterminé, d'émettre une luminescence d'intensité proportionnelle à la dose qu'ils ont reçue. Le fluorure de lithium reste le matériau le plus populaire en raison de son numéro atomique proche de celui des tissus et de sa large dynamique avec la dose : 10^{-5} à 10^3 Gy. L'utilisation de ces dosimètres nécessite une procédure d'étalonnage lourde, délicate et chronophage (préchauffage, chauffage, vidage de l'échantillon) et ne permet que des mesures de doses a posteriori. Dans le domaine de la radiothérapie, les TLDs sont utilisés pour la vérification de la dose délivrée lors des traitements par irradiation corporelle totale (**Dusenbery and Gerbi, 2001; Engström et al., 2005**).

6. Détecteurs à luminescence stimulée optiquement

La Luminescence Stimulée Optiquement (OSL : Optically Stimulated Luminescence) utilise des cristaux possédant des centres pièges et des centres de recombinaison. L'irradiation d'un cristal se traduit par l'excitation d'électrons dans la bande de conduction suivie d'une relaxation dans les centres pièges. Suite à une stimulation optique utilisant une lumière comme le laser, les électrons piégés sont excités vers la bande de conduction et, passant par les centres de recombinaison, émettent une luminescence visible. Là encore, l'intensité de celle-ci est proportionnelle à la dose déposée par l'irradiation initiale (**Yukihara and Mckeever, 2009**). Le dosimètre OSL est utilisé comme système de dosimétrie in-vivo implantable pour la curiethérapie, où la sonde est placée dans l'un des cathéters utilisés dans l'application de curiethérapie pour mesurer la dose délivrée.

Ces détecteurs présentent des caractéristiques intéressantes : la réponse est indépendante de l'énergie utilisée ; elle couvre une large gamme de dose ; la lecture d'un signal lumineux interprétable n'entraîne pas la perte totale de l'information dosimétrique et peut permettre ainsi une nouvelle lecture différée dans le temps ; et le coût global de mise en œuvre est assez faible

(Jursinic, 2013; Viamonte et al., 2008). Cependant, la réponse de ces détecteurs est non linéaire avec la dose.

7. Transistor à effet de champ à structure métal-oxyde-semiconducteur

Le transistor à effet de champ à structure métal-oxyde-semiconducteur (acronyme anglais de Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor MOSFET) représente un développement récent pour la dosimétrie in vivo. Les dosimètres MOSFET sont maintenant utilisés comme dosimètres cliniques pour les faisceaux de rayonnement de radiothérapie. Leur principe repose sur les propriétés de piégeage de charges dans l'oxyde de grille lors de la soumission à un rayonnement ionisant (Ismail, 2009; Rosenfeld, 2006). Le système regroupe, dans une capsule de verre, un MOSFET de type P-Channel, un microprocesseur, et un système de transmission du signal comme le montre la figure III-7.

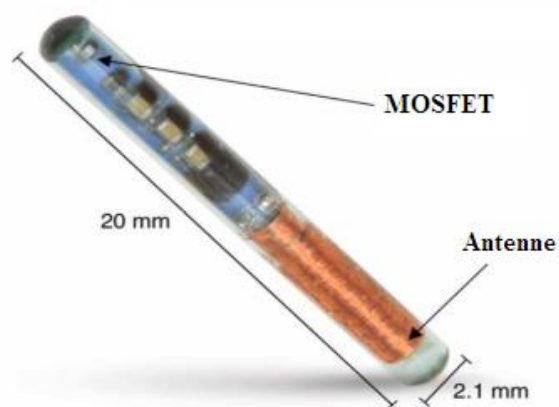


Figure III.7. Système de dosimétrie in-vivo implantable utilisant un MOSFET (Ismail, 2009).

Le dosimètre MOSFET est un petit appareil portable pour la surveillance et la lecture directe du débit de dose de rayonnement. C'est un transistor à 4 électrodes (la source, le drain, la grille et le substrat). Les MOSFET sont parmi les dosimètres qui ont la résolution spatiale la plus élevée ainsi qu'une réponse qui ne dépend pas du débit de dose pour les irradiations de courte durée dans lesquelles le fading est négligeable. Néanmoins, ils souffrent d'une durée de vie limitée et une fragilité relative. Ils présentent un changement de leur sensibilité avec la dose cumulée avant d'atteindre leur limite d'utilisation (Marcié et al., 2005; Ramani et al., 1997).

D. Comparaison des différents systèmes dosimétriques

Le tableau III.1 montre une liste des principaux avantages et limites des détecteurs les plus utilisés en dosimétrie in vivo.

Tableau III.1. Avantages et limites des dosimètres les plus utilisés pour la dosimétrie.

Dosimètre	Avantages	Limites
Chambre d'ionisation	Très précise Lecture immédiate	Aucun enregistrement permanent Fragile et facilement endommagé
Films radiologiques	Facile a utilisé	Non équivalents tissu Variations avec le débit de dose Influence des conditions de développement sur la réponse
Films radiochromiques	Equivalents tissu Très haute résolution spatiale Non dépendance au débit de dose	Faible sensibilité aux faibles doses Sensibles à la température pendant et après l'irradiation. Sensibles à l'humidité et aux UV
MOSFET	Petit volume sensible Fonctionnement sans câble Implantable	Durée de vie faible Relative fragilité
TLD	Nombreuses formes Equivalent tissus mous Pas de câbles	Fading La lecture est différée et longue L'opérateur doit être expérimenté
OSL	Bonne précision Peu fragile et peu coûteux Large gamme de lecture de dose	Réponse non linéaire avec la dose

III. Généralités sur la dosimétrie par Résonance Paramagnétique Electronique

A. Introduction

La RPE a été découverte en 1945 par Zavoisky qui a étudié l'absorption d'une onde radiative par une substance paramagnétique dans un champ magnétique (**Zavoisky, 1944**). Aujourd'hui la RPE est utilisée dans de nombreux domaines tels que la chimie (étude du comportement des radicaux libres produits par irradiation), l'archéologie (datation), et la physique (détection de défauts dans les cristaux, étude des effets d'irradiation sur les semi-conducteurs, estimation de la dose due à une irradiation, etc.).

La spectrométrie par RPE est une méthode basée sur l'absorption d'une onde hyperfréquence par une espèce paramagnétique placée dans un champ magnétique. Cette technique permet de mesurer la concentration de radicaux libres induits par une irradiation dans des matériaux organiques ou inorganiques (**McLaughlin, 1993; Regulla, 2000**).

La RPE présente certainement des avantages par rapport aux autres techniques, notamment par son domaine de mesure étendu, son incertitude relativement peu élevée et sa mesure non destructive (**Dolo et al., 2005**). Cette technique est la plus reproductible pour la réalisation d'une proportionnalité précise entre la concentration des radicaux libres formés et la dose.

B. La résonance paramagnétique électronique

1. Comportement des matériaux dans un champ magnétique

Tout matériau montre une aimantation quand il est soumis à un champ magnétique. On peut classer les matériaux selon leurs propriétés de magnétisation (**Herve, 2006**) :

- **Matériaux diamagnétiques** : Ils ont une susceptibilité magnétique négative, développent un moment magnétique dans la direction opposée au champ magnétique **H** et sont repoussés par un aimant.

- **Matériaux paramagnétiques** : Ils ont une susceptibilité magnétique positive, réagissent de manière inverse aux matériaux diamagnétiques. Le paramagnétisme repose sur l'existence d'un moment magnétique intrinsèque des électrons. Quand les électrons dans un atome ne sont pas couplés en paires de spins opposés, l'atome a un dipôle magnétique total. Dans le cas d'un très grand nombre d'atomes, ces dipôles sont orientés au hasard en raison du mouvement thermique.

- **Matériaux ferromagnétiques** : Ils ont la propriété qu'ont certains corps de s'aimanter très fortement sous l'effet d'un champ magnétique extérieur, et pour certains (les aimants, matériaux magnétiques durs) de garder une aimantation importante même après la disparition du champ extérieur.

2. Principe de le RPE

En l'absence de champ magnétique, l'électron célibataire se trouve à un niveau énergétique **E₀** (les spins électroniques sont orientés de façon aléatoire). En présence d'un champ magnétique statique **H**, le spin électronique de valeur **S=1/2** ne peut donc connaître que 2 niveaux énergétiques possibles : soit les spins électroniques s'orientent de manière parallèle au champ (dans le même sens) soit ils s'orientent de manière antiparallèle (sens opposé). Dans ce cas, seuls deux niveaux énergétiques peuvent être décrits : le niveau **N₁** (**m=-1/2**) le plus stable et le niveau **N₂** (**m=1/2**) d'énergie plus élevée (figure III-8), c'est l'effet Zeeman.

La différence d'énergie entre ces deux niveaux s'écrit :

$$\Delta E = E_2 - E_1 = g \times \mu_B \times H_0 \quad (7).$$

Où :

μ_B , magnéton de Bohr, est le moment de spin d'une mole d'électron, $\mu_B = 9,2.10^{-24}$ J/T.

g : Le facteur g de l'électron libre = 2,0023.

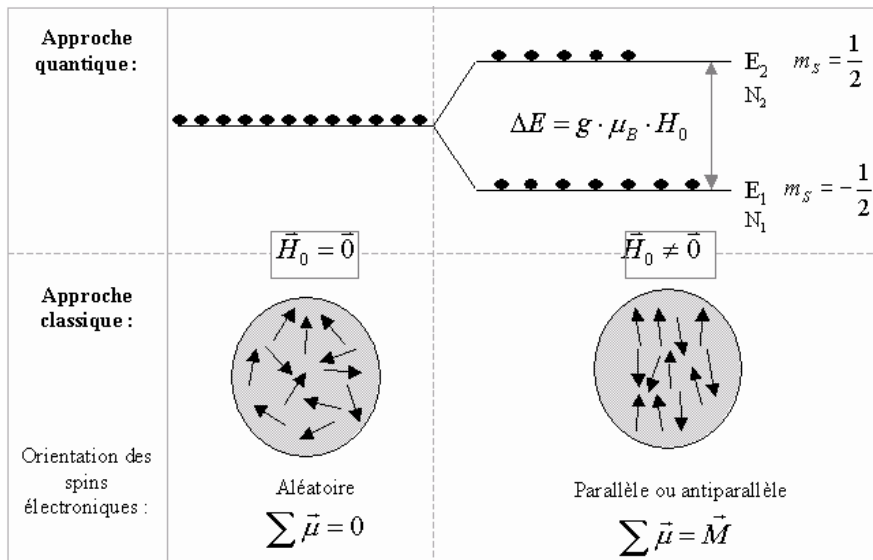


Figure III.8. Organisation des niveaux d'énergie pour un spin électronique $s=1/2$ en présence d'un champ magnétique.

La transition a lieu lorsque la condition de résonance (Eq.7) est vérifiée. Le retour de spins à leur position d'équilibre s'effectue par un phénomène de relaxation. Il existe deux types de phénomène de relaxation (figure III-9) :

Relaxation longitudinale ou spin réseau, définie par un temps T_1 , est due à l'interaction des spins avec le milieu dans lequel ils se trouvent.

Relaxation transversale ou spin-spin, définie par un temps T_2 , est due à l'interaction des spins entre eux, sans échange d'énergie qui reste constante mais se répartit différemment entre les spins (Le Bihan et al., 1986).

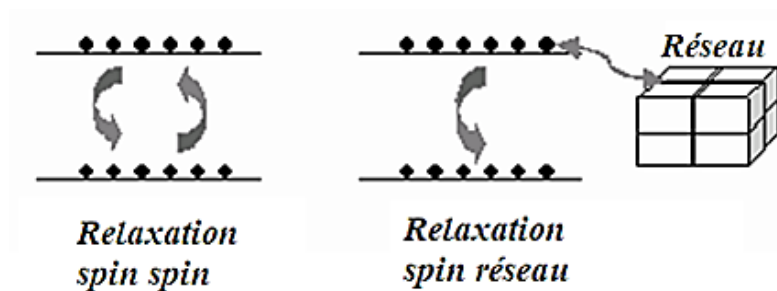


Figure III.9. Les deux types de relaxation.

3. Domaines d'utilisation de la RPE

Les techniques de Résonance Paramagnétique Electronique sont des moyens pour étudier et suivre le comportement d'espèces radicalaires. Parmi ses applications nous pouvons citer :

- L'étude des dégâts biologiques causés par les radicaux libres.
- L'étude de complexes de métaux de transition.

- L'étude des espèces radicalaires.

C. Généralités sur la forme du spectre RPE

Un spectre RPE révèle uniquement la présence de centres paramagnétiques (possédant un moment magnétique permanent). Il ne peut donc s'observer qu'avec une substance contenant des électrons à spins non couplés (électrons célibataires). Le spectre RPE d'une substance paramagnétique dépend des interactions auxquelles est soumis l'électron non apparié. Un spectre RPE comporte généralement plusieurs raies et présente une structure liée à l'interaction hyperfine de l'électron avec les noyaux voisins. Il est caractérisé par sa forme, sa position (B_r), sa largeur (ΔH_{pp}) et son amplitude (A_{pp}) comme indiqué dans la figure III-10.

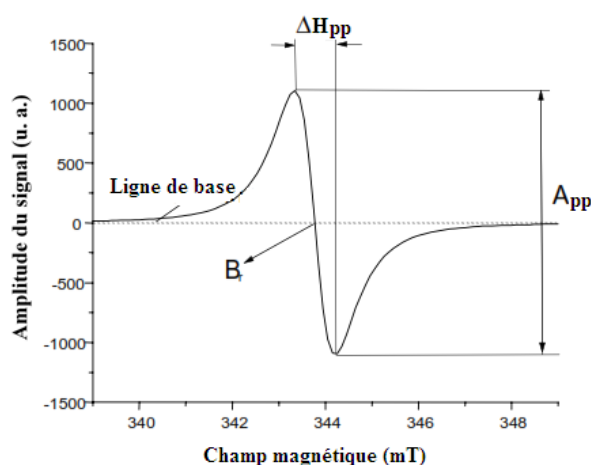


Figure III.10. Schéma d'un spectre RPE : amplitude A_{pp} et largeur ΔH_{pp} du spectre (Poole et al., 1984).

1. Amplitude du signal RPE

L'intensité du signal RPE correspond à l'aire totale située sous la courbe d'absorption. Cette intensité est proportionnelle au nombre d'électrons célibataires présents dans l'échantillon considéré, à condition qu'il n'y ait pas de saturation. Cette amplitude est mesurée directement sur le spectre obtenu par l'analyse RPE, en prenant la différence entre la valeur du pic haut et celle du pic bas.

2. Position et largeur de la raie

La position de la raie peut être définie par le facteur g qui dépend uniquement de la structure électronique de l'espèce paramagnétique et de son environnement local.

En théorie, l'absorption de la micro-onde ayant lieu à une fréquence bien précise, les raies RPE devraient être infiniment fines. Ce n'est cependant pas le cas et elles ont toujours une certaine forme et une certaine largeur qui sont principalement dues aux interactions existantes entre le système de spins et son environnement.

Le facteur g d'un signal RPE est utilisé pour caractériser la position du point de résonance, qui est déterminée par la valeur du champ donnant lieu à une résonance. Ce paramètre est une quantité caractéristique de la molécule où se trouve l'électron non apparié, fournissant des informations sur l'orbite que l'électron non apparié occupe et la symétrie locale des défauts paramagnétiques.

Conclusion

Ce chapitre a permis de présenter les notions de la dosimétrie dont nous aurons besoin dans les prochains chapitres ainsi que les paramètres qui influencent la répartition de la dose dans la matière. Nous avons également décrit le fonctionnement des différents détecteurs les plus utilisés, afin de réaliser une comparaison globale entre ces différents détecteurs. La dosimétrie in vivo est réalisée en mesurant la dose à l'entrée de la peau du patient sur l'axe du faisceau, couplée ou non à une mesure de la dose à la sortie.

À la fin de ce chapitre, nous avons introduit le principe de la résonance paramagnétique électronique (RPE), les domaines d'utilisation de la RPE, ainsi que les différents paramètres du spectre associé à cette technique.

**Chapitre IV : ETUDE
EXPERIMENTALE :
IRRADIATIONS ET MESURES**

Introduction

Ce chapitre décrit en détail les différents dispositifs utilisés dans notre étude. Les irradiations ont été faites grâce à des accélérateurs de photons/électrons ainsi que des cyclotrons de protons/neutrons. Le dispositif utilisé pour les différentes mesures RPE est le spectromètre MS-400 (Magnetech, Belin - Allemagne). Les composantes principales de ce dispositif sont bien décrites ainsi que son interface d'utilisation.

Le déroulement et le protocole des mesures RPE sont expliqués et les différentes méthodes de traitement utilisées pour l'analyse des spectres RPE sont bien détaillées. Ce chapitre regroupe aussi les paramètres qui peuvent avoir une incidence sur les mesures RPE. Enfin, la dernière section donne la synthèse de quelques résultats des travaux basés sur les substances les plus connus en dosimétrie RPE et qui ont un lien avec le sujet de cette thèse.

I. Dispositifs d'irradiation et d'analyses

A. Préparation des échantillons

Des échantillons en poudre de différents matériaux ont été préparés dans des petites capsules de rayon 14 mm et d'une hauteur de 4.8 mm avec une masse de 500 ± 5 mg mesurés à l'aide d'une balance de précision. La figure IV.1-a montre deux échantillons placés dans un Phantom d'eau.

Après l'irradiation, les échantillons irradiés aux différentes doses ont été conservés dans des flacons scellés et stockés à l'abri de la lumière, afin d'éviter le plus possible toute sorte d'influence des paramètres environnementaux (humidité, chaleur, rayonnement). Les mesures RPE ont été effectuées sur des échantillons de masse 200 mg, insérés dans des tubes en quartz de 4 mm de diamètre (figure IV.1-b).

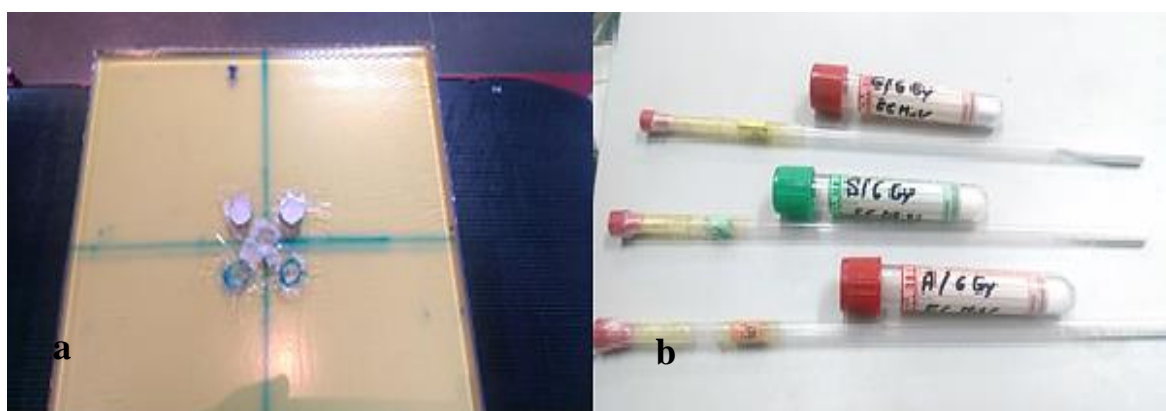


Figure IV.1. Échantillons en poudre placés dans des capsules pour l'irradiation (a) ; Échantillons insérés dans les tubes en quartz pour les mesures RPE (b).

B. Dispositifs d'irradiation

1. Irradiation avec les photons et les électrons

Deux accélérateurs linéaires ont été utilisés lors des différentes irradiations :

Les irradiations des matériaux inorganiques (formiates d'ammonium de lithium et de magnésium) ont été effectuées en utilisant des faisceaux de photons de 6 et 18 MV (X-6 et X-18) et des faisceaux d'électrons de 6 et 18 MeV (E-6 et E-18) issues d'un accélérateur linéaire "VARIAN - Clinac DHX" installé au centre d'oncologie Al Kindy à Casablanca, Maroc (figure IV.2).



Figure IV.2. Accélérateur linéaire du centre d'oncologie Al Kindy à Casablanca : Irradiation aux photons (à gauche), Irradiation aux électrons (à droite).

Le glucose a été irradié aux photons et aux électrons délivrés par un accélérateur linéaire Clinac 2300DHX (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, USA) utilisé pour les traitements en radiothérapie, à l'hôpital d'oncologie de Fès-Maroc. La figure IV.3 montre l'accélérateur employé et la géométrie utilisée lors de l'irradiation aux rayons X.

Les irradiations ont été effectuées en plaçant les échantillons dans un fantôme en Polyméthyl méthacrylate PMMA à des profondeurs : 1,4 cm pour RX 6 MV, 3,3 cm pour RX 18 MV, 1,2 cm pour E 6 MeV et 3 cm pour E 18 MeV. Ces profondeurs correspondent à la dose maximale définie pour chaque irradiation utilisée. Elles ont été établies en réalisant des mesures de doses à différentes profondeurs dans un fantôme d'eau à l'aide d'une chambre d'ionisation. Le champ d'irradiation X-Y est de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et la distance entre la source d'irradiation et la surface du fantôme est fixée à 100 cm.

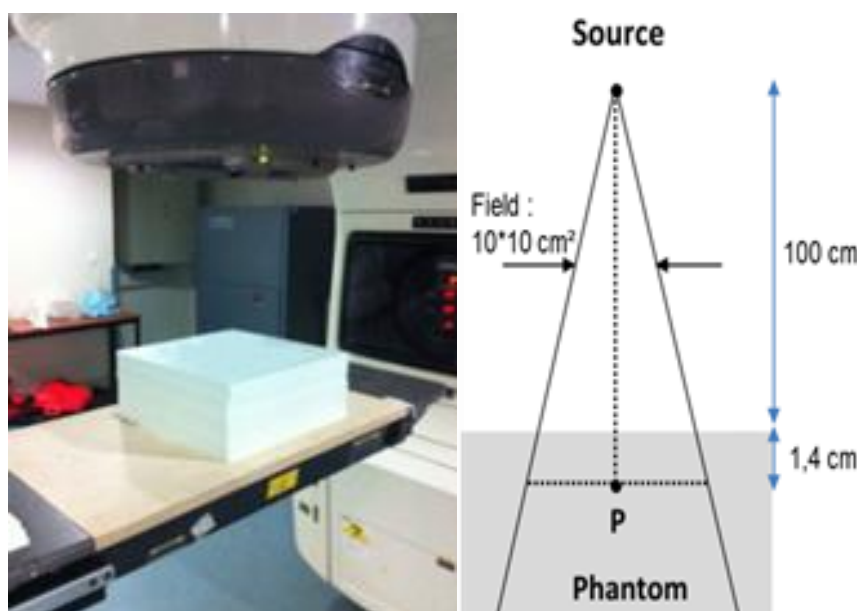


Figure IV.3. Dispositif et géométrie d'irradiation des matériaux organiques placés au point P correspondant à la profondeur de dépôt de dose maximale de RX-6MV d'un Clinac 2300DHX (Mikou et al., 2015).

2. Irradiations aux protons et aux neutrons

L'irradiation aux protons a été réalisée à partir d'un cyclotron 500 MeV; un faisceau de 74 MeV a été extrait par le cyclotron installé au British Columbia Cancer Agency et le département d'ophtalmologie de l'Université de Colombie-Britannique TRIUMF (Vancouver, Canada) dédié particulièrement au traitement des yeux (Blackmore et al., 1997) (figure IV.4). Une caractéristique intéressante du cyclotron de TRIUMF est qu'il est capable d'extraire simultanément plusieurs faisceaux de protons d'énergies et d'intensités différentes. Ceci est réalisé en accélérant les ions H^- et en utilisant une feuille d'extraction (stripping foil), pour extraire des protons ayant l'énergie souhaitée.

Les conditions d'étalonnage standard utilisées sont : Une énergie du faisceau de 74 MeV, une largeur de modulation du faisceau de 23 mm ainsi qu'une taille de champ allant de 5 à 25mm. Les échantillons à irradier ont été placés dans la zone du pic de Bragg étalé (SOBP) centré latéralement ainsi qu'axialement.

La même expérience a été refaite avec les neutrons sur la même ligne de faisceau, en ajoutant cette fois un convertisseur de protons en neutrons. Le faisceau de protons exploité par plusieurs expériences (non représenté sur la figure IV.5) avant d'être déversé dans un faisceau refroidi à l'eau. Là, les protons sont convertis en neutrons, et certains d'entre eux sont dirigés vers la station cible. La figure IV.5 montre la procédure d'obtention du faisceau de neutrons à partir de celui de protons. Le faisceau obtenu est homogène, les tubes contenant les échantillons

à irradier ont été collés sur la zone cible (figure IV.6) pour chaque irradiation et sont descendus dans le canal jusqu'au niveau du faisceau (Blackmore, 2007).

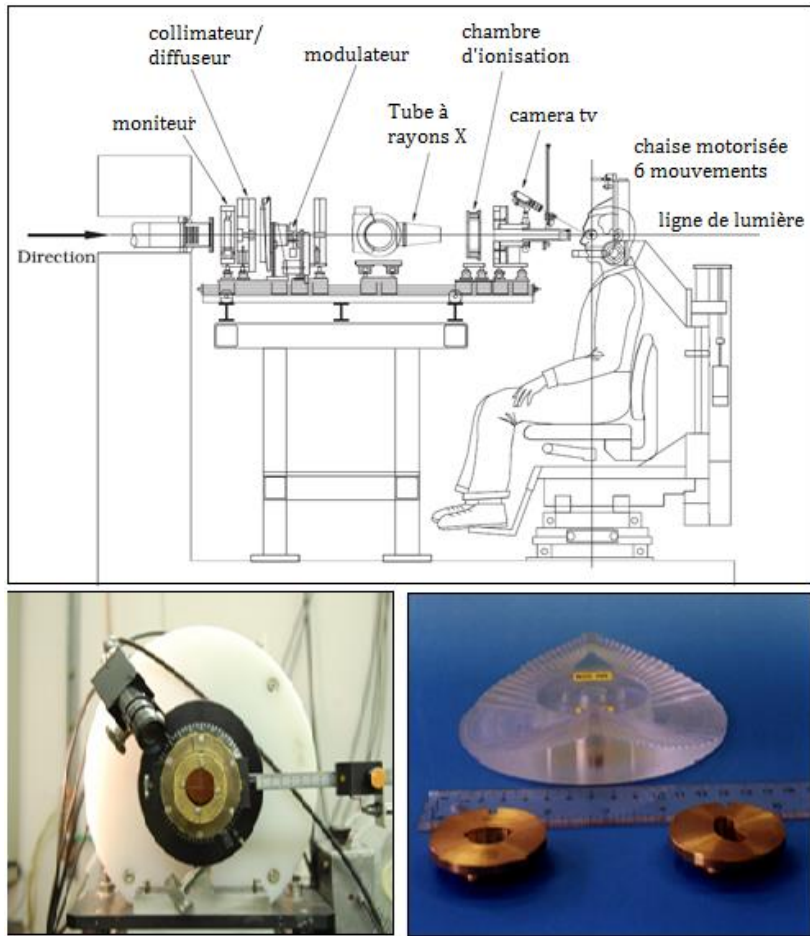


Figure IV.4. Plan de l'installation TRIUMF (en haut), Appareil utilisé pour l'irradiation aux protons (à gauche), Roue de modulateur pour créer le SOBP et deux exemples de collimateurs spécifiques au patient (à droite).

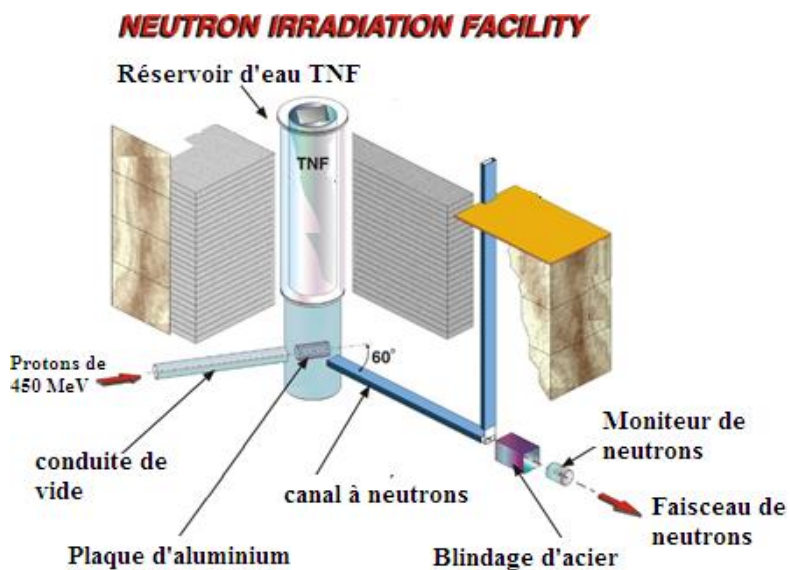


Figure IV.5. Procédure d'obtention du faisceau de neutrons.



Figure IV.6. Disposition des tubes d'échantillons pour l'irradiation aux neutrons.

II. DISPOSITIF D'ANALYSE : SPECTROMETRE RPE

A. Composants d'un spectromètre RPE

La spectroscopie de résonance paramagnétique électronique est une technique permettant de détecter les transitions d'électrons non appariés au sein d'une espèce moléculaire, suite à l'application d'un champ magnétique. Elle permet aussi d'obtenir des informations sur l'environnement moléculaire des espèces radicalaires étudiées.

Un tel spectromètre est composé de quatre éléments principaux :

- Une source de rayonnement micro-ondes, avec des composants qui contrôlent et mesurent la fréquence et l'intensité de ce rayonnement ;
- Un système de champ magnétique, qui génère et module le champ magnétique ;
- Une cavité d'échantillon, dans laquelle les énergies micro-ondes sont dirigées et dans laquelle les échantillons sont placés ;
- Un système de traitement de données et d'affichage.

B. Spectromètre RPE MS-400

1. Procédure de mesure par le spectromètre MS-400

Les mesures RPE et l'évaluation des radicaux libres produits par l'irradiation ont été réalisées à l'aide d'un spectromètre Magnettech-MS400 (Berlin, Allemagne) fonctionnant en bande X. Ce spectromètre (figure IV.7) est constitué d'une diode Gunn produisant les micro-ondes, d'un électro-aimant pour générer le champ magnétique nécessaire afin de produire l'effet Zeeman, d'une cavité résonnante pour amplifier le signal de résonance émis par l'échantillon et d'une chaîne électronique de traitement et d'enregistrement du signal de résonance.

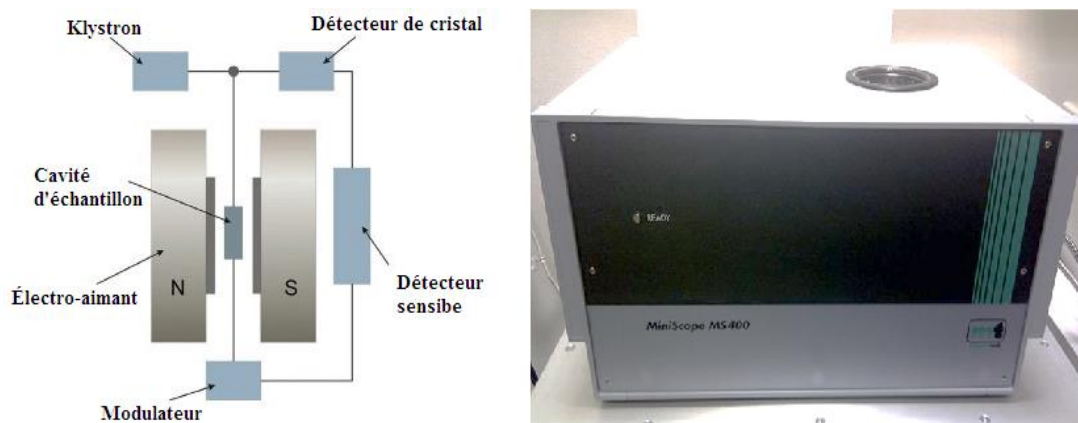


Figure IV.7. Représentation schématique et photo du spectromètre RPE MS-400, installé au Laboratoire MISI – FST – Settat.

Les spectres RPE ont été enregistrés en utilisant une puissance de micro-ondes de 1 mW, une amplitude de modulation du champ magnétique appliqué de 0,5 mT, un gain de 200 avec une résolution de 4096 points. La température a été fixée à environ 23°C à l'extérieur du spectromètre. Ces paramètres d'enregistrement ont été optimisés pour obtenir un bon rapport signal sur bruit tout en évitant la saturation et l'endommagement de la forme du spectre. Les échantillons à analyser ont été placés à l'intérieur de la cavité du spectromètre, à l'emplacement de l'intensité maximale du signal en utilisant un support de tube.

2. Support de tube.

L'échantillon est placé dans un support de tube avant d'être introduit dans la cavité. Ce support doit être conçu de manière à ce que l'humidité n'influence pas le dosimètre pendant la mesure. Le support du spectromètre MS-400 est constitué d'un tube en quartz afin de ne pas induire de signal parasite à l'intérieur de ce support. Le tube à analyser est placé à l'aide d'une vise d'ajustement de position qui permet de positionner ce tube à la sensibilité maximale au niveau de la cavité résonante. Le diamètre interne des tubes utilisés pour les différentes mesures au cours de ce travail est de 4 mm (figure IV-8).



Figure IV.8. Support des tubes utilisé pour fixer les tubes à l'intérieur de la cavité.

3. Positionnement de l'échantillon dans la cavité

La position de l'échantillon à l'intérieur du résonateur a une grande influence sur l'intensité du signal mesuré et sur les propriétés du résonateur. Par conséquent, l'échantillon doit être positionné dans la cavité de façon à obtenir l'amplitude maximale possible du signal RPE.

Les tubes doivent être positionnés de façon à ce que l'échantillon soit exactement au centre de la cavité. La distance entre le bord supérieur du support de tube et le milieu du résonateur est de 94 mm (figure IV.9). La zone de mesure active du résonateur dans le sens vertical est de 23 mm. Seul l'échantillon placé dans la zone de mesure active du résonateur contribue au signal RPE.

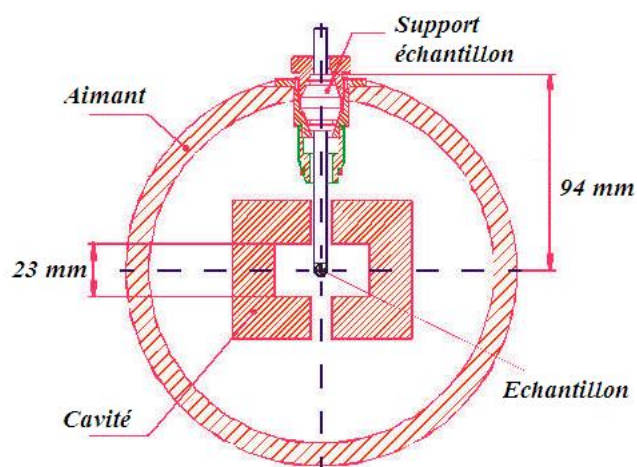


Figure IV.9. Le positionnement de l'échantillon à l'intérieur de la cavité résonante, fourni par le constructeur du spectromètre MS-400 (GmbH, 2012).

4. Utilisation d'un étalon DPPH

Des variations incontrôlables de la sensibilité du spectromètre RPE réduisent la précision de la mesure par RPE. La façon la plus courante de corriger ces effets habituellement faibles est d'introduire un échantillon de référence (étalon) stable dans la cavité du spectromètre dont l'intensité est bien connue.

Pour corriger l'amplitude du signal mesuré, un échantillon de référence de type 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl DPPH (fréquence micro-onde de 9,43 GHz, facteur $g = 2,0036$) est positionné à l'intérieur de la cavité au début de chaque série de mesure, il est utilisé quotidiennement afin de vérifier la stabilité du champ magnétique et la fréquence de résonance. Le repositionnement de l'étalon est pris avec une grande précision afin de s'assurer de la stabilité de mesure.

Le choix de l'échantillon de référence est due au fait que son spectre est simple (une raie unique), de faible largeur de raie ainsi qu'il est stable au cours du temps (Krzystek et al.,

1997; Yordanov and Christova, 1994), la figure IV.10 montre le tube contenant le DPPH ainsi que le spectre RPE correspondant.

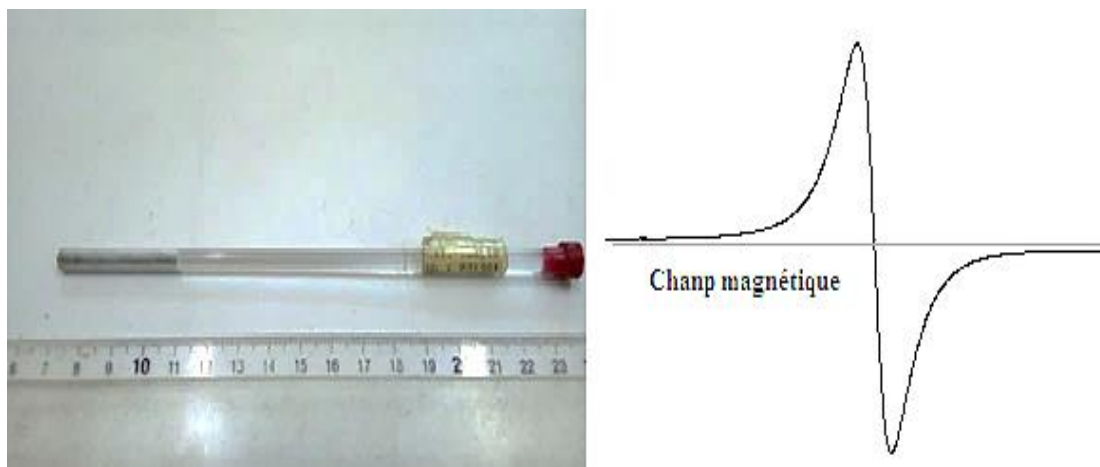


Figure IV.10. Représentation du tube contenant le DPPH ainsi que le spectre RPE correspondant.

C. Interface de MS-400

Pour analyser les échantillons avec le spectromètre RPE, l'interface 'MiniScope_Control' a été utilisée (figure IV.11). Sur le côté gauche en haut, il existe trois capteurs indiquant l'état de l'appareil. En dessous, on trouve les champs des paramètres du MiniScope MS-400. L'enregistrement d'un spectre nécessite d'abord de fixer les valeurs des paramètres de réglage du spectromètre suivants :

- L'intensité du champ magnétique du milieu du spectre (en T).
- La largeur de la fenêtre (en T).
- L'atténuation (en dB) calculée à travers la puissance de la micro-onde (mW).
- Le gain.
- La modulation d'amplitude (en mT).
- Le temps de balayage (en s).
- La résolution (nombre des pas dont la fenêtre est constituée).
- Le nombre de scans (nombre de balayages successifs).

Avant chaque lancement de mesure, les paramètres optimaux sont saisis aux cases correspondantes. Il est nécessaire de connaître l'influence de ces paramètres sur le signal RPE afin de choisir les valeurs optimales lors de l'enregistrement des spectres. Le choix de ces paramètres dépend des objectifs que l'on souhaite atteindre. Après chaque analyse, le programme cherche le minimum et le maximum du spectre analysé et affiche l'intensité pic-à-pic ainsi que la largeur du spectre analysé.

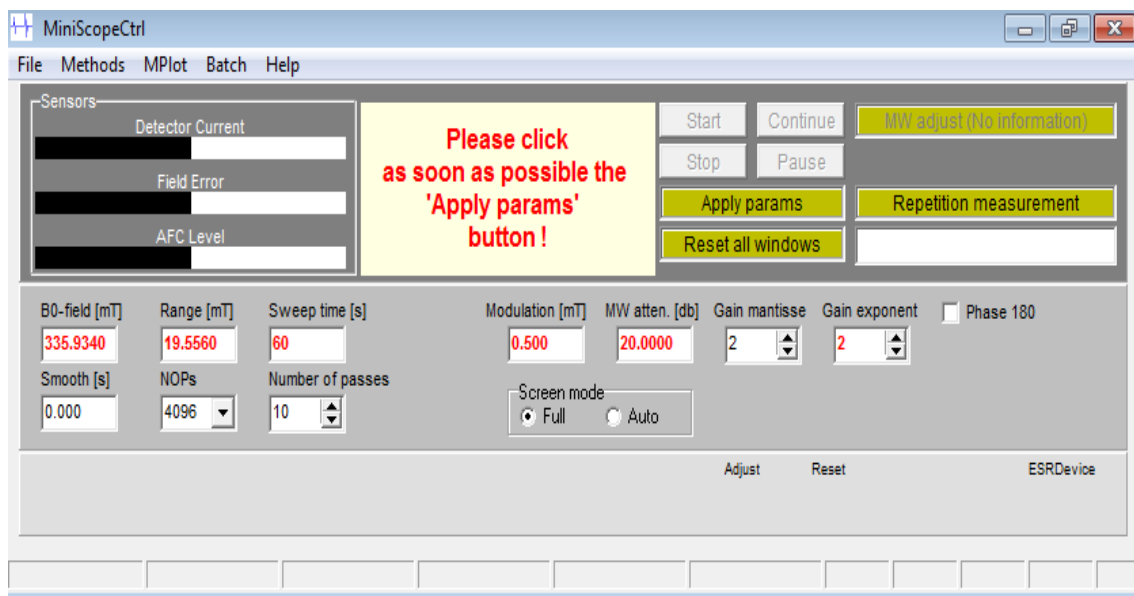


Figure IV.11. L'interface du spectromètre MS-400, utilisé pour lancer les mesures RPE.

D. Déroulement d'une mesure RPE

Le processus de la dosimétrie RPE est illustré dans la figure IV.12.

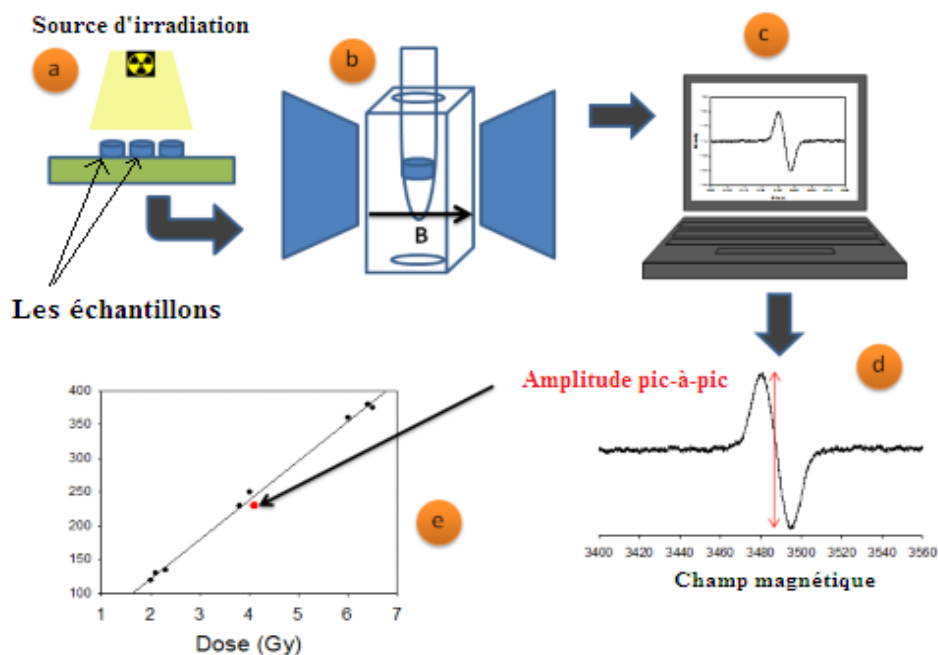


Figure IV.12. Processus de la dosimétrie RPE (Waldeland, 2011).

(a) Les échantillons sont irradiés avec une source de rayonnement et les radicaux libres sont produits.

(b) Le dosimètre est placé à l'intérieur de la cavité résonante du spectromètre RPE. Celle-ci est soumise à un champ magnétique produit par l'électro-aimant.

(c) L'obtention du spectre RPE sur l'interface du MS-400.

(d) A partir du spectre RPE, on calcule l'amplitude pic-à-pic.

(e) En combinant la lecture de tous les dosimètres avec des doses connues, une courbe d'étalonnage peut être construite pour le matériau étudié.

E. Protocole de la mesure par RPE :

La mesure RPE à l'aide du spectromètre MS-400 a été élaborée selon l'ordre suivant :

Après l'échauffement de l'appareil (environ 60 min), l'échantillon de référence DPPH est analysé afin de vérifier la stabilité de la machine et ainsi obtenir le facteur de correction considéré pour la correction des résultats. Ensuite, nous analysons l'échantillon non irradié (0 Gy) avant de commencer notre série de mesure des différents échantillons irradiés. Le spectre de l'échantillon non irradié sera soustrait de tous les spectres obtenus sur les échantillons irradiés.

L'appareil effectue l'analyse de l'échantillon à l'intérieur de la cavité et trace en temps réel le spectre correspondant. A la fin de la mesure, l'enregistrement du spectre se fait à l'aide de l'unité de traitement liée au spectromètre afin d'analyser les spectres sauvegardés par les différentes méthodes de traitement.

III. Méthodes de traitement des spectres RPE

Le spectre RPE expérimental représente la dérivée première du spectre d'absorption. Le traitement de ce spectre pourrait être effectué en évaluant la hauteur pic-à-pic (HPP), ou bien en effectuant une double intégration du signal afin d'évaluer l'aire sous le spectre d'absorption. Cette dernière méthode prend en compte la contribution de toutes les espèces radio-induites dans le matériau étudié (figures IV.13 et IV.14).

A. Méthode pic-à-pic

La méthode pic-à-pic est la méthode la plus fréquemment utilisée pour déterminer l'amplitude du signal RPE, elle utilise le spectre différentiel mesuré. Cette méthode consiste à mesurer la différence entre le maximum et le minimum associés ou entre le maximum et la ligne de base déterminée à partir d'un spectre entier et symétrique (**Jonas and Marseglia, 1997**). Cependant dans le cas de la superposition de plusieurs pics dans certains spectres cette méthode doit être appliquée sur la raie principale constituant le spectre ou sur une raie stable.

B. Méthode de double intégration

La méthode de double intégration consiste à réaliser une première intégration du spectre RPE mesuré afin d'obtenir le spectre d'absorption. La deuxième intégration permet de calculer l'aire sous ce spectre. La méthode des trapèzes peut être adoptée pour effectuer l'intégration du spectre : le spectre est découpé en trapèzes dont la largeur constitue le pas des mesures et les hauteurs constituent les amplitudes du signal RPE (Figure IV.13). Ainsi, la formule de calcul d'intégral est comme suit :

$$\sum_{i=1}^n \frac{P}{2} \times [d(i) + d(i + 1)] \quad (8).$$

- $d(i)$: l'intensité du signal RPE mesurée à l'abscisse "i",
- P : pas de mesure = $0,2 \text{ mT}/4096$ (avec 0.2 mT : largeur de balayage et 4096 : Nombre de mesures).

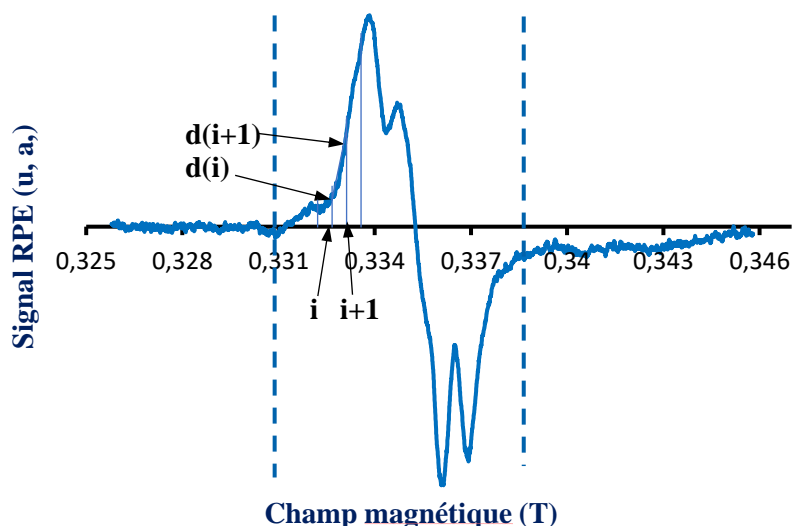


Figure IV.13. La méthode des trapèzes pour le calcul de l'aire sous le spectre RPE du glucose irradié.

Cette méthode prend en compte la contribution de toutes les espèces induites par le rayonnement dans le spectre. La première intégrale obtenue est représentée sur la figure IV.14, le signal obtenu présente un décalage de la ligne de base. Une correction de cette ligne est nécessaire avant de procéder à la deuxième intégration. Pour cela, nous avons réalisé une soustraction de cette première intégrale en utilisant une droite linéaire afin d'obtenir un spectre bien rectifié.

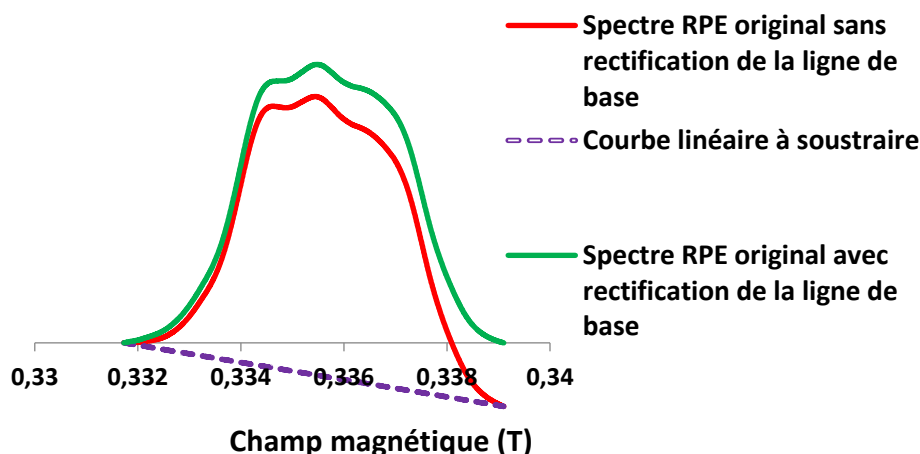


Figure IV.14. Spectre RPE réel obtenu après intégration du spectre expérimental du glucose avec rectification de la ligne de base.

C. Déconvolution spectrale

1. Méthode de déconvolution

"Déconvolution" est un terme souvent appliqué au processus de décomposition des pics qui se chevauchent dans un spectre, cela dépend du type de spectre (Raman, Xrd, FTIR, etc.), du nombre de pics, de leurs largeurs, du bruit de fond, etc.

Différentes méthodes ont été proposées pour l'évaluation des signaux dosimétriques (Grun, 2000; Sholom and Chumak, 2003; Yee-Madeira, 1992), la plus commune étant l'utilisation d'un ajustement non linéaire tel que l'algorithme de Marquardt-Levenberg (M-L) (Brunetti and Baffa, 2000; Gavin, 2017). L'algorithme M-L est plus puissant pour les problèmes non linéaires. Il a été validé comme un excellent outil de déconvolution pour les spectres RPE (Hayes et al., 1998; Jonas and Marseglia, 1997; Pilawa et al., 1995).

2. Algorithme de Levenberg-Marquardt M-L

a) Définition mathématique

La procédure de déconvolution a été élaborée en utilisant l'algorithme de minimisation de fonctions de Levenberg-Marquardt. La méthode est présentée en détail dans la littérature (More, 1977). Il s'agit de la méthode recommandée pour les problèmes (de régression) non linéaires des moindres carrés, pour laquelle la somme $Q(\mathbf{x})$ des carrés de fonctions non linéaires $r_i(\mathbf{x})$ à plusieurs variables \mathbf{x}_i est minimale pour le vecteur des paramètres cinétiques optimaux (Press et al., 1988; Seghour et al., 1997).

La fonction à minimiser $Q(\mathbf{x})$ est écrite sous la forme :

$$Q(x) = \sum_{i=1}^n [r_i(x)]^2. \quad (9).$$

Les fonctions non linéaires $r_i(x)$, ou résidus, sont construites à partir des différences entre les intensités mesurées y_i , et celles prédites par une fonction mathématique adéquate $Sp(t_i, x)$ du modèle choisi. Les résidus sont définis par :

$$r_i(x) = f(x) = y_i - Sp(t_i, x). \quad (10).$$

b) *L'ajustement de la courbe :*

L'ajustement de la courbe est une technique d'analyse d'un signal expérimental, consistant à construire une courbe à partir de fonctions mathématiques et d'ajuster les paramètres de ces fonctions pour se rapprocher du signal mesuré initialement, on parle donc aussi d'ajustement de paramètres. On utilise souvent le terme anglais 'curve fitting' pour désigner cette méthode.

c) *Les fonctions d'ajustement :*

De nombreux modèles courants sont fournis en tant que fonctions d'ajustement intégrées (**OriginLab corporation, 2002**). Les trois fonctions utilisées pour l'ajustement des différents spectres RPE sont :

Gaussien :

$$Y_g = \frac{A}{\omega} \sqrt{\frac{4 \ln(2)}{\pi}} e^{-\frac{4 \ln(2) \times (x-x_c)^2}{\omega^2}}. \quad (11).$$

- x_c : Centre.
- A : Aire.
- ω : Largeur à mi-hauteur.

➤ **Lorentz :**

$$Y_l = \frac{2A}{\pi} \cdot \frac{\omega}{4(x - x_c)^2 + \omega^2}. \quad (12).$$

➤ **Voigt :**

$$Y_v = Y_g \times Y_l. \quad (13).$$

IV. Paramètres influençant les mesures RPE

Pour plusieurs raisons, la dosimétrie peut donner des valeurs de doses qui ne sont pas parfaitement précises et exactes. L'incertitude de la mesure est principalement causée par un manque de connaissance du milieu dans lequel le dosimètre sera utilisé. Ce paragraphe décrit les paramètres qui peuvent avoir une incidence sur les mesures RPE afin de les optimiser.

A. Les différentes sources d'incertitudes

On peut diviser les différents paramètres liés aux incertitudes en trois catégories :

Paramètres d'acquisition du spectromètre sur le spectre de chaque matériau (variations de puissance hyperfréquence, modulation d'amplitude, etc.).

Paramètres liés à l'échantillon (sa masse, sa position au sein de la cavité, etc.).

Paramètres physiques environnementaux (l'humidité, la lumière et la température).

B. Influence des paramètres d'acquisition du spectromètre

La puissance d'excitation et la modulation d'amplitude du signal sont deux paramètres qui doivent être bien optimisés pour éviter la saturation du signal RPE et l'élargissement des raies.

1. Puissance d'excitation

Un des paramètres les plus critiques de la dosimétrie RPE est la puissance micro-ondes. Il est nécessaire de l'optimiser afin d'avoir le meilleur rapport signal sur bruit. Aux faibles puissances, l'amplitude du signal RPE augmente proportionnellement avec la valeur de la puissance d'excitation appliquée. A des puissances plus élevées l'élargissement de raies apparaît. Cet effet est appelé la saturation. Afin d'éviter cette saturation, nous choisissons une valeur de puissance optimale définie dans la zone de linéarité et loin de la zone de saturation.

2. Modulation d'amplitude du champ

La largeur du champ magnétique doit être optimale pour pouvoir mesurer convenablement le signal RPE, en particulier pour les signaux de faible amplitude (résolution du signal par rapport au bruit de fond). Elle ne doit pas être très importante, afin de maintenir une résolution convenable du signal. La modulation d'amplitude optimale doit être choisie afin d'obtenir le meilleur signal du point de vue qualitatif.

C. Paramètres liés à l'échantillon

1. Position axiale de l'échantillon

La cavité à une hauteur optimale appelée hauteur équivalente (zone la plus sensible de la cavité), fixé par le constructeur du spectromètre. Il est important de respecter cette valeur lors des mesures, car l'utilisation d'une hauteur d'échantillon différente à la hauteur optimale peut entraîner une erreur sur le résultat final (voir aussi figure IV.9).

2. Influence de la masse de l'échantillon

La masse de l'échantillon affecte l'intensité du signal RPE mesuré ainsi que la position de l'échantillon dans la cavité. Il est nécessaire de toujours mesurer des échantillons de masse identique. La valeur optimale du poids de l'échantillon est choisie à partir d'une étude de l'intensité du signal RPE en fonction du poids de l'échantillon.

D. Paramètres physiques environnementaux

Les paramètres physiques environnementaux comme la lumière, l'humidité ou la température peuvent influencer le spectre RPE de façon importante. Il est donc important d'éviter l'influence de ces paramètres en conservant les échantillons dans des conditions de température et d'humidité sensiblement stable et loin de la lumière.

Sleptchonok et al (**Sleptchonok et al., 2000**) ont rapporté que l'humidité de l'environnement affecte la précision de la dosimétrie RPE en introduisant une décroissance radicalaire (fading). Des influences éventuelles des variations de la température sont possibles pendant l'irradiation ou durant les mesures par RPE (**Nagy, 2000**). L'exposition prolongée d'échantillons irradiés à des sources lumineuses naturelles et artificielles peut entraîner des changements qualitatifs et quantitatifs considérables dans leurs spectres RPE (**Ciesielski et al., 2004**).

E. Traitement des incertitudes de mesure

Pour réduire les erreurs de mesure, plusieurs précautions ont été recommandées :

- Puissance micro-onde suffisamment faible pour éviter la saturation
- Positionnement identique de l'échantillon de référence et de l'échantillon de mesure dans la cavité micro-ondes.

- L'utilisation des tubes d'échantillon de même diamètre et d'épaisseur de paroi, afin de minimiser les erreurs entre les mesures.

V. Matériaux étudiés par RPE

Il existe un grand nombre de matériaux et de produits sensibles aux rayonnements qui peuvent être la base de systèmes dosimétriques. Les paragraphes suivants décrivent quelques caractéristiques de certains matériaux étudiés en dosimétrie RPE.

- **Sucres**

Des échantillons de sucre de table ont été irradiés avec des ions carbone et des neutrons rapides (**Mikou et al., 2009**). Une bonne stabilité des radicaux libres produits a été observée pendant la période de stockage. Le sucre était plus sensible aux ions de carbone qu'aux neutrons. Plusieurs échantillons de fructose, de galactose, de glucose, et de maltose ont été irradiés et analysés par RPE. Les résultats de cette comparaison révèlent que le fructose et le glucose présentent des propriétés dosimétriques intéressantes (**Mikou et al., 2005**).

Le signal RPE du glucose est mesurable avec précision à partir d'une dose seuil de 2 Gy (**Mikou et al., 2014**). Il présente une réponse dosimétrique linéaire mais il est affecté par le temps de stockage après l'irradiation (**Piroonpan et al., 2017; Yordanov and Georgieva, 2004**).

- **Alanine**

Le système alanine/RPE est applicable à la dosimétrie de différents types de rayonnement ainsi que, dans certaines limites, à la dosimétrie dans des champs de rayonnement mixtes, par exemple : rayons x et gamma (**Alejandro et al., 2020**), électrons, protons (**Onori et al., 1996**), neutrons (**Schraube et al., 1989**), et ions. Les propriétés de la dosimétrie par alanine/RPE ont toujours été étudiées avec un œil focalisé sur la radiothérapie (**Chu et al., 1989; Tuta et al., 2020**).

Sous l'effet d'irradiation, l'alanine produit des radicaux libres stables (**Bergstrand et al., 2005; Olsen et al., 1990**) dont le nombre et la nature dépendent de la structure des cristaux, de la température d'irradiation et de l'humidité (**Regulla and Deffner, 1982**) et dont la concentration est proportionnelle à la dose absorbée dans une large gamme de mesure.

Des études sur l'effet d'irradiation sur l'alanine en poudre, ont confirmé la présence de trois radicaux et même cinq (**Arne et al., 2003; Kudoh et al., 1997**). Le radical le plus stable et le prédominant est le $\text{CH}_3\text{-CH-COOH}\cdot$ (**Bergstrand et al., 2005; Regulla and Deffner, 1982; Sagstuen et al., 1997**) produit lors d'une déamination de l'alanine.

- **Taurine**

Une étude RPE des radicaux induits par l'irradiation des pastilles de taurine a révélé qu'il existe deux types de radicaux produits après exposition au rayonnement gamma. Les radicaux induits dans la taurine par l'irradiation ont montré une stabilité notable pendant plus de 94 jours après l'irradiation. L'exposition de la taurine au rayonnement gamma produit un signal RPE simple qui est attribué à la formation d'anions de trioxyde de soufre (SO_3^-) (**Maghraby and Mansour, 2014**).

- **Phénol**

Les phénols sont des composés possédant un cycle benzène attaché à un groupe OH. Après irradiation, le produit final est un radical phénoxy stable. L'analyse du signal RPE en fonction de la dose absorbée met en évidence que la réponse de ce matériau est linéaire dans la gamme de doses étudiée (1-13 Gy) et est indépendante de l'énergie du faisceau (**Dondi and Panzeca, 2017; Gallo et al., 2016, 2015; Marrale et al., 2014**). La dose minimale détectable est inférieure à 1 Gy.

- **Dithionates de potassium et de baryum**

Le spectre RPE du dithionate de potassium irradié est un doublet étroit constitué de deux signaux, R1 et R2, ayant des propriétés de saturation en puissance de micro-ondes différentes. Ces deux signaux sont affectés à deux radicaux SO_3^- non équivalents (**Bogushevich and Ugolev, 2000; Danilczuk et al., 2007; Lund et al., 2002**).

Des études sur le dithionate de baryum irradié aux rayons gamma ont révélé un signal RPE étroit et approximativement isotrope avec une largeur de raie de 0.55 mT. L'ion SO_3^- a été proposé comme modèle pour le centre paramagnétique induit par l'irradiation. La forme du spectre RPE dépend de la puissance des micro-ondes. Deux contributions RPE différentes sont clairement observées sur le spectre du baryum (**Baran et al., 2006**).

- **Tartrate d'ammonium**

Tartrate d'ammonium a été étudié en ce qui concerne l'intensité du signal, la stabilité des radicaux et la réponse dosimétrique (**Bartolotta et al., 2001; Olsson et al., 1999**). L'intensité du signal RPE du tartrate d'ammonium s'est révélée d'être plus grande deux fois que l'intensité du signal d'alanine. Ce matériau a une réponse linéaire en fonction de la dose dans la gamme étudiée de 0,5 à 4000 Gy. Le radical induit par le rayonnement est instable après quelques heures, il est converti en un radical secondaire dont la décroissance est suffisamment lente pour être considérée comme stable au cours des deux premières semaines suivant l'irradiation (**Olsson et al., 1999**).

- **Les avantages des systèmes formiates-RPE**

Le système alanine/RPE a été appliqué avec succès lors de la mesure des doses de rayonnement intermédiaires et élevées (Ikeya et al., 2000; Regulla and Deffner, 1982). Bien que la performance de la dosimétrie par alanine soit améliorée, sa sensibilité est faible dans la plage de doses 0.1 - 1 Gy pour des applications en radiothérapie (Wieser et al., 2000). Ceci nécessite le développement de matériaux sensibles à l'RPE présentant des spectres intenses ainsi qu'une bonne stabilité dans le temps (Bogushevich and Ugolev, 2000).

Les formiates et les dithionates sont des matériaux prometteurs pour la dosimétrie RPE, car de grands rendements de radicaux stables induits par irradiation sont obtenus avec une réponse dosimétrique linéaire. En raison du nombre atomique effectif plus élevé, les dithionates sont moins équivalents aux tissus que les formates. Les spectres RPE des formiates sont typiquement composés d'une seule ligne, dans certains cas présentant une forme de ligne asymétrique due à une anisotropie du facteur g (Lund et al., 2005).

- ✓ **Formiate de lithium monohydrate :**

L'un des matériaux les plus prometteurs est le formiate de lithium monohydrate (appelé LFM dans le texte suivant) avec plusieurs propriétés souhaitables pour des applications en radiothérapie. Le principal avantage du LFM en dosimétrie est le fait que son signal RPE est relativement étroit.

Ce travail étudie plus en détail plusieurs attributs essentiels de ce système. Une attention particulière a été accordée à l'étude des dépendances de la réponse RPE à la puissance micro-ondes, à l'énergie d'irradiation, à la dose minimale détectable et à la stabilité de cette substance. Le chapitre VI est consacré à une étude approfondie de cette substance.

Conclusion

A travers ce chapitre, Une étude expérimentale a été établie afin d'introduire les différents dispositifs utilisés lors de l'irradiation des échantillons ainsi que lors des mesures RPE. Les notions de base de la spectrométrie par résonance paramagnétique électronique ayant été exprimées, ainsi que l'état de l'art de certains matériaux utilisés dans la dosimétrie par RPE. Les différents paramètres définis dans cette partie doivent être sélectionnés avec soin pour avoir des mesures RPE bien précises.

**Chapitre V : ANALYSE DES
PROPRIETES DOSIMETRIQUES
DES MATERIAUX ORGANIQUES**

Introduction

L'objectif de ce chapitre est d'étudier les propriétés dosimétriques du glucose irradié aux différentes énergies afin d'analyser ces caractéristiques du point de vue linéarité et stabilité. Concernant les analyses par les rayons X et les électrons, le travail de doctorat de Mr EL BAYDAOUI sera poursuivi et comparé à nos résultats (**El Baydaoui, 2015**). Un intérêt particulier aux analyses de l'effet de stockage après irradiation sera discuté. En fait, les études de la forme et de l'intensité des spectres RPE du glucose au cours d'une période de stockage de douze mois ont révélé une activité radicalaire, due à plusieurs radicaux libres produits lors de l'irradiation.

Pour cela, il a été tout d'abord nécessaire d'analyser les paramètres spectraux qui caractérisent le spectre de glucose afin de les optimiser et par la suite élaborer une étude détaillée sur ce matériau afin d'analyser l'effet de vieillissement observé pendant la période de stockage. La dernière partie de ce chapitre concerne l'étude dosimétrique des deux systèmes glucose-RPE et alanine-RPE irradiés par les neutrons et les protons afin d'établir une synthèse globale sur l'effet des différentes irradiations sur ces deux systèmes.

I. Système Glucose/RPE

Des mesures RPE ont été réalisées sur le glucose irradié aux rayons X et aux électrons afin d'étudier son comportement spectral dans le domaine de la radiothérapie. Il est à noter que les études antérieures n'ont pas suffisamment analysé l'évolution spectrale du glucose en fonction du temps de stockage après irradiation (**Pauwels et al., 2006; Piroonpan et al., 2017**). Compte tenu de la complexité du signal mesuré sur le glucose irradié, une exploration attentive de l'effet de stockage après irradiation est réalisée sur ce matériau (**Belahmar et al., 2018b**).

Le spectre RPE du glucose est complexe, suggérant la superposition de plusieurs signaux. Selon Pauwels et al., deux radicaux libres sont produits dans le glucose, ce spectre est constitué de 2 signaux R1 et R2 affectés à deux radicaux I et II. Les deux radicaux sont formés par une abstraction d'hydrogène de la molécule de glucose comme indiqué dans la figure V.1.

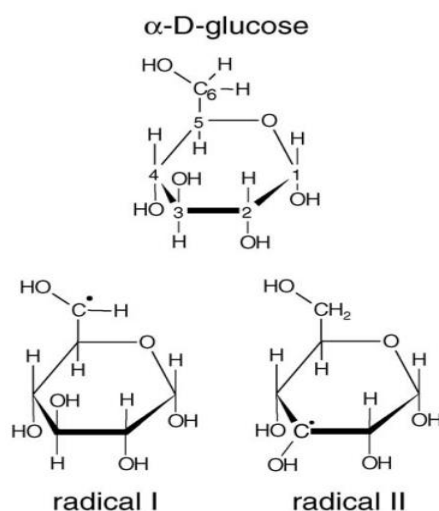


Figure V.1. Structure chimique du glucose avec les radicaux libres induits (Pauwels et al., 2006).

A. Spectres RPE en fonction du champ magnétique

Le glucose utilisé dans cette étude est d'origine Rectapur-Prolabo France, il a été irradié par des photons et des électrons délivrés par un accélérateur linéaire Clinac 2300DHX. La figure V.2 montre les spectres RPE mesurés un jour après irradiation aux photons de 6 MV (dose : 1 à 6 Gy). Le signal de fond mesuré sur un échantillon non irradié a été soustrait des spectres mesurés sur les échantillons irradiés. La hauteur pic-à-pic HPP montre que l'intensité des signaux RPE augmente significativement avec l'augmentation de la dose absorbée.

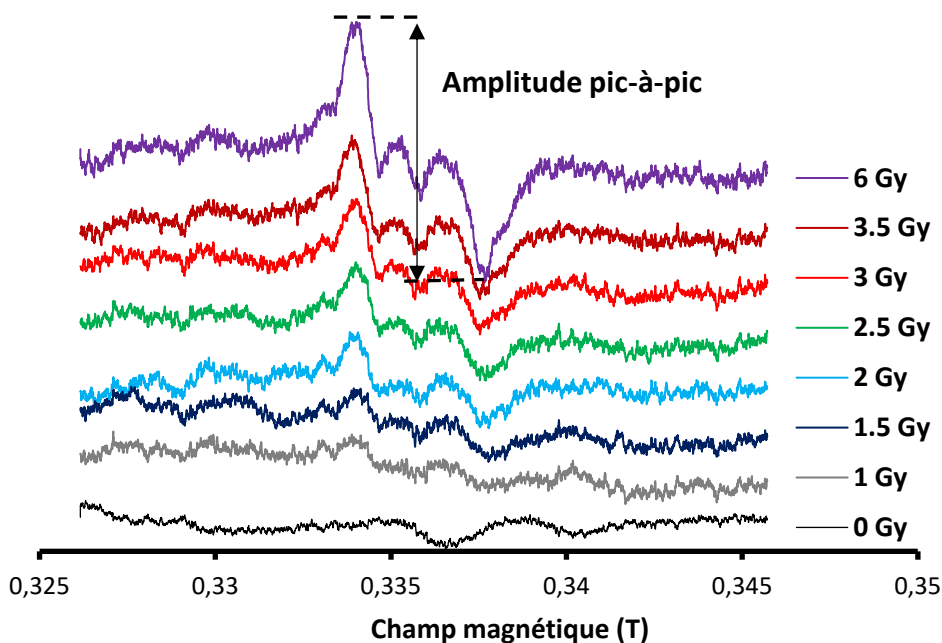


Figure V.2. Spectres RPE du glucose après irradiation aux rayons X 6 MV, enregistrés avec une modulation d'amplitude de 0,5 mT et une puissance micro-ondes de 1 mW.

Le signal RPE mesuré sur un échantillon irradié par une dose de 2 Gy semble convenablement résolu du bruit avec une allure stable, peu de fluctuations et sa forme est comparable aux spectres obtenus sur les échantillons irradiés aux fortes doses. A partir de cette dose, l'incertitude est faible et par la suite on peut la considérer comme la dose seuil mesurable pour ce matériau (El Baydaoui, 2015). La forme du spectre obtenu dans cette étude est assez similaire à celle rapportée par d'autres auteurs (Guzik, 2006; Piroonpan et al., 2017; Yordanov and Georgieva, 2004).

B. Effet de la puissance d'excitation et de la modulation d'amplitude

La figure V.3 montre l'effet de la modulation d'amplitude sur la hauteur pic-à-pic du spectre de glucose irradié à des doses de 3.5, 6 et 10 Gy, dans une gamme de valeurs de modulation allant de 0,05 jusqu'au 0,7 mT. La modulation d'amplitude optimale sélectionnée est de 0,5 mT. Cette valeur permet de conserver une bonne résolution du spectre tout en maintenant une intensité détectable en particulier pour les faibles doses d'irradiation.

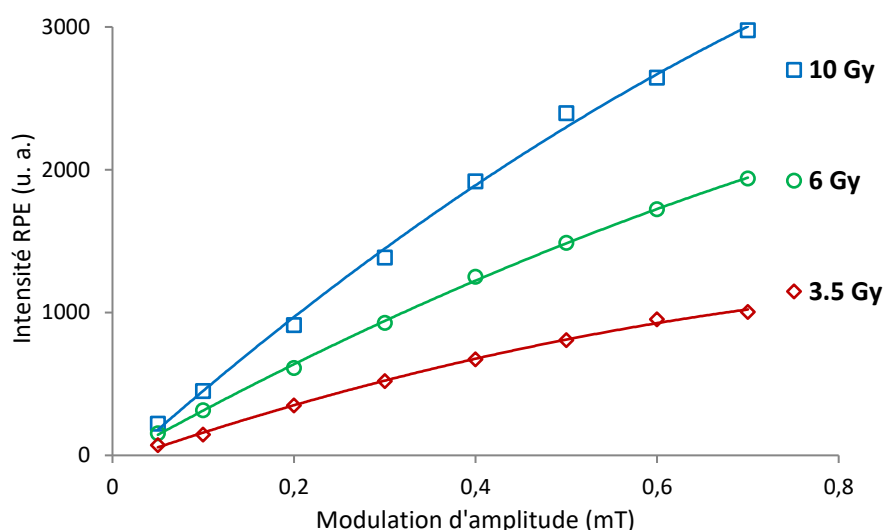


Figure V.3. Hauteur pic-à-pic du glucose en fonction de la modulation d'amplitude pour les doses 3.5, 6 et 10 Gy.

La relation entre l'intensité pic-à-pic et la puissance d'excitation du glucose irradié aux différentes doses (3.5, 6, 10, 15, 20 Gy) a été étudiée. La figure V.4 présente l'effet de ce paramètre sur la HPP des spectres obtenus pour une dose de 10 Gy. Une règle générale pour les mesures RPE est d'utiliser une puissance d'excitation dans la région linéaire afin d'éviter la saturation. L'intersection entre les deux tangentes correspondent aux faibles et fortes puissances permet d'obtenir la puissance d'excitation optimale. La valeur optimale sélectionnée comme indiqué sur la figure V.4 est de 1 mW.

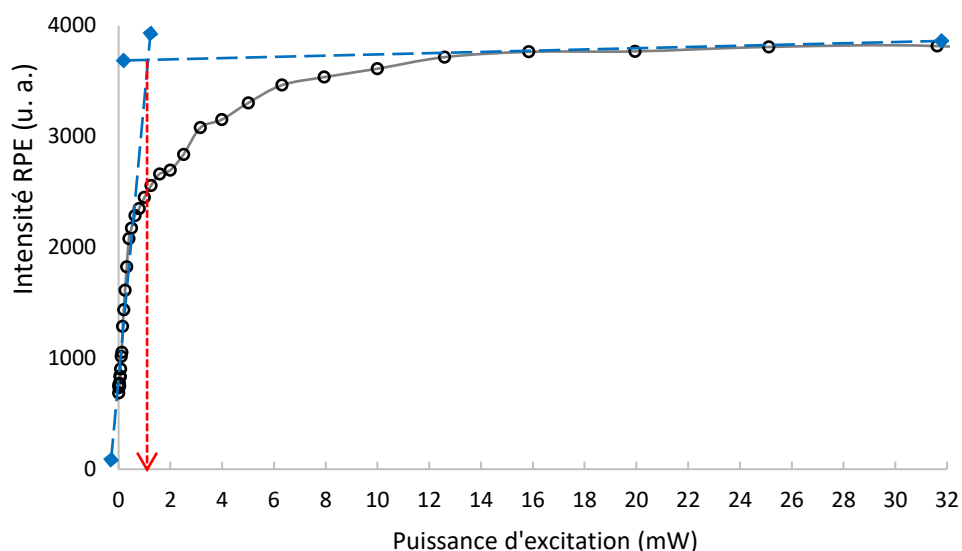


Figure V.4. Dépendance de l'intensité du signal RPE du glucose en fonction de la puissance micro-ondes pour une dose de 10 Gy.

C. Effet de stockage sur la forme et l'intensité du spectre de glucose

1. Etude préliminaire

Pour étudier la stabilité au cours de la période de stockage des radicaux libres produits par l'irradiation du glucose, cinq échantillons irradiés par les photons X de 6 MV avec des doses de 2, 6, 10, 15 et 20 Gy ont été stockés dans des tubes fermés à la température ambiante et à l'abri de la lumière et de l'humidité. Des mesures RPE ont été effectuées périodiquement durant douze mois de stockage. L'analyse des spectres obtenus a été faite en utilisant deux méthodes de traitement : pic-à-pic et double intégration.

La variation de l'intensité pic-à-pic du spectre RPE du glucose en fonction de la durée de stockage pour les échantillons stockés montre que les fluctuations sont élevées ainsi qu'on observe une augmentation remarquable de cette intensité durant cette période (Figure V.5).

La variation de l'aire sous le spectre d'absorption obtenu après intégration du spectre expérimental mesuré sur l'échantillon irradié (toute en considérant une correction de la ligne de base en fonction du temps) est quasi-stable avec une pente décroissante ainsi que des faibles fluctuations (figure V.6), ce qui confirme que le résultat trouvé par la méthode pic-à-pic semble être incorrect. Les résultats obtenus par les deux méthodes sont contradictoires, c'est pourquoi nous devons analyser l'évolution de la forme du spectre RPE en fonction du temps.

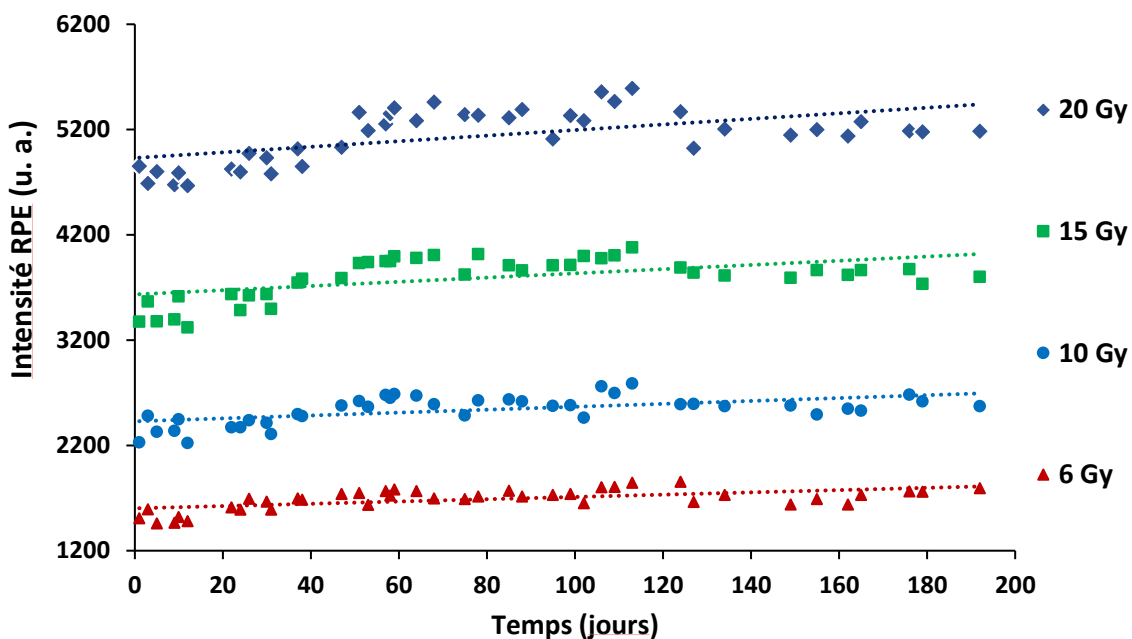


Figure V.5. Variation de l'intensité pic-à-pic du signal RPE du glucose en fonction de la durée de stockage pour les doses : 6, 10, 15 et 20 Gy.

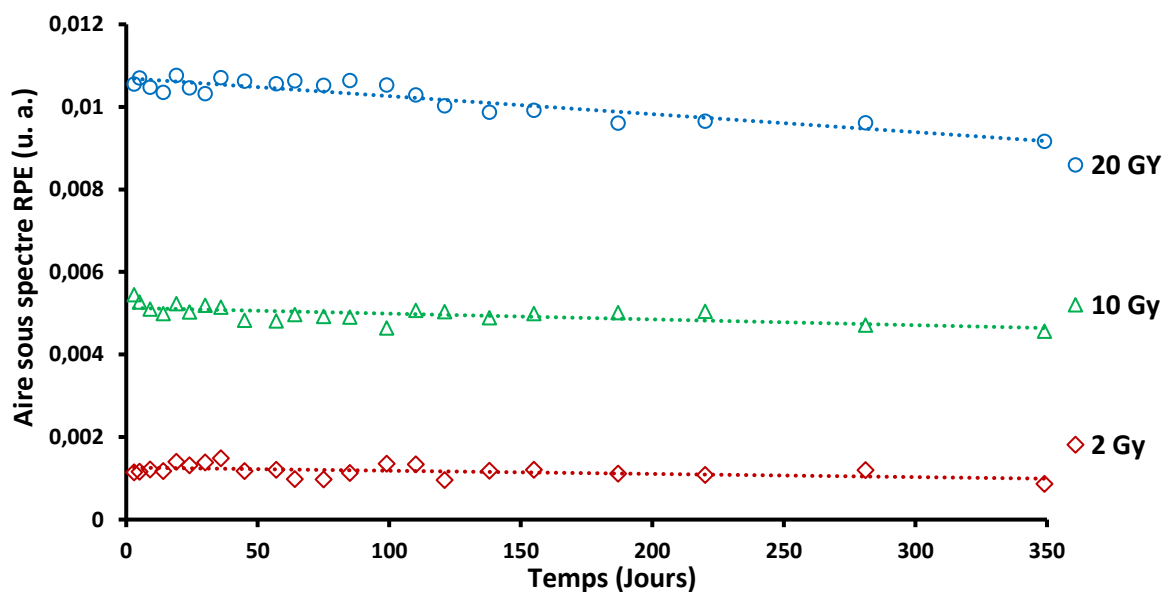


Figure V.6. Variation de l'aire sous le spectre d'absorption du glucose en fonction de la durée de stockage pour les doses : 2, 10 et 20 Gy.

2. Evolution de la forme du spectre RPE

La figure V.7 montre l'évolution du spectre RPE mesuré sur un échantillon de 20 Gy pendant la période de stockage. La forme ainsi que l'intensité de la partie centrale du spectre RPE change d'une manière significative pendant cette période. Au moins deux contributions majeures sont observées (indiqués sur la figure V.8 par HPP1 et HPP2). L'amplitude de HPP1 semble approximativement stable, tandis que HPP2 du pic central augmente (intensité et largeur) en fonction du temps de stockage.

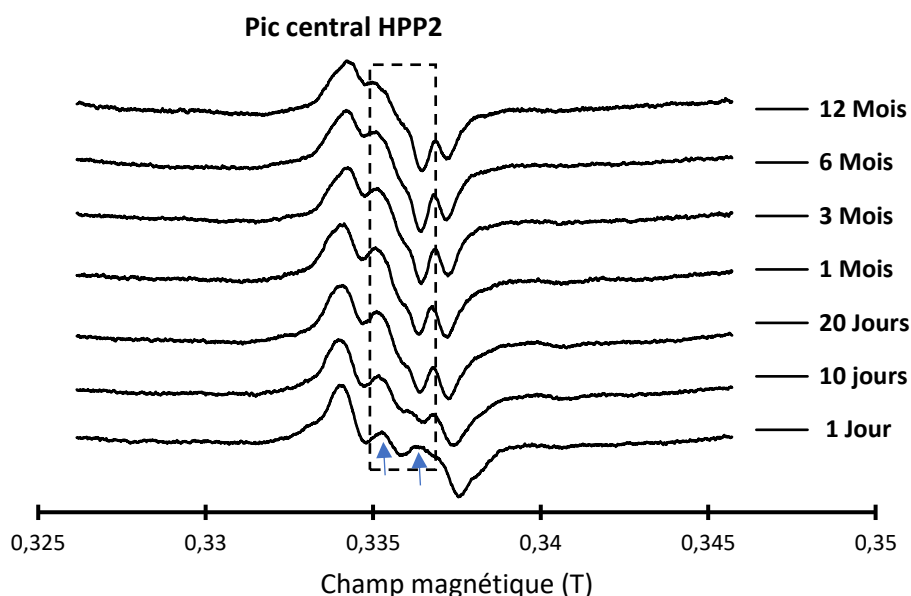


Figure V.7. Évolution temporelle de la forme du spectre RPE (dose : 20 Gy) pendant 12 mois de stockage.

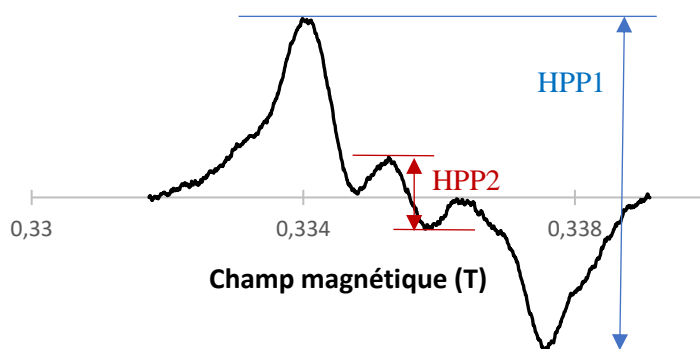


Figure V.8. Les signaux HPP1 et HPP2 contribuent au spectre du glucose irradié par les RX (dose : 20 Gy).

D'après cette étude préliminaire et suivant l'évolution de la forme obtenue, nous avons constaté qu'il est nécessaire dans le cas du glucose de séparer son spectre en deux régions désignées par les pics HPP1 et HPP2 afin de les étudier séparément (figure V.8).

3. Étude de HPP1 et HPP2

Afin d'évaluer la dépendance temporelle de chaque zone séparément, nous présentons dans la figure V.9 l'amplitude pic-à-pic de l'évolution de ces deux zones en fonction du temps dans le cas des deux échantillons 6 et 20 Gy. Les résultats montrent que l'intensité du signal HPP1 est relativement stable en fonction du temps avec quelques fluctuations, donc un faible fading est observé pendant cette période. Dans le cas du signal HPP2, l'intensité pic-à-pic

obtenue juste après l’irradiation est faible, puis elle augmente significativement durant les deux premiers mois du stockage, par la suite cette intensité reste relativement stable.

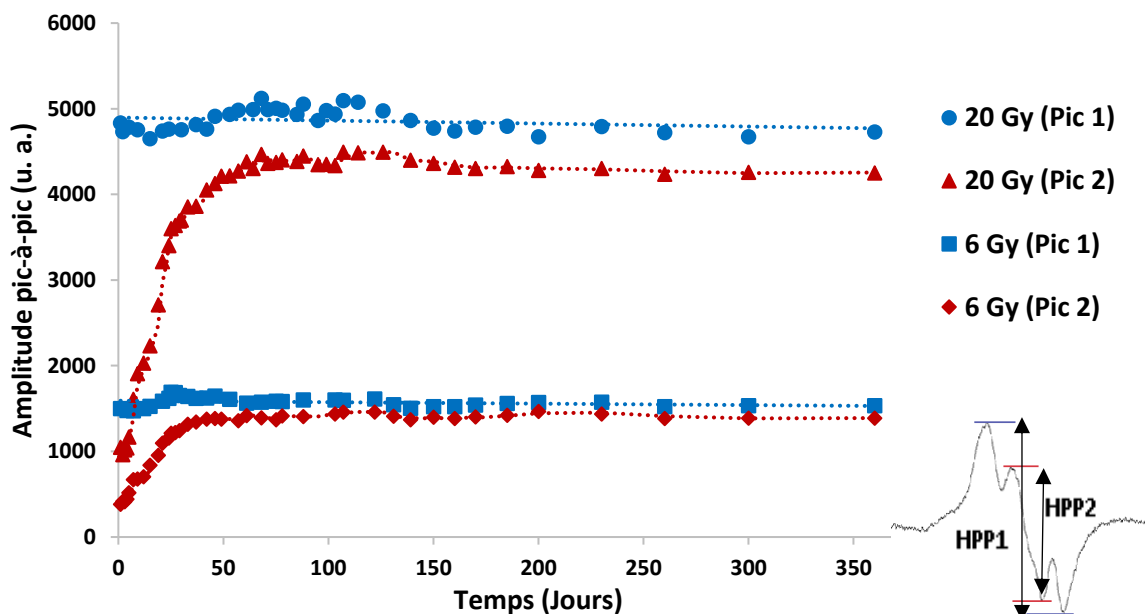


Figure V.9. Evolution de l’intensité pic-à-pic des deux pics (HPP1 et HPP2) en fonction du temps pour les spectres RPE de 6 et 20 Gy.

Au cours des deux premiers mois de stockage, les positions des champs magnétiques des hauts et des bas des pics HPP1 et HPP2 présentent un déplacement relatif (élargissement de la largeur du spectre) en particulier pour le pic 2 (tableau V.1).

Tableau V.1. La largeur de raie ΔH des pics HPP1 et HPP2 mesurée à partir des positions des deux pics en fonction du temps (Belahmar et al., 2018b).

Temps (Jours)	1	3	5	9	12	20	30	44	60	156	350
ΔH (mT)											
Pic HPP1	3.6	3.58	3.57	3.48	3.36	3.23	3.11	3.08	3.04	3.02	2.99
Pic HPP2	0.64	0.66	0.65	1.23	1.26	1.26	1.3	1.31	1.34	1.35	1.34

Les résultats obtenus pourraient être expliqués par le fait que, juste après l’irradiation, au moins deux contributions sont fortement convolutées. L’activité radicalaire (réaction chimique entre les radicaux libres) renforce l’augmentation de l’intensité du pic 2, qui se sépare de plus en plus du pic 1 (figure V.7). Après une période d’environ deux mois, cette activité radicalaire commence à se stabiliser.

D. Etude de la réponse dosimétrique du glucose

Nous avons analysé la réponse dosimétrique des échantillons de glucose après irradiation aux photons X, en se basant sur l’intensité des deux pics HPP1 et HPP2 séparément.

Des séries de mesures RPE ont été effectuées, un jour, un mois, trois mois et six mois après l'irradiation. Pour chaque dose d'irradiation, quatre échantillons ont été analysés afin de vérifier la reproductibilité statistique et évaluer la dispersion des mesures. Les mesures RPE ont été traitées par la méthode pic-à-pic et la méthode de double intégration. La figure V.10 montre la réponse dosimétrique du glucose en fonction de la dose absorbée dans la plage de 0 à 20 Gy (HPP1 : figure V.10-a et HPP2 : figure V.10-b). La figure V.11 illustre la réponse dosimétrique du glucose obtenue après une double intégration des spectres RPE.

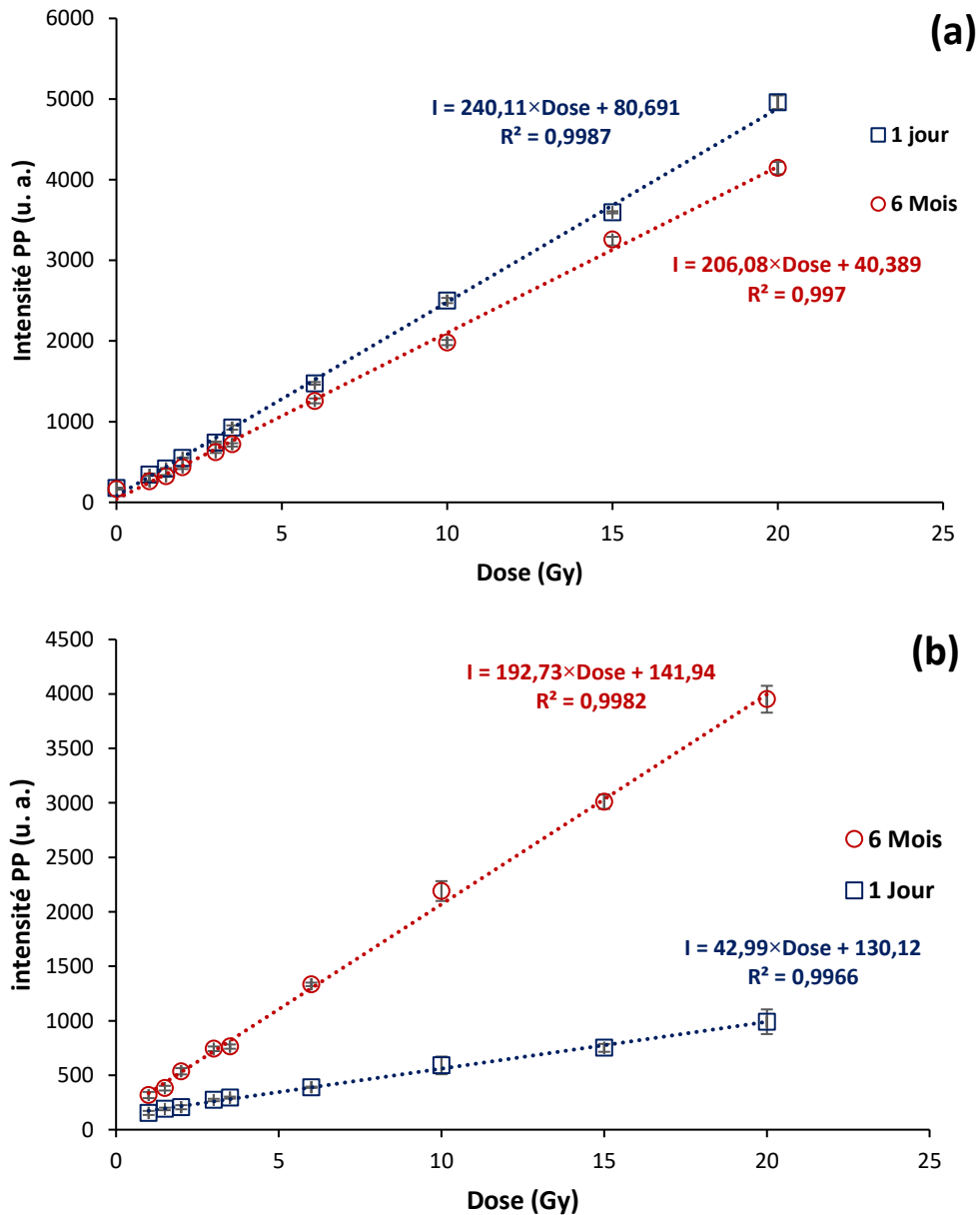


Figure V.10. Réponse RPE du glucose en fonction de la dose obtenue 1 jour et 6 mois après irradiation au X-6, en utilisant la méthode pic-à-pic basée sur HPP1 (a) et sur HPP2 (b).

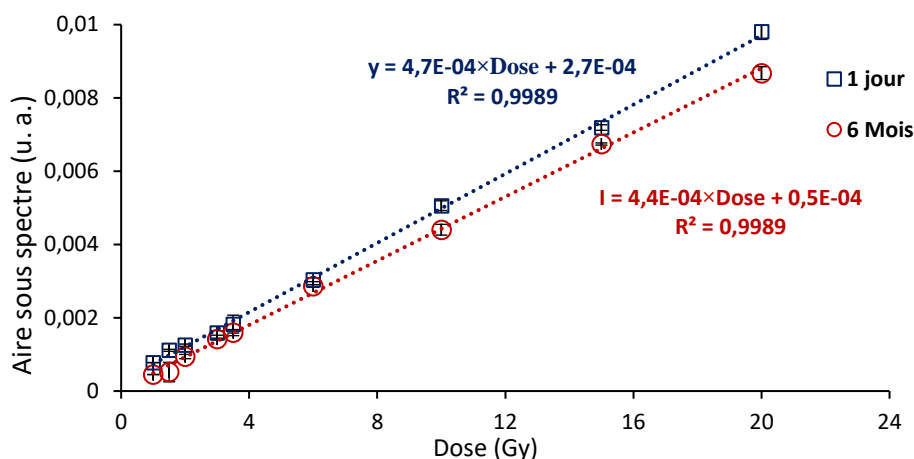


Figure V.11. Réponse RPE du glucose en fonction de la dose obtenue 1 jour et 6 mois après irradiation au X-6 en utilisant la technique de double intégration.

L'amplitude du signal a été ajustée en considérant les résultats des mesures effectuées sur l'échantillon étalon. Les résultats montrent une bonne linéarité des courbes obtenues avec un facteur de détermination qui dépasse 99%. Les données correspondantes aux différentes doses sont présentées dans le tableau V.2.

Tableau V.2. Incertitudes calculées pour les échantillons du glucose irradiés par X-6 MV obtenues 24 heures après irradiation en utilisant les deux méthodes de traitement des spectres.

Glucose X-6 MV						
Dose (Gy)	Amplitude pic-à-pic			Double intégration		
	Moyenne (u. a.)	Ecart-type (u. a.)	Erreur (%)	Moyenne (u. a.)	Ecart-type (u. a.)	Erreur (%)
0	218,68	29,56	7,3	-	-	-
1	343,33	5,30	1,54	7,77E-04	2,72E-05	3,5
1,5	420,76	5,21	1,23	11,12E-04	3,02E-05	2,72
2	549,62	14,39	2,61	12,53E-04	6,11E-05	4,88
3	739,26	26,63	3,60	15,85E-04	2,43E-05	1,54
3,5	927,58	16,25	3,48	18,27E-04	5,24E-05	2,87
6	1475,31	32,08	2,23	30,37E-04	13,25E-05	4,36
10	2502,48	13,65	0,54	50,60E-04	7,57E-05	1,50
15	3596,14	84,55	2,35	71,92E-04	21,78E-05	3,03
20	4960,81	41,51	0,83	98,13E-04	17,89E-05	1,82

D'après la figure V.10, on remarque que pour le pic HPP1, il y a une diminution de la sensibilité après six mois de l'irradiation, par contre, une forte augmentation est observée dans le cas du pic HPP2 pendant cette période, ce qui confirme les résultats obtenus précédemment

dans la figure V.9. Les résultats obtenus par la méthode de double intégration sont identiques à ceux obtenus dans le cas du pic HPP1.

E. Effet de l'énergie d'irradiation

Des séries d'échantillons de glucose ont été irradiés par des rayons X (X-6, X-18) et des électrons (E-6 et E-18) comme indiqué dans la figure V.12, selon la même démarche entamée pour les irradiations aux rayons X-6. Les résultats montrent une bonne linéarité de toutes les courbes obtenues par la méthode pic-à-pic (basé sur HPP1), ainsi que par la méthode de double intégration du spectre RPE. Le glucose semble être plus sensible aux photons X qu'aux électrons, cela peut s'expliquer par le fait que la profondeur de pénétration des photons dans la matière est plus importante que celle des électrons (Belahmar et al., 2018b).

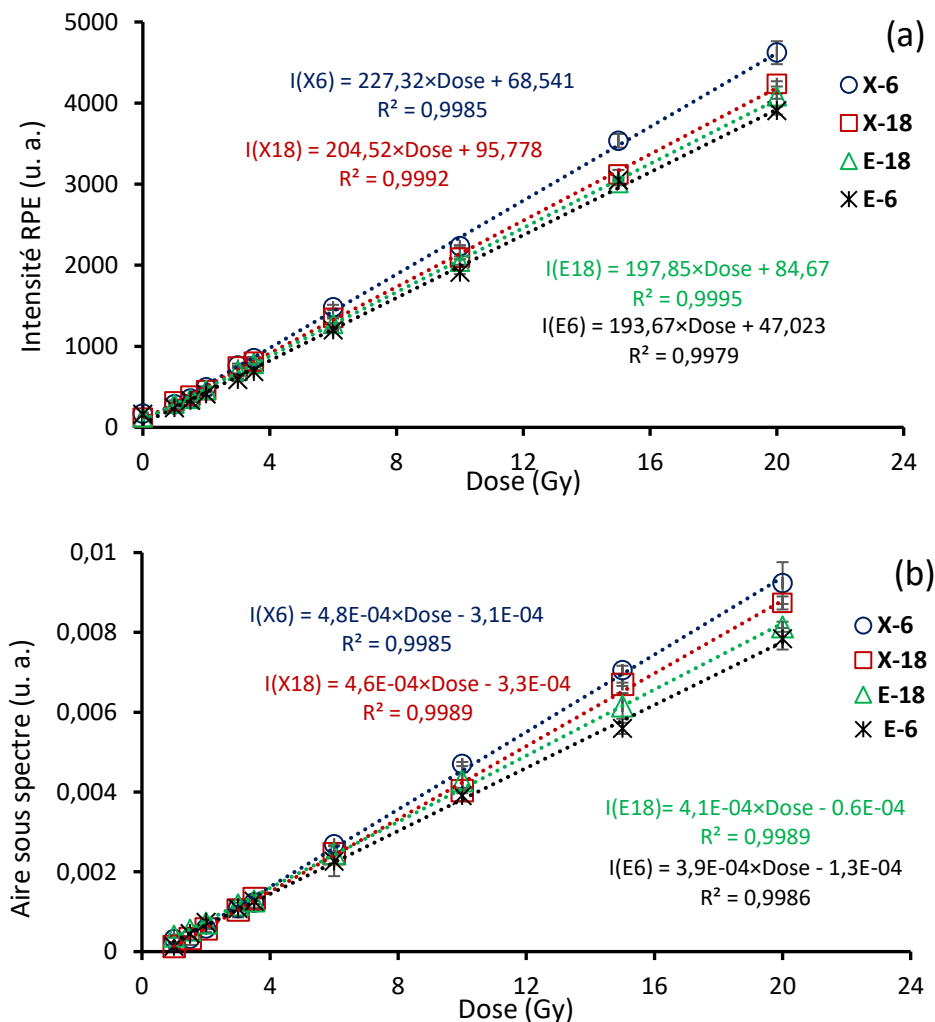


Figure V.12. Réponse dosimétrique du glucose mesurée au même intervalle de temps après irradiation par les photons X et les électrons en utilisant la méthode pic-à-pic (a) et la méthode de double intégration (b).

II. Irradiation Protons/Neutrons

Deux séries d'échantillons de glucose et d'alanine ont été irradiées aux protons et aux neutrons, en utilisant le cyclotron 500 MeV (installé au British Columbia Cancer Agency à Vancouver, Canada, décrit au chapitre précédent). L'étude de l'effet de la puissance d'excitation et de la modulation d'amplitude a abouti aux mêmes résultats et aux mêmes valeurs optimales obtenus avec les rayons X. Pour les expériences d'étalonnage, la gamme était de 0 à 44.6 Gy dans le cas de l'irradiation aux neutrons et de 0 à 60 Gy pour l'irradiation aux protons.

A. Système Glucose/RPE

1. Spectres RPE

Pour chaque dose utilisée, deux échantillons ont été irradiés et quatre mesures RPE ont été effectuées. La figure V.13 montre les spectres RPE du glucose irradié cette fois-ci aux neutrons (Doses : 1 à 3 Gy). D'après cette figure, on remarque que la forme du spectre RPE est inchangée en fonction du champ magnétique, tandis que les spectres semblent être plus intenses que ceux obtenus avec les RX (figure V.2).

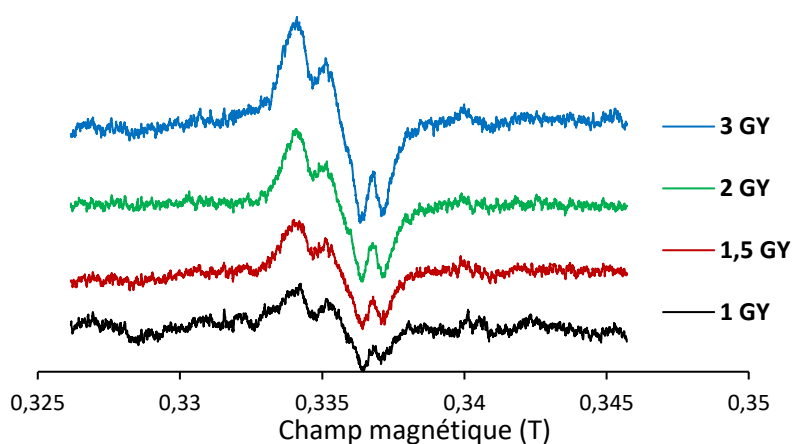


Figure V.13. Spectres RPE du glucose irradiés aux neutrons pour les doses 1, 1.5, 2 et 3 Gy.

Des mesures RPE ont été effectuées suite aux différentes irradiations du glucose afin d'étudier la dépendance énergétique de ce système et ainsi conclure sur sa linéarité et sa sensibilité aux protons et aux neutrons. La figure V.14 montre que le spectre RPE obtenu pour chaque irradiation du glucose présente une forme parfaitement similaire que ce soit par des photons (X), des électrons (E), des protons (P) ou bien des neutrons (N).

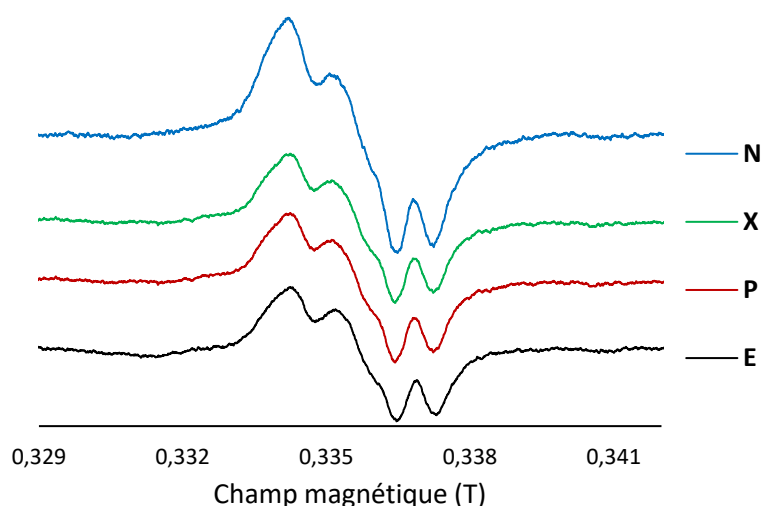


Figure V.14. Spectres RPE du glucose mesurés au même intervalle de temps pour les différentes irradiations (dose : 20 Gy).

2. Courbes d'étalonnage

La variation de l'intensité pic-à-pic en fonction de la dose absorbée et du type d'irradiation utilisée est montrée dans la figure V.15.

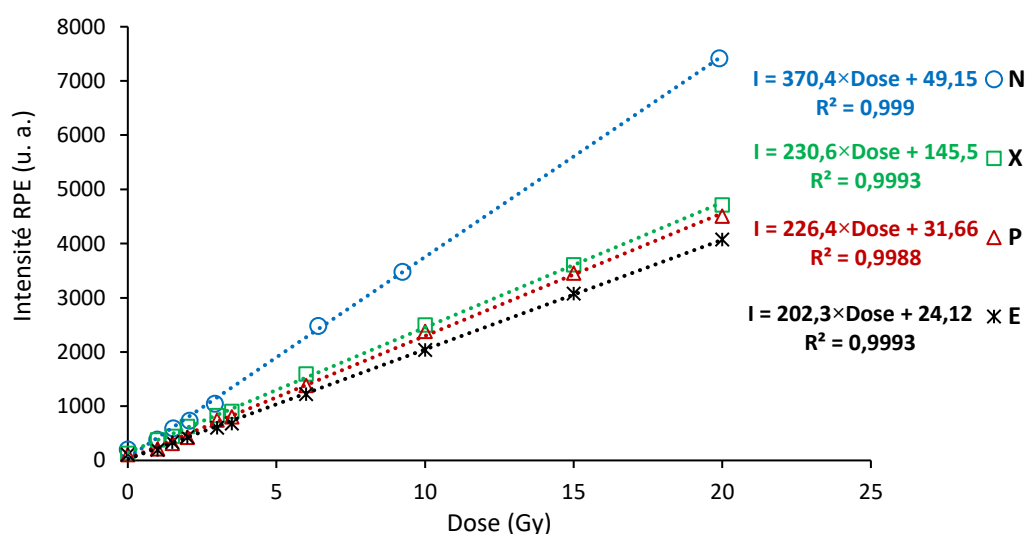


Figure V.15. Réponse dosimétrique du glucose mesurée un mois après irradiation par les photons X-6 (X), les électrons E-6 (E), les protons (P) et les neutrons (N).

Le glucose est légèrement sensible aux photons X et aux protons en comparant avec les électrons, tandis qu'il est très sensible à l'irradiation par les neutrons. L'intensité des spectres irradiés aux neutrons est 60% plus importante que celle des spectres irradiés aux RX. La linéarité de la courbe de dosimétrie du glucose pour les différentes particules est parfaite. Le tableau V.3 regroupe toutes les caractéristiques (Moyenne, écart-type et erreur) calculées dans le cas d'irradiation aux protons ainsi que pour les neutrons.

Tableau V.3. Les incertitudes calculées pour les différentes doses du glucose irradié par des protons et des neutrons.

Dose (Gy)	Protons			Neutrons		
	Moyenne (u. a)	Ecart type	Erreur estimé (%)	Moyenne (u. a)	Ecart type	Erreur estimé (%)
0	106,9	10,1	8,76	235	56,3	9,5
1	222,9	7,32	3,05	522,6	13,9	2,6
1,5	381	10,4	4,17	604,575	4,3	0,64
2	422,6	16,4	3,53	731,25	24,8	3,05
2,5	572,4	19,2	3,6	-	-	-
3	650,4	20,4	3,01	1081,35	24	2
3,5	776,4	16,5	2,04	-	-	-
6	1374,5	8,3	0,56	-	-	-
6.4	-	-	-	2638,35	43,5	1,48
9.2	-	-	-	3493,425	56,9	1,59
10	2461	36,6	1,38	-	-	-
15	3467	38	1,02	-	-	-
20	4495,6	46,8	0,96	7505,55	86,5	1,12
25	5408,4	27,3	0,47	-	-	-
30	6658,8	65,9	0,92	-	-	-
31	-	-	-	11616	141,3	1,07
40	8712,2	92,8	0,99	-	-	-
44.6	-	-	-	16296,15	286,5	1,71
60	13035,81	107,5	0,76	-	-	-

B. Système Alanine/RPE

1. Spectres RPE

Toutes les espèces radicalaires dans l'alanine après irradiation contribuent à la résonance centrale dans son spectre, et l'élargissement de la ligne observé peut être dû à l'élargissement de tous les composants spectraux sous-jacents. La gamme d'irradiation était de 0 à 44.6 Gy dans le cas des neutrons et de 0 à 60 Gy dans le cas des protons. Pour chaque valeur de dose, deux échantillons ont été utilisés et quatre mesures RPE ont été effectuées.

La figure V.16 montre les spectres d'alanine irradiés par les neutrons aux doses 1, 1.5, 2 et 3 Gy. Les spectres obtenus semblent d'être comparables aux spectres obtenus avec les autres irradiations du point de vue forme du spectre (Ciesielski et al., 2004).

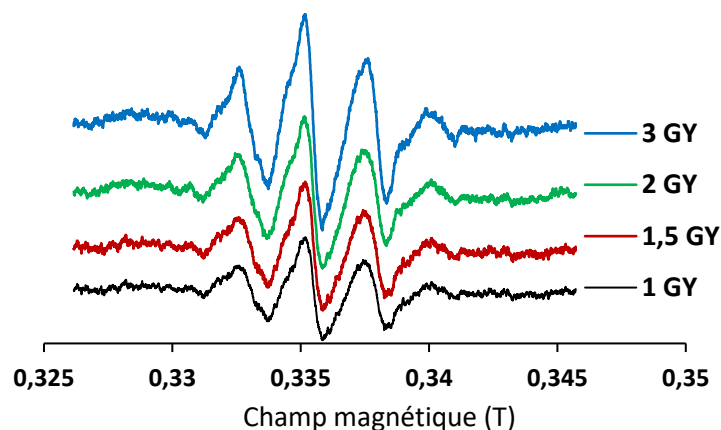


Figure V.16. Spectres RPE de l'alanine irradiés aux neutrons pour les doses 1, 1.5, 2 et 3 Gy.

2. Courbes dosimétriques

La figure V.17 montre que les deux courbes obtenues dans le cas d'irradiation aux protons et aux neutrons sont parfaitement linéaires. Les neutrons donnent une courbe d'étalonnage plus sensible que celle obtenue par les protons. Le tableau V.4 rassemble toutes les caractéristiques (Moyenne, écart-type et erreur) calculées dans le cas de ces deux irradiations.

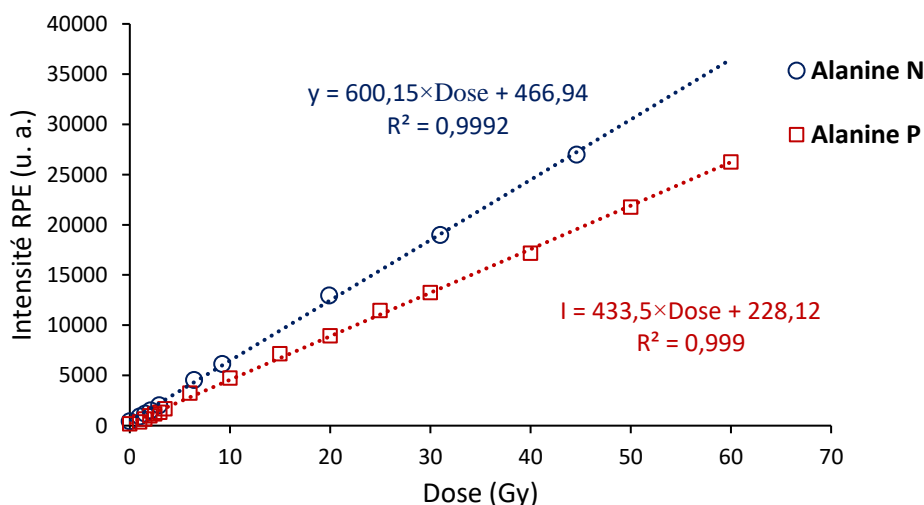


Figure V.17. Réponse dosimétrique de l'alanine mesurée après irradiation aux protons (P) et aux neutrons (N) en utilisant la méthode pic-à-pic

Tableau V.4. : Incertitudes calculées pour les différents spectres de l'alanine irradié par des protons et des neutrons.

Dose (Gy)	Protons			Neutrons		
	Moyenne (u. a)	Ecart type	Erreur estimé (%)	Moyenne (u. a)	Ecart type	Erreur estimé (%)
0	192	23	8,5	274	33	9,82
1	379,96	18,1	4,61	860,43	53,8	6

1,5	679,68	14,5	2	1230,52	27,3	2,2
2	967,2	23,2	2,3	1636,2	30,5	1,67
2,5	1172,88	19	1,54	-	-	-
3	1317,12	15,2	1,1	2071,8	68,2	2,96
3,5	1670,64	19	1,08	-	-	-
6	3225,12	48,7	1,45	-	-	-
6.4	-	-	-	4446	72,3	1,46
9.2	-	-	-	5850,9	146	2,43
10	4710,96	57,5	1,17	-	-	-
15	7243,44	228,5	3,35	-	-	-
20	8837,04	77,71	0,84	13005	49	0,36
25	11438,4	135,5	1,13	-	-	-
30	13230	227	1,64	-	-	-
31	-	-	-	19185,7	371,1	1,7
40	17243,28	517,7	2,88	-	-	-
44.6	-	-	-	26985,12	386,1	1,37
60	26257,88	328,7	1,15	-	-	-

Conclusion

Les mesures RPE effectuées pendant une période de stockage de douze mois après l'irradiation du glucose ont montré une activité radicalaire significative certainement due à au moins deux types de radicaux libres produits lors de l'irradiation. La concentration de l'un de ces radicaux libres augmente au cours des deux premiers mois après l'irradiation, puis se stabilise. Cette augmentation est probablement accompagnée par la diminution de la concentration d'un autre radical libre, celui-ci ne peut pas être observé directement sur la forme du spectre. Ce constat est basé sur le fait qu'un faible affaiblissement du signal RPE global est observé sous l'effet de la période de stockage en utilisant la méthode de double intégration, ce qui signifie aussi qu'il y a une sorte de compensation entre les radicaux afin de garder une valeur de concentration totale quasiment constante. Il serait intéressant d'effectuer des calculs de déconvolution sur le spectre RPE du glucose irradié, afin de caractériser les différentes contributions associées à ce spectre et d'analyser séparément leur évolution en fonction du temps de stockage.

L'irradiation des deux substances glucose et alanine aux protons et aux neutrons montre que les spectres obtenus ont la même forme comparée avec les autres types d'irradiation. Les neutrons donnent une courbe d'étalonnage plus sensible que celle obtenue par les protons.

Chapitre VI : CARACTERISATION
PAR RPE DES PROPRIETES
DOSIMETRIQUES DU FORMIATE
DE LITHIUM MONOHYDRATE

Introduction

Au cours des dernières années, plusieurs laboratoires de recherche ont montré un intérêt croissant pour étaler l'applicabilité de la dosimétrie par résonance paramagnétique électronique à la radiothérapie avec différents types de matériaux et de faisceaux de rayonnement. Il existe un grand nombre de matériaux et de produits sensibles aux rayonnements qui peuvent être la base de systèmes dosimétriques. Les formiates sont des matériaux prometteurs pour la dosimétrie RPE, car de grands rendements de radicaux induits par irradiation sont obtenus. Dans le cadre d'un programme de développement des dosimètres par RPE convenant à l'usage clinique, des échantillons de formiate de lithium monohydrate 'Lithium formate monohydrate : LFM', de formiate de magnésium dihydraté 'Magnesium formate dihydrate : MgF' et de formiate d'ammonium 'Ammonium formate' ont été examinés. L'Alanine a été inclus pour la comparaison comme matériau de référence.

Les formiates d'ammonium et de magnésium ont été brièvement étudiés, ils n'ont cependant pas été examinés d'une manière approfondie pour plusieurs raisons qu'on saisira dans ce chapitre. Concernant LFM, nous avons élaboré des courbes de réponse dosimétrique pour les échantillons irradiés en analysant la dépendance de ces réponses par des faisceaux de photons et d'électrons. Le rendement de dose en profondeur, la puissance hyperfréquence et l'amplitude de modulation du champ magnétique ont été étudiés ainsi que la variation du poids de l'échantillon sur la mesure RPE. La stabilité de LFM irradié pendant une période de stockage de douze mois a également été étudiée afin d'évaluer l'atténuation du signal (fading).

I. Formiate d'ammonium

Le formiate d'ammonium (CH_5NO_2) est un matériau prometteur et sensible pour la dosimétrie RPE, il est avantageux dans ce qui concerne les caractéristiques d'équivalence tissulaire (Gustafsson et al., 2004; Lund et al., 2002). Le spectre RPE du formiate d'ammonium irradié est un signal à une ligne unique, le radical induit par le rayonnement est identifié comme : $\bullet\text{CO}_2^-$ (Koksal et al., 1999). La figure VI.1 montre le spectre du formiate d'ammonium non irradié avec celui irradié à une dose de 20 Gy.

L'inconvénient majeur de ce type de formiate est le fait qu'il s'agit d'un matériau hygroscopique (contenant un taux élevé d'humidité), cette propriété limite son utilisation pour des applications en radiothérapie. L'humidité absorbée par ce matériau diminue la sensibilité de la mesure RPE due à l'abaissement de la cavité, ce qui augmente la difficulté d'analyser cette substance et par conséquent le formiate d'ammonium est inapte au but recherché.

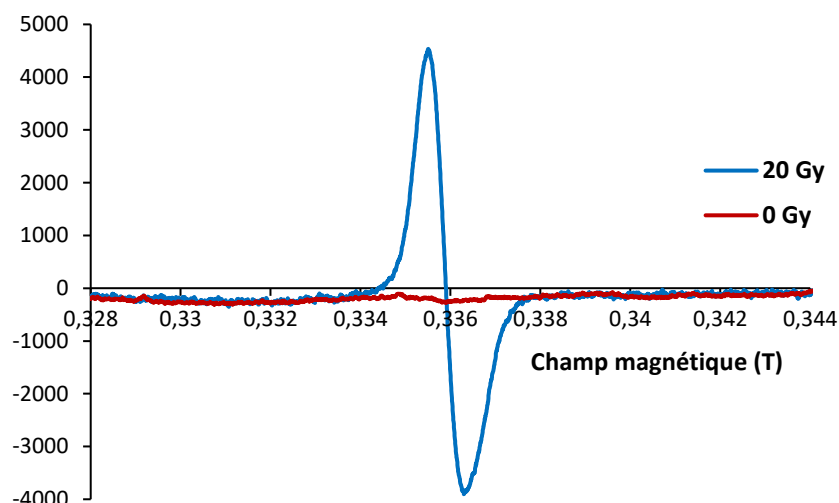
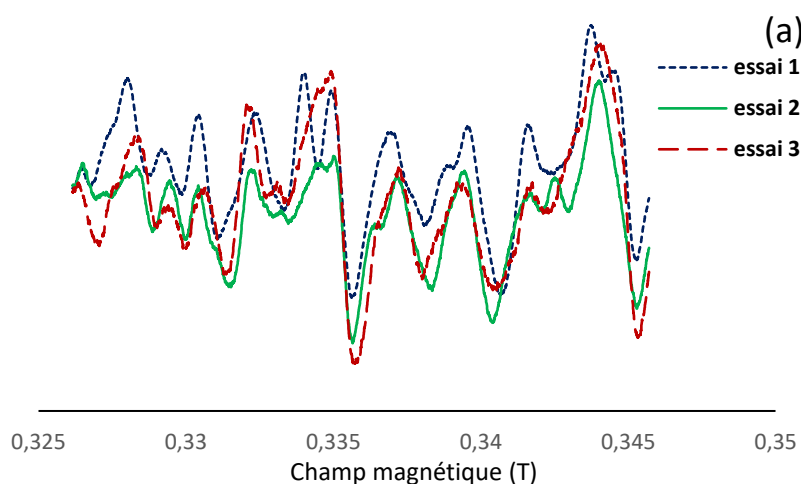


Figure VI.1. Spectre de formiate ammonium non irradié avec celui irradié par X-6 MV avec une dose de 20 Gy.

II. Formiate de magnésium dihydraté

Les spectres de formiate de magnésium dihydraté ($C_2H_2O_4Mg.2H_2O$) présentent un signal du type doublet, issue du radical $\bullet CO_2^-$, bien connu dans la littérature (Arne et al., 2003) avec un facteur g égale à 2.0023. A chaque mesure RPE de cette substance non irradiée, on obtient un spectre de forme différente. La figure VI.2a montre trois spectres non irradiés du MgF obtenus suivant différents essais, la figure VI.2b présente un spectre non irradié du MgF comparé à celui du LFM (dose : 0 Gy). Lors des mesures RPE, l'orientation de l'échantillon de MgF par rapport au champ magnétique appliqué à l'intérieur de la cavité résonante a un effet remarquable sur la forme du spectre obtenu. Le MgF présente un signal substantiel à une dose nulle (équivalent à environ 1 Gy en termes d'intensité). Ce signal a été soustrait de tous les spectres irradiés, la figure VI.3 présente le spectre de MgF irradié à une dose de 10 Gy (avant soustraction) comparé au spectre obtenu après la soustraction du signal de 0 Gy.



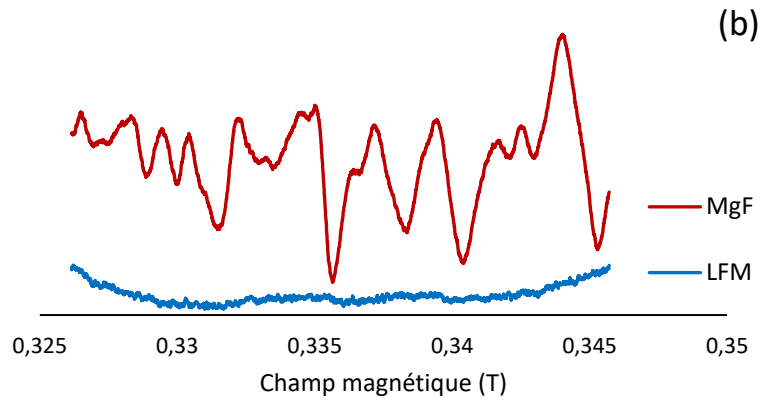


Figure VI.2. Spectres du formiate de magnésium non irradiés (a), comparaison d'un spectre non irradié du MgF avec celui du LFM (b).

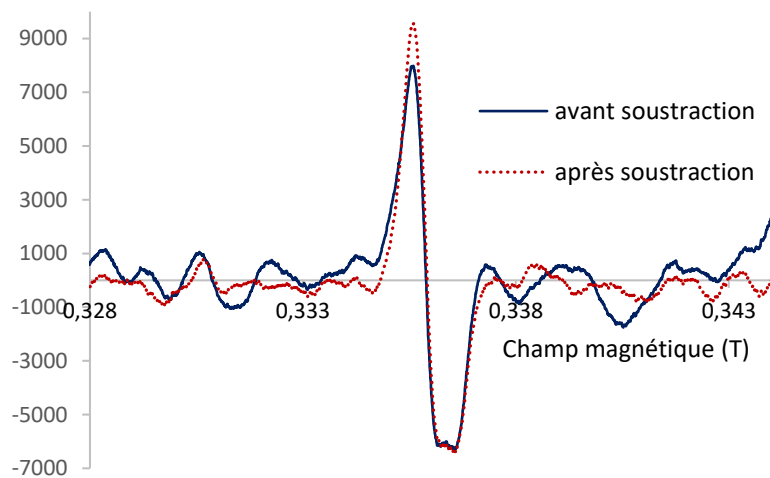


Figure VI.3. Spectre du MgF irradié par X-6 (dose de 10 Gy) avant et après soustraction du spectre non irradié.

La dépendance entre la dose et l'intensité du signal RPE mesurée n'est pas parfaitement linéaire au-dessous de 2 Gy (figure VI.4). L'allure significative obtenue sur le spectre non irradié entraîne une déviation remarquable sur la linéarité aux faibles valeurs de dose avec des incertitudes qui sont un peu élevées.

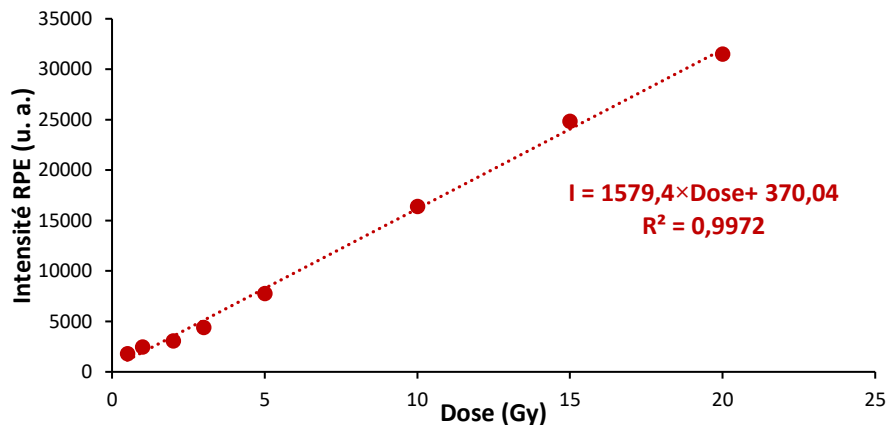


Figure VI.4. Réponse dosimétrique du MgF mesurée 2 jours après irradiation aux RX 6MV dans la gamme de dose [1 - 20 Gy] par la méthode pic-à-pic.

D'autre part, les radicaux libres produits dans le formiate de magnésium sont instables. L'intensité du signal RPE d'un échantillon (dose 10 Gy) de MgF chute à environ 20% après 30 jours de stockage (Piroonpan et al., 2017) (figure VI.5).

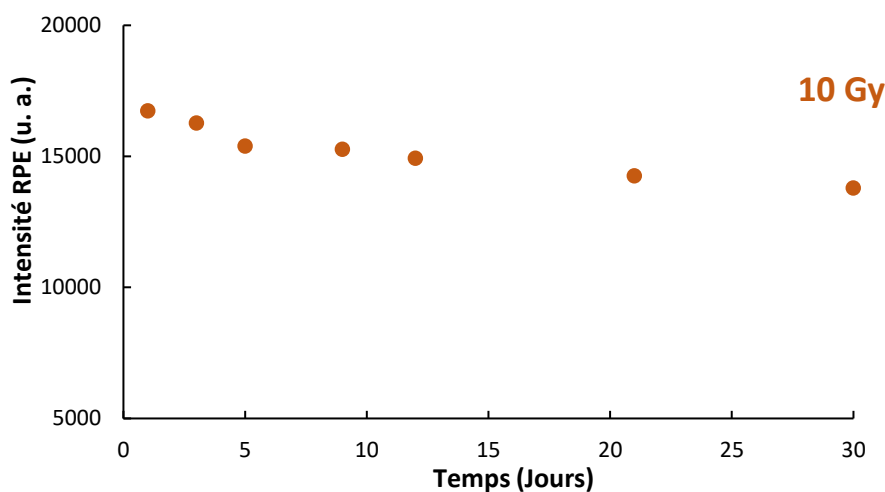


Figure VI.5. Variation de l'intensité pic-à-pic en fonction de la durée de stockage d'un échantillon de MgF irradié aux RX 6MV (dose : 10 Gy).

Les formiates d'ammonium et de magnésium ont été brièvement étudiés, ils n'ont cependant pas été examinés d'une manière approfondie pour les raisons suivantes :

- Le formiate d'ammonium est un matériau hygroscopique, ce qui rend difficile d'analyser les échantillons irradiés à l'intérieur de la cavité.
- Le formiate de magnésium présente un signal natif très perturbant et instable qui entraîne une déviation de la linéarité aux faibles valeurs de dose. En plus, le signal de MgF subit un abaissement d'environ 20% d'intensité à partir de 30 jours de l'irradiation.

III. Formiate de lithium monohydrate

A. Choix du système LFM-RPE

Le spectre RPE du LFM ($\text{HCO}_2\text{Li}\cdot\text{H}_2\text{O}$) est constitué d'une ligne unique avec une largeur d'environ 4 mT. Le LFM est proche de l'eau en termes de propriétés d'absorption avec un nombre atomique effectif de 7,31 (7,51 pour l'eau) (Arne et al., 2003). Parmi les radicaux constituant le spectre de LFM, le radical $\cdot\text{CO}_2^-$ a été observé comme espèce dominante du spectre RPE de cette substance (Krivokapić et al., 2015; Malinen et al., 2006; Turek et al., 2004).

B. Evaluation de la dose déposée en profondeur

Le rendement de dose en profondeur PDD représente la distribution de dose sur l'axe du faisceau pour une distance source-surface DSP déterminée et une taille de champ bien fixée. Il est exprimé en pourcentage de la dose maximum absorbée. Certaines grandeurs dosimétriques

peuvent être définies à partir de la courbe du rendement en profondeur : la dose à la surface, la dose de sortie et la profondeur de maximum de dose (profondeur de l'équilibre électronique).

1. Cas d'un fantôme d'eau

Les mesures des courbes de PDD ont été effectuées grâce à un accélérateur linéaire "VARIAN - Clinac DHX" installé au centre d'oncologie Al Kindy, et d'un fantôme d'eau en utilisant une chambre d'ionisation type 31010 de PTW-Freiburg (figure III-7). La figure VI.6 montre les résultats de la comparaison des mesures de rendement en profondeur de plusieurs faisceaux de photons et d'électrons, acquis par l'accélérateur Linac, pour une taille de champ de 10×10 cm² et pour une distance source-surface DSP de 100 cm.

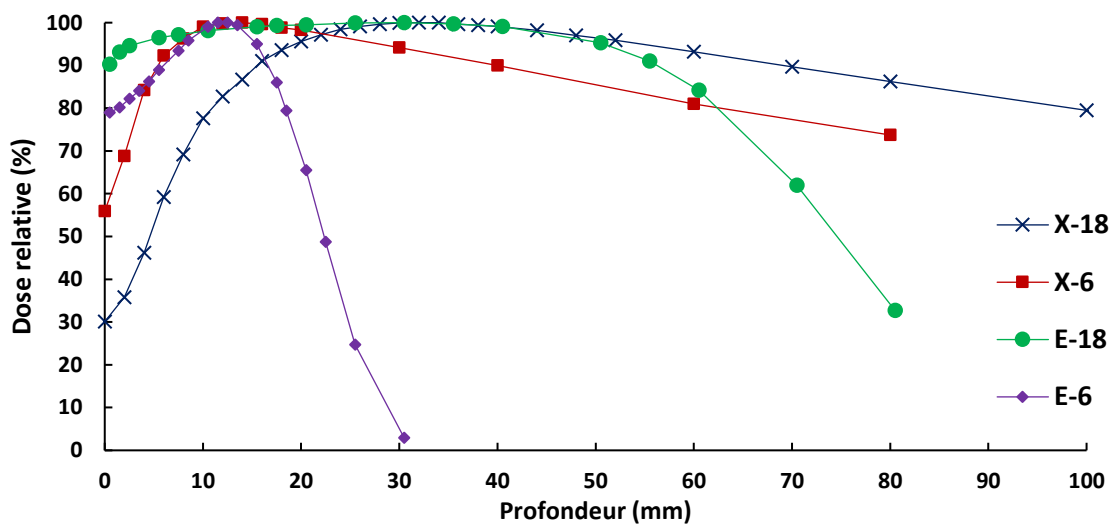


Figure VI.6. Comparaison des courbes de rendement en profondeur obtenues par la chambre d'ionisation pour les différentes irradiations : X-6, X-18, E-6 et E-18.

2. Cas des photons

Les courbes de rendement en profondeur pour les photons ont été mesurées à partir de la surface jusqu'à une profondeur de 30 cm pour les deux faisceaux de photons (tension accélératrice de 6 et 18 MV). La figure VI.7 montre les courbes de rendement en profondeur obtenues en utilisant la chambre d'ionisation d'une part et le LFM d'autre part pour le faisceau de RX de 6 MV (dose : 20 Gy).

La variation de la dose en fonction de la profondeur comporte trois régions distinctes : un accroissement rapide de la dose, une zone de maximum et une décroissance lente suite à l'atténuation des faisceaux de photons. Le maximum de dose est obtenu pour une valeur de la profondeur de 1.4 cm avec une variation de 0.2 cm.

Une bonne corrélation est observée entre la réponse obtenue avec la chambre d'ionisation et celle avec des échantillons du LFM. La profondeur de dépôt du maximum de

dose augmente avec l'énergie. En effet, plus l'énergie du faisceau de photons est grande, plus le parcours des électrons secondaires est long (figure VI.6).

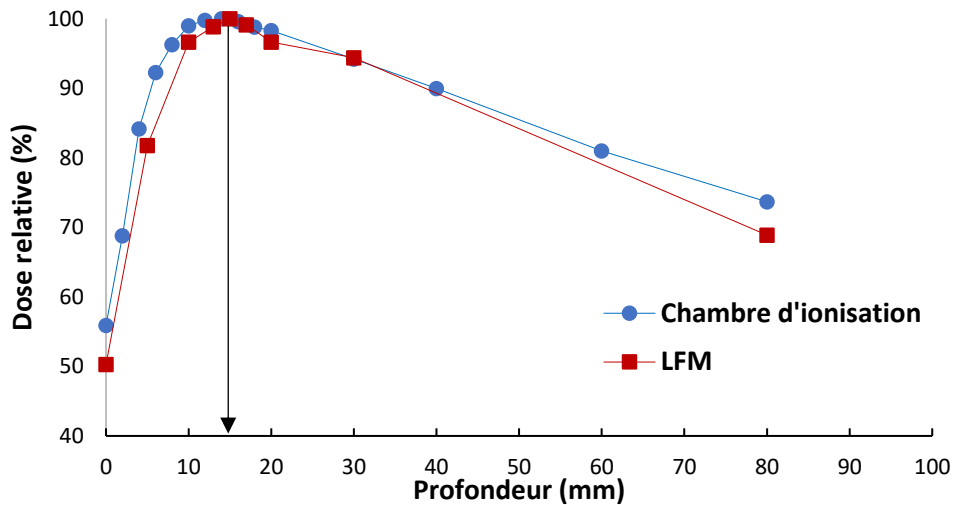


Figure VI.7. Courbes du rendement en profondeur obtenues à l'aide de la chambre d'ionisation et les dosimètres du LFM pour l'irradiation : X-6 (Dose : 20 Gy).

3. Cas des électrons

Le rendement en profondeur pour les électrons est composé de trois régions : Une région où nous avons une lente augmentation, suivie d'une zone de maximum, et à la fin une zone de forte diminution de la dose absorbée. La figure VI.8 montre les courbes de rendement en profondeur pour un faisceau d'énergie E-6 MeV. Une bonne corrélation est observée entre la réponse obtenue avec la chambre d'ionisation et celle d'un échantillon du LFM (Dose : 20 Gy). Le maximum de dose est obtenu pour une valeur de la profondeur de 1.2 cm avec une variation de 0.2 cm.

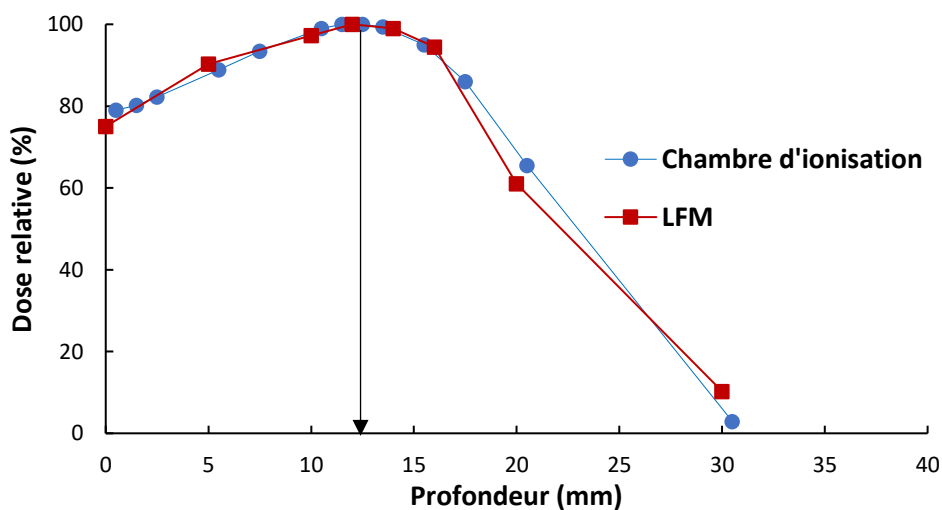


Figure VI.8. Courbes du rendement en profondeur obtenues à l'aide de la chambre d'ionisation et les dosimètres du LFM pour l'irradiation : E-6 (Dose : 20 Gy).

Les mesures de dose en profondeur sur les échantillons de LFM irradiés aux différentes énergies ont permis de déterminer la profondeur optimale correspondant au maximum de dose attribuée pour chaque énergie. Cette profondeur est tout à fait comparable à celle mesurée par la chambre d'ionisation. Les valeurs obtenues pour chaque irradiation sont : 1.4 cm pour X-6 MV, 3.3 cm pour X-18 MV, 1.2 cm pour E-6 MeV et 3 cm pour E-18 MeV.

C. Influence des paramètres dosimétriques sur la réponse du LFM

Plusieurs paramètres ont été étudiés afin de sélectionner celles permettant d'augmenter le rapport signal/bruit et ainsi de réduire les incertitudes sur la lecture RPE. De point de vue dosimétrique, les paramètres les plus importants sont la puissance d'excitation et la modulation d'amplitude du champ magnétique appliqué qui doivent être choisies d'une manière précise. Ces deux paramètres ont un grand effet sur la forme du spectre (la résolution) et l'amplitude.

1. Puissance d'excitation

La courbe de variation du signal RPE en fonction de la puissance a été obtenue à partir des mesures réalisées dans l'intervalle 0,01 - 100 mW pour les différents échantillons irradiés. La forme du spectre RPE reste inchangée pour les différentes valeurs de la puissance d'excitation dans cette gamme (figure VI.9).

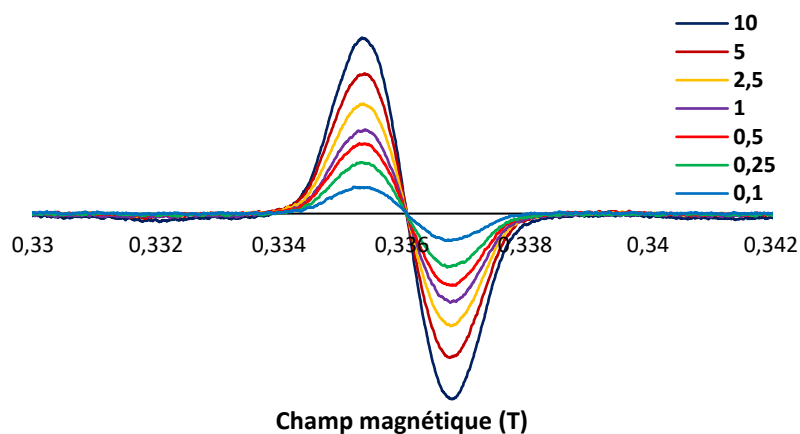


Figure VI.9. LFM irradié à une dose de 20 Gy : Spectres RPE pour différentes valeurs de la puissance d'excitation dans la gamme [0.1 – 10 mW].

La figure VI.10 montre la courbe de variation de l'intensité pic-à-pic en fonction de la puissance d'excitation pour un échantillon irradié à la dose 6 Gy. L'évolution de l'amplitude du signal RPE en fonction de la puissance d'excitation a été étudiée afin de choisir la valeur optimale de ce paramètre. A partir d'une puissance faible (inférieure à 1 mW), l'absorption du rayonnement micro-onde dépend linéairement de la puissance micro-onde. Ensuite, une augmentation avec une faible pente est observée dans la gamme [1-10 mW], après cette zone, on atteint finalement la zone de saturation de spin.

La sélection de la puissance micro-onde doit être dans la zone de l'évolution linéaire, ainsi, la puissance optimale sélectionnée afin d'éviter la saturation et avoir le meilleur rapport signal sur bruit est de 1 mW comme indiquée sur la figure VI.10.

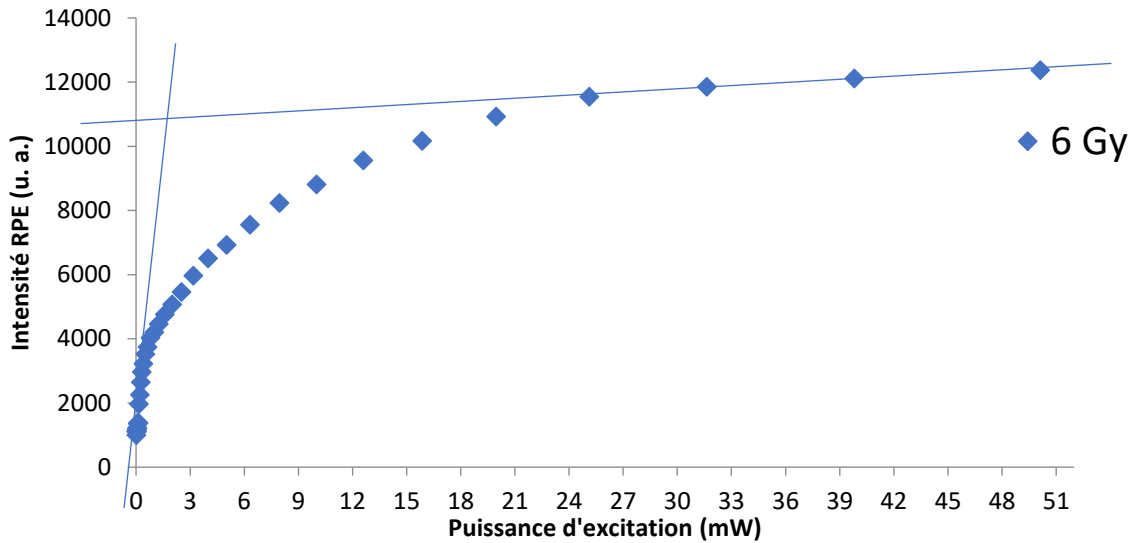


Figure VI.10. Variation de l'intensité pic-à-pic du signal RPE en fonction de la puissance d'excitation dans le cas d'un échantillon du LFM irradié à une dose de 6 Gy.

2. Modulation d'amplitude du champ magnétique appliqué

Dans le cas du spectromètre MS-400, la modulation en amplitude du champ magnétique appliqué peut être choisi entre 50 mG et 7000 mG. Les spectres obtenus en variant la modulation d'amplitude sont montrés dans la figure VI.11. L'intensité du signal RPE augmente avec la valeur de l'amplitude de modulation.

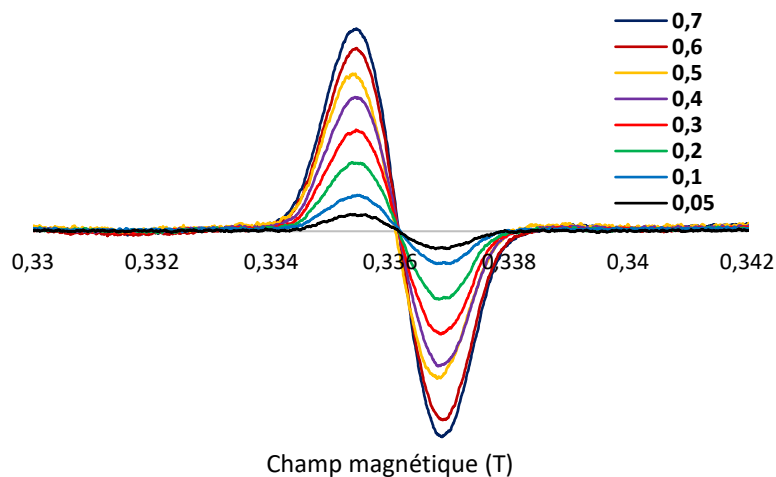


Figure VI.11. LFM irradié à une dose de 20 Gy : Spectres RPE obtenus pour différentes valeurs de la modulation d'amplitude [0.05 – 0.7 mT].

Comme l'illustre la figure VI.12, l'amplitude du signal RPE augmente linéairement jusqu'à la valeur 0,5 mT. Au-delà de cette valeur, il y a une augmentation de faible pente. La modulation d'amplitude optimale a été choisie afin d'obtenir le meilleur signal du point de vue

qualitatif, sans distorsion ni atténuation de la raie principale et avec un bon rapport signal sur bruit même pour les échantillons irradiés aux faibles doses. Une modulation d'amplitude de 0,5 mT a été sélectionnée pour les mesures RPE.

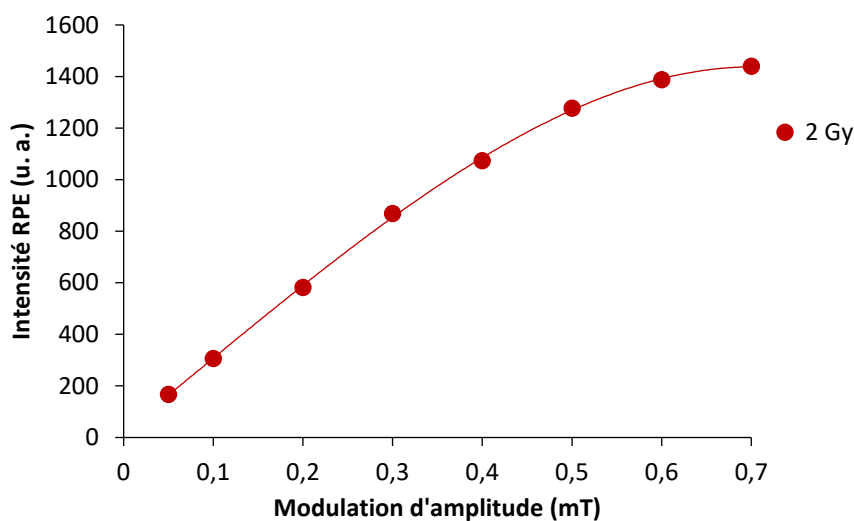


Figure VI.12. Variation de l'intensité PP en fonction de la modulation d'amplitude pour un échantillon de LFM irradié à 2 Gy.

3. Poids de l'échantillon

Des mesures RPE ont été effectuées sur des échantillons de LFM irradiés aux photons de 6 MV en faisant varier leur poids dans la gamme de 40 à 250 mg. La forme du spectre RPE d'un échantillon de LFM irradié par une dose de 6 Gy reste inchangée en fonction du poids de l'échantillon (figure VI.13).

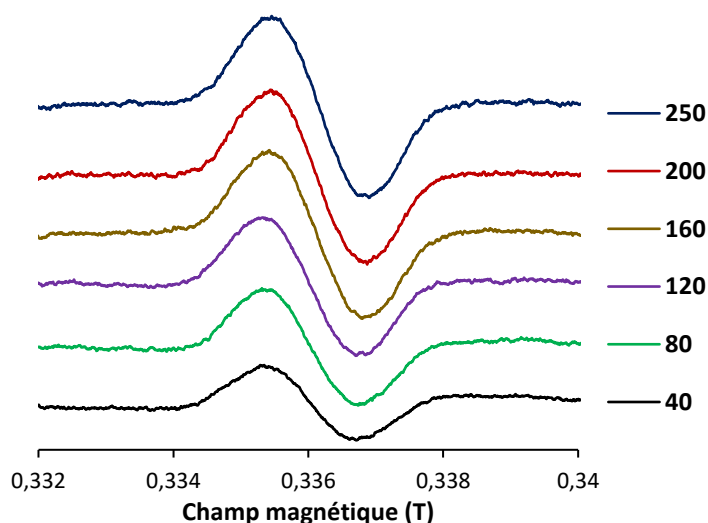


Figure VI.13. Spectres RPE de l'échantillon du LFM (6 Gy) obtenus pour les différentes valeurs du poids [40 - 250 mg].

La figure VI.14 montre la variation de l'intensité PP pour cet échantillon en fonction du poids. Une augmentation de l'intensité du signal RPE est observée par rapport au poids jusqu'à

une masse d'environ 200 mg ; ensuite, l'amplitude tend vers la saturation. La saturation est due au fait qu'à partir de 200 mg, l'échantillon placé dans le tube couvre toute la zone sensible de la cavité résonnante du spectromètre RPE.

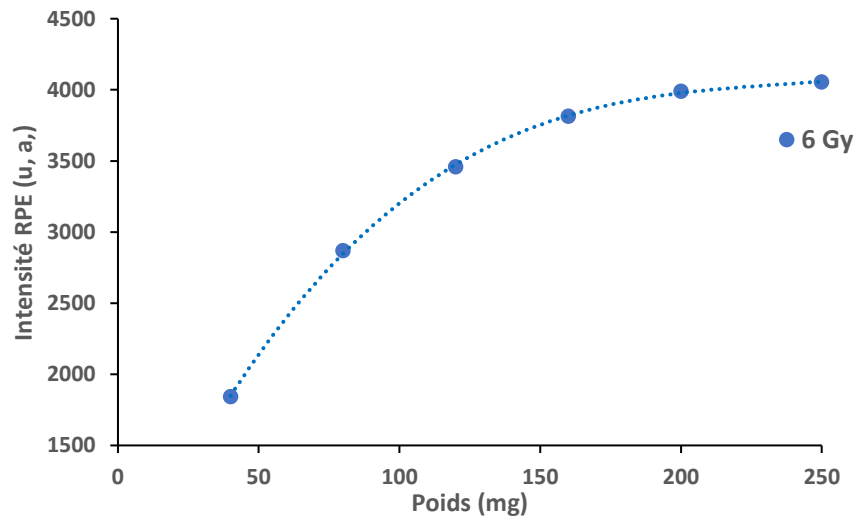


Figure VI.14. Amplitude du signal PP en fonction du poids pour une dose de 6 Gy.

L'étude de la variation du spectre RPE du LFM irradié en fonction du poids a pour objectif de déterminer le poids optimal à choisir pour la réalisation de la courbe de dosimétrie. Le poids 200 mg paraît optimal, en effet, au-delà de cette valeur l'intensité du signal RPE ne varie pratiquement plus ; ainsi aux faibles doses ce poids permet de détecter un signal RPE correctement résolu du bruit.

Les résultats de cette étude révèlent aussi qu'il est possible dans le cas du LFM de fabriquer des dosimètres sous forme des pastilles à partir d'un poids d'environ 80 mg (une sensibilité acceptable est observée à partir de ce poids).

D. Etude de l'évolution du signal RPE de LFM en fonction de la dose

1. Spectres du LFM

Pour chaque dose utilisée, deux échantillons ont été irradiés et quatre mesures RPE ont été effectuées. La figure VI.15 montre les spectres RPE de LFM irradié aux X-6 MV (Doses : 0,4 à 2 Gy). Le spectre mesuré sur un échantillon non irradié montre un signal non significatif, ce signal a été soustrait des spectres obtenus sur les échantillons irradiés. D'après cette figure, on remarque que la forme du spectre reste inchangée en fonction de la dose absorbée, par contre l'intensité du signal RPE augmente avec la dose (**Belahmar et al., 2018a**).

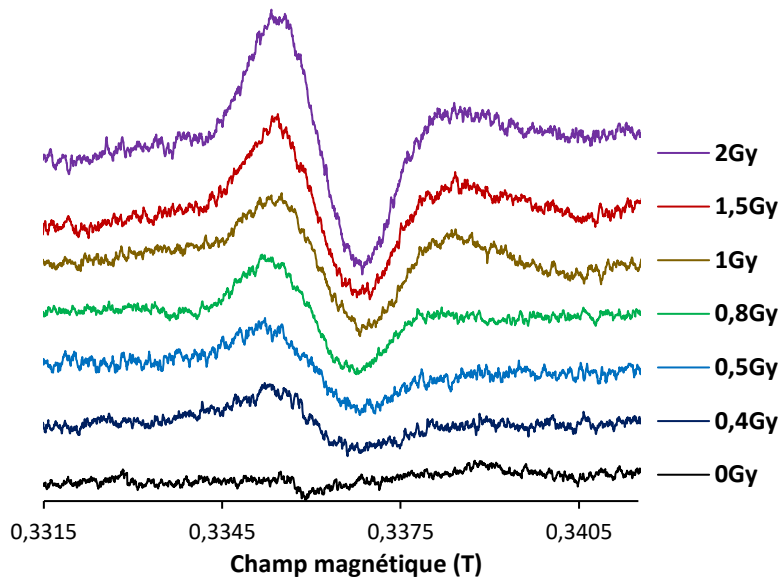
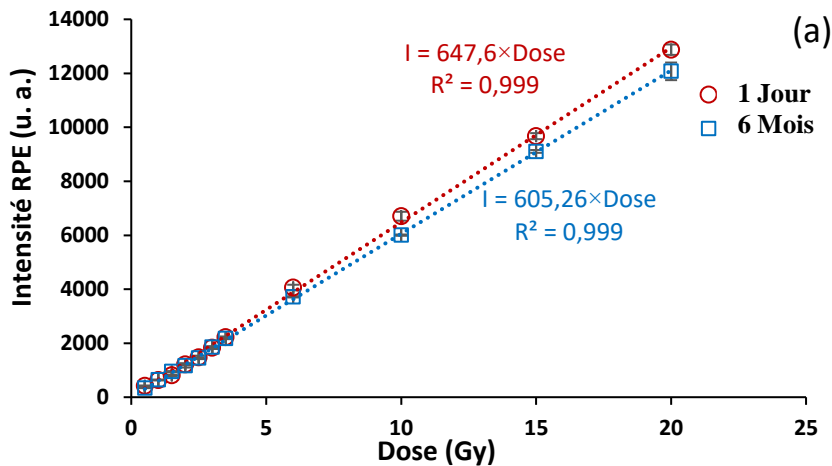


Figure VI.15. Spectres RPE de LFM irradiés par X-6 MV aux différentes doses [0,4 - 2 Gy].

2. Courbes dosimétriques

En utilisant les paramètres dosimétriques optimaux, nous avons analysé la réponse dosimétrique des échantillons de LFM après l'irradiation au X-6 MV. Les spectres RPE mesurés ont été traités par deux méthodes : pic à pic et double intégration. Chaque méthode a permis d'établir une courbe de dosimétrie.

La figure VI.16a montre les courbes de dosimétrie du LFM obtenues en utilisant l'amplitude pic-à-pic. L'analyse de ces échantillons a été faite 24 heures et 6 mois après l'irradiation. Les courbes de dosimétrie obtenues par la méthode de double intégration sont représentées dans la figure VI.16b dans la gamme de doses allant jusqu'à 20 Gy. Les courbes obtenues révèlent un comportement parfaitement linéaire en fonction de la dose avec un facteur de détermination dépassant 99%.



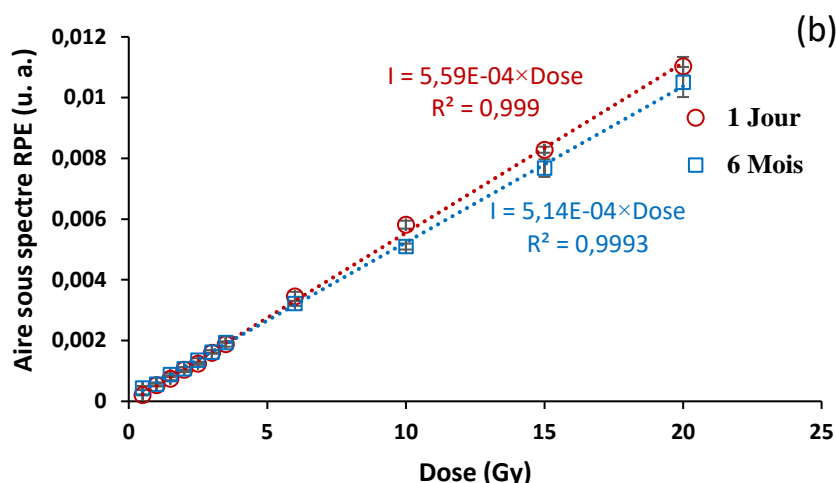


Figure VI.16. Réponse RPE du LFM en fonction de la dose absorbée mesurée 24 heures et 6 mois après l'irradiation au X-6 MV dans la gamme de dose [0,5 - 20 Gy] en utilisant : (a) : Méthode pic-à-pic ; (b) : Méthode de double intégration.

L'ordonnée à l'origine a été fixée à 0 et les barres d'erreur présentent l'écart-type calculé pour les différentes mesures d'une même dose. L'écart type relatif a été calculé afin d'évaluer la précision des mesures. Il a été calculé à partir des mesures répétées sur deux échantillons de 500 mg irradiés simultanément, sur lesquels quatre mesures RPE de 200 mg ont été effectuées. L'erreur moyen estimé par ces mesures était d'environ 3% dans la gamme de dose 2 - 20 Gy et de 4,5% dans la faible gamme de dose de 0,4 - 2 Gy. Toutes les valeurs calculées sont présentées dans le tableau VI.1.

La courbe de dosimétrie obtenue peut être utilisée pour des estimations de dose à l'aide de dosimètres exposés à des doses inconnues. D'après la figure VI.16 le signal RPE de LFM paraît être affecté par le temps de mesure après irradiation, ce qui nous ramène à analyser le comportement du LFM en fonction de la durée de stockage.

Tableau VI.1. Incertitudes calculées pour les différentes doses du LFM irradiées par X-6 MV et obtenues 24h après irradiation.

Dose (Gy)	Méthode pic-a-pic			Méthode double intégration		
	Moyenne (u. a.)	Ecart type	Erreur estimé (%)	Moyenne (u. a.)	Ecart type	Erreur estimé (%)
0	198	22.1	12	-	-	-
0.1	223	11.1	8.15	2.03E-04	2.77E-05	11
0.2	271	25	9.53	2.38E-04	2.46E-05	9.09
0.4	325	20	5.77	2.8E-04	3.12E-05	7.22
0.5	409	15.8	4.09	3,1E-04	1,85E-05	5.32
0.6	472	17.4	3.78	3.94E-04	1.53E-05	3.43
0.8	517	20	3.49	4.5E-04	1.62E-05	3.17
1	635	27	4,83	5,59E-04	3,44E-05	5.02

1,5	808	41	4,72	7,87E-04	5,12E-05	3
2	1219	81	4,12	10,74E-04	5.7E-05	4.18
2,5	1475	51	3,16	12,25E-04	3,49E-05	2,76
3	1837	25	1,34	15,64E-04	7,10E-06	0,44
3,5	2226	64	2,63	18,59E-04	8,53E-05	3,11
6	4064	125	3,04	33,09E-04	15,33E-05	1,07
10	6705	112	1,65	56,12E-04	15,34E-05	2,22
15	9671	193	1,98	80,75E-04	18,85E-05	1,19
20	12875	342	2,63	107,6E-04	30,13E-05	2,71

3. La dose minimale détectable

Le signal RPE mesuré sur un échantillon irradié à 0.5 Gy semble convenablement résolu du bruit et sa forme est comparable aux spectres obtenus sur les échantillons irradiés aux fortes doses, aussi, l'intensité du spectre mesuré dépasse le double de l'intensité mesuré sur l'échantillon non irradié. A partir de cette dose, l'incertitude de mesure reste inférieure à 5%. Ainsi, la dose de 0.5 Gy peut être considérée comme la dose minimale détectable 'DMT' pour ce matériau.

La DMT peut être aussi calculée suivant la procédure rapportée par Currie (**Currie, 1968**). Elle est définie comme étant la dose produisant un signal RPE équivalent à la valeur moyenne du signal non irradié (I_{BG}) plus 10 écarts-types (σ_{BG}) (**Marralle et al., 2014**). Le calcul de cette dose dans le cas du LFM est le suivant :

$$I_{DMT} = I_{BG} + 10 \times \sigma_{BG} = 198 + (10 \times 22.1) = 419 \quad (14).$$

Puisque l'intensité trouvée pour la dose de 0.5 Gy est de 409 (tableau VI.1), nous pouvons confirmer que la dose minimale est d'environ 0,5 Gy. Ce même résultat est observé en utilisons l'équation caractéristique de la courbe de dosimétrie obtenue d'après une autre irradiation des échantillons du LFM pour les faibles valeurs de dose [0.1 - 1 Gy] (figure VI.17).

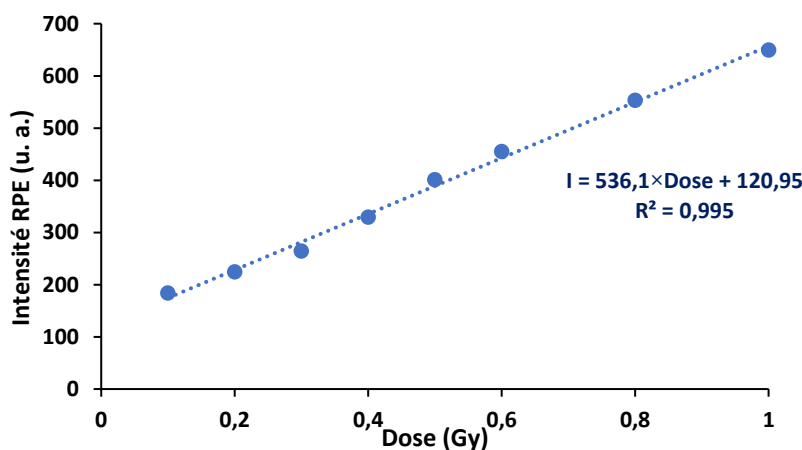
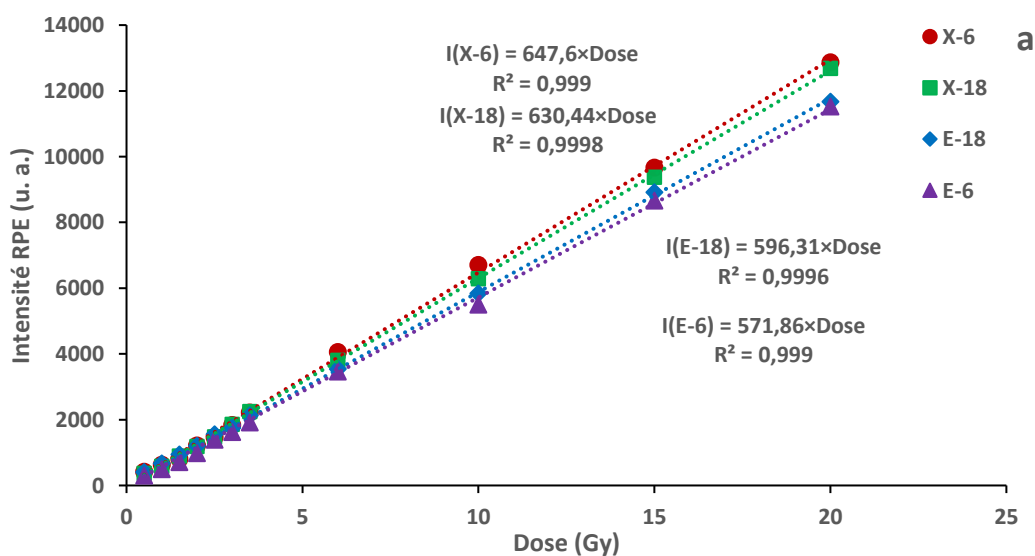


Figure VI.17. Réponse RPE du LFM irradié au X-6 MV en fonction de la dose absorbée dans la gamme [0.1 – 1 Gy].

4. Dépendance énergétique

Lors de la détermination de la dose absorbée dans un milieu à l'aide d'un dosimètre, il faut toujours tenir compte du type du rayonnement et de la composition atomique des matériaux (Lund et al., 2005). Ainsi, pour analyser le comportement de LFM en fonction de la nature de la particule irradiante, plusieurs échantillons ont été irradiés dans les mêmes conditions par des rayons X et des électrons : X-6 MV, X-18 MV, E-6 MeV et E-18 MeV. Des mesures RPE ont été effectuées suite aux irradiations afin d'étudier la dépendance énergétique et ainsi voir la sensibilité de ce matériau aux photons et aux électrons.

La variation de l'intensité pic-à-pic et de l'aire sous le spectre RPE en fonction de la dose absorbée et de l'irradiation utilisée est montrée dans la figure VI.18. Le LFM semble légèrement plus sensible aux photons X qu'aux électrons, ce résultat peut s'expliquer par le fait que les photons sont plus pénétrants que les électrons. La dépendance énergétique entre les photons est très faible, LFM semble légèrement plus sensible aux X-6 qu'aux X-18 (environ 2%). Contrairement à l'irradiation photonique, un léger impact sur l'irradiation E-18 par rapport à l'irradiation E-6 est observé (environ 4,25%) dans le cas de la méthode de double intégration. Cet écart est probablement dû au fait que la profondeur maximale de dépôt de dose pour E-18 est représentée par un plateau de l'ordre de 2 cm (figure VI.6), ce qui permet à la grande épaisseur de l'échantillon (rayon = 5 mm) d'absorber le maximum de dose. Concernant la forme du spectre RPE obtenu pour chaque irradiation, LFM présente la même forme aussi bien pour les photons que les électrons (figure VI.19).



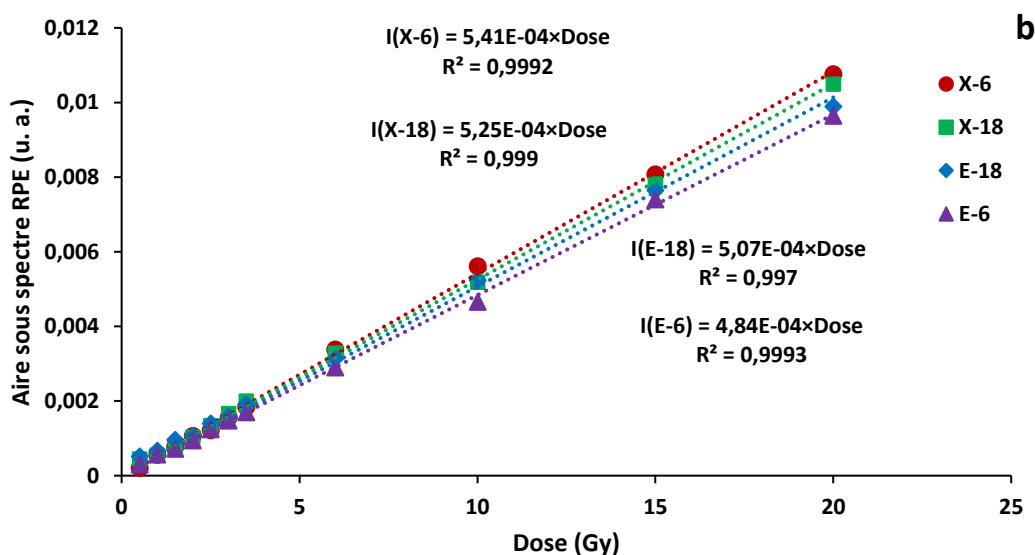


Figure VI.18. Réponse énergétique du LFM mesurée 24 heures après irradiation en utilisant la méthode de pic-à-pic (a) et la double intégration (b).

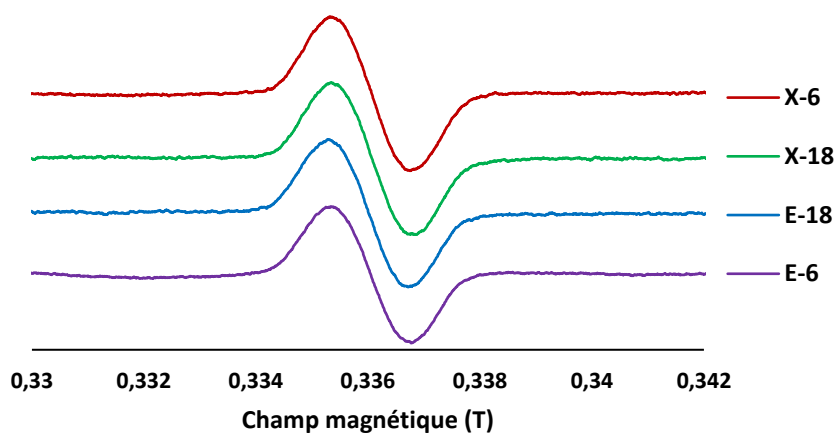


Figure VI.19. Spectres RPE du LFM obtenus pour les différentes irradiations (Photons : X-6 et X-18 MV ; Electron : E-6 et E-18 MeV) pour une dose de 20 Gy.

E. Impact de la durée de stockage sur le spectre de LFM

1. Evolution de la forme du spectre

Dans le but d'étudier la stabilité des radicaux libres produits par le LFM irradié, nous avons effectué des mesures RPE sur des échantillons stockés pendant une période de stockage de 12 mois après l'irradiation, afin d'analyser l'évolution du spectre RPE mesuré en fonction du temps et d'évaluer les variations de son intensité. L'étude de la stabilité a été menée sur un ensemble de dosimètres irradiés par les RX-6MV aux doses : 2, 3, 6, 10, 15 et 20 Gy. Les dosimètres irradiés ont été stockés à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

La figure VI.20 présente l'évolution de la forme du spectre RPE du LFM irradié à 20 Gy en fonction de la durée de stockage. La forme de ce spectre ne présente aucune différence

notable entre la mesure réalisée 24 heures après l'irradiation et celles obtenues après plusieurs mois.

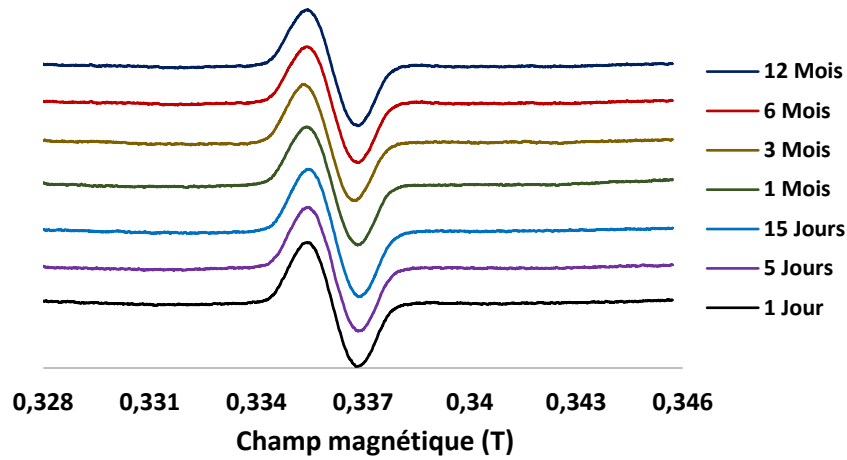
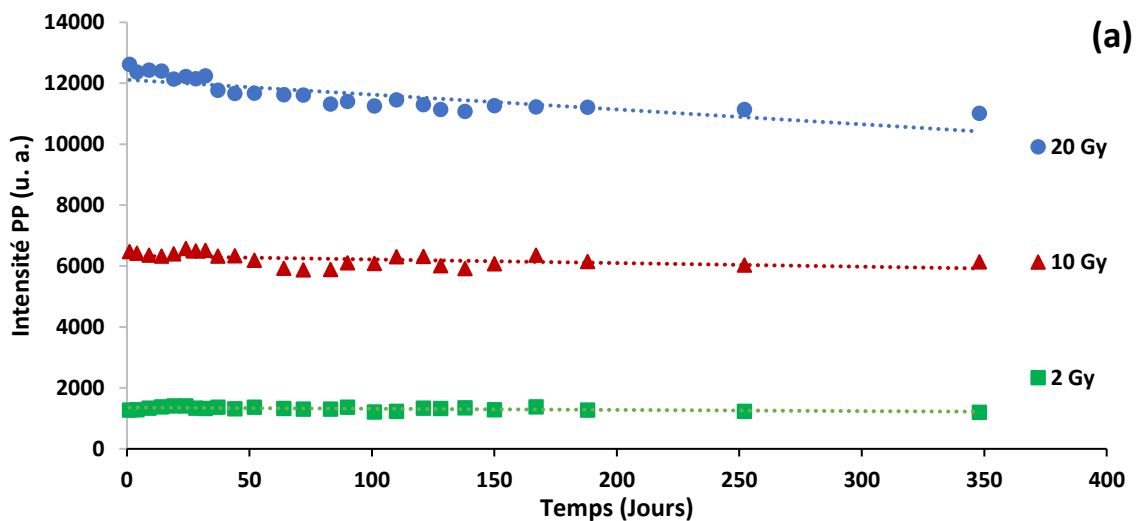


Figure VI.20. Evolution temporelle des spectres RPE de 20 Gy irradiés par X-6 MV sur une période de douze mois.

2. Evolution de l'intensité du spectre RPE en fonction du temps de stockage

Les spectres obtenus durant la période de stockage ont été analysés à l'aide de la méthode pic-à-pic (figure VI.21a) et la méthode de double intégration (figure VI.21b). On observe un léger effet de fading, caractérisé par une diminution progressive de l'intensité du signal RPE obtenue sur ces échantillons, estimée à 2,2% après un mois, 5% après trois mois et environs 8% sur toute la période de stockage (Belahmar et al., 2018a). Les résultats impliquent la stabilité de tous les radicaux libres produits lors de l'irradiation aux cours d'une période de stockage de 12 mois.



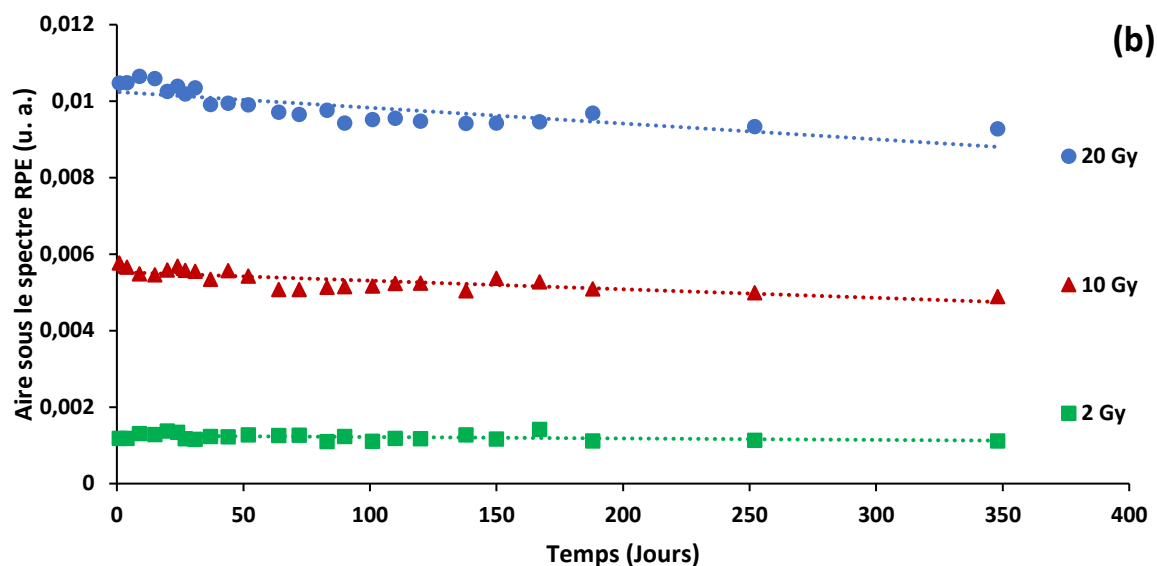


Figure VI.21. Dépendance temporelle des dosimètres du LFM irradiés par X-6 MV aux doses de 2, 10 et 20 Gy ; (a) évaluation de l'intensité du spectre RPE par la méthode pic-à-pic, (b) évaluation par la méthode de double intégration.

IV. Analyse comparative entre le système dosimétrique LFM/RPE et Alanine/RPE

A. Spectres RPE

L'étude de la performance du dosimètre LFM/RPE en termes d'intensité et forme du signal RPE ainsi que sa réponse dosimétrique est analysée par rapport au système de référence Alanine/RPE. Des dosimètres du LFM et d'alanine ont été irradiés à des doses allant de 0,5 à 20 Gy par X-6 MV au même temps et suivant le même protocole d'irradiation.

L'amplitude pic-à-pic du spectre mesuré et l'aire sous le spectre d'absorption RPE ont été extraites pour les deux matériaux irradiés à une dose de 20 Gy (figure VI.22). D'après la figure VI.22a, on remarque que le spectre dérivé de l'alanine est constitué de plusieurs pics tandis que celui du LFM est sous forme d'un seul pic étroit. L'alanine présente un spectre multiple provenant de plusieurs espèces radicalaires (Heydari et al., 2002; Morsy, 2012; Sagstuen et al., 1997), l'intensité pic-a-pic du signal RPE de l'alanine est inférieur à celle du LFM. L'intégration du spectre RPE donne le spectre d'absorbance comme illustré dans la figure VI.22b. L'aire sous le spectre RPE de l'alanine est cette fois ci supérieur à celui du LFM, ce qui est normal puisque la largeur du spectre de l'alanine est très étendue.

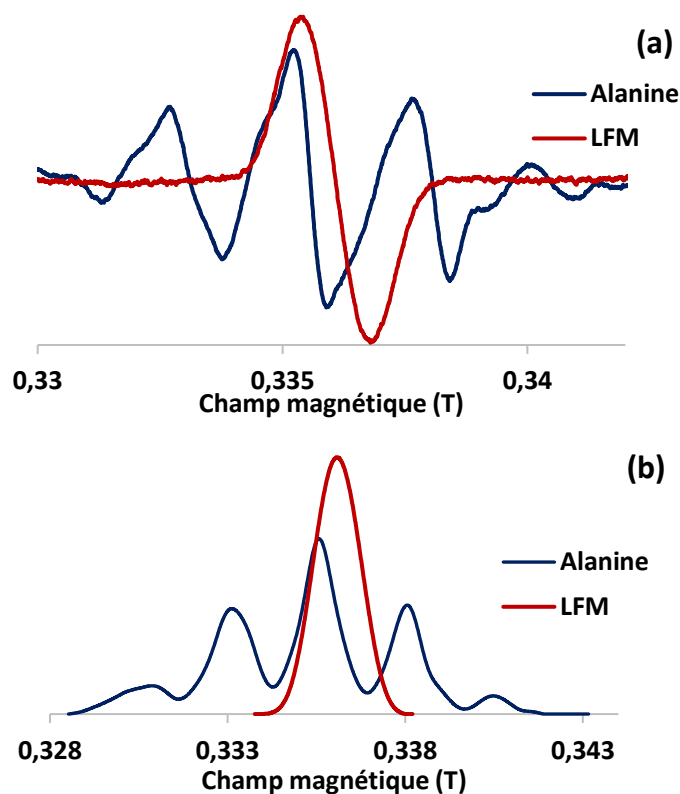


Figure VI.22. Comparaison des spectres RPE du LFM et d'alanine irradiés aux X-6 MV pour une dose de 20 Gy. (a) : spectres expérimentaux, (b) : spectres obtenus après intégration.

B. Courbes de dosimétrie

La dépendance de l'intensité du signal RPE en fonction de la dose absorbée pour les dosimètres du LFM et d'alanine est présentée dans la figure VI.23. La figure VI.23a montre les variations de l'amplitude pic-à-pic du signal, tandis que la figure VI.23b présente les variations des résultats de la double intégration du spectre expérimental en fonction de la dose.

En utilisant la méthode pic-à-pic, le signal RPE du LFM est plus sensible que l'alanine, alors que la méthode de double intégration révèle que l'alanine est plus sensible que le LFM (figure VI.23). Ces résultats concordent bien avec celles de la figure VI.22.

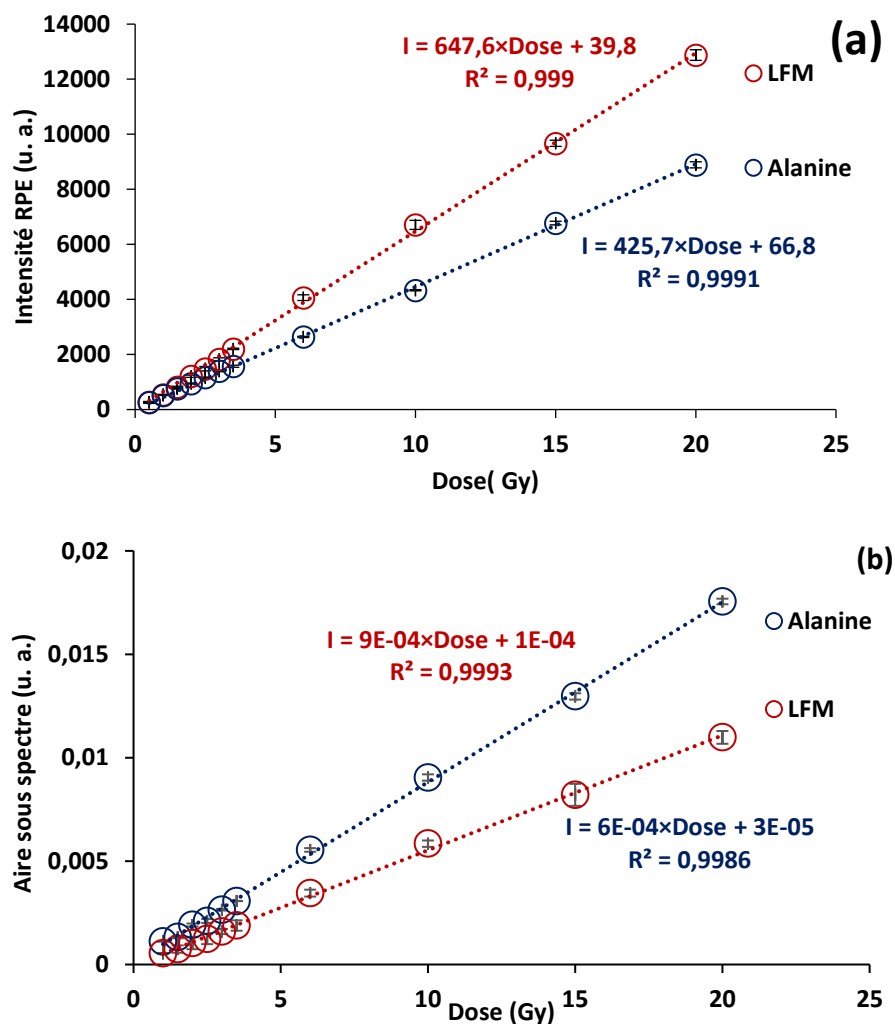


Figure VI.23. Courbes de dosimétrie obtenues pour le LFM et l'alanine irradiés au X-6 MV dans la gamme de dose de [0.5 - 20 Gy] ; (a) : méthode pic-à-pic, (b) : méthode de double intégration.

LFM présente des propriétés dosimétriques préférables que l'alanine. Sa composition atomique est plus proche de celle de l'eau. De plus, LFM présente une faible dépendance énergétique pour les faisceaux d'irradiation en radiothérapie (Vestad et al., 2004; Waldeland et al., 2010). Il a été démontré que les dosimètres LFM constituent une bonne alternative que celles d'alanine pour la plupart des applications à faibles doses avec une dose minimale détectable de l'ordre de 0.5 Gy. LFM a une sensibilité élevée par rapport à l'alanine en utilisant les mêmes conditions de mesure et d'enregistrement des spectres.

Conclusion :

Les formiates d'ammonium et de magnésium ont été brièvement étudiés. Diverses propriétés moins favorables, comme un effet de fading rapide, un signal de fond parasite et la dépendance de l'orientation du dosimètre rend le MgF généralement inadapté en tant qu'un matériau en dosimétrie. Le formiate d'ammonium est un matériau hygroscopique, ce qui rend

difficile d'analyser les échantillons irradiés à l'intérieur de la cavité du spectromètre. Le formiate de lithium monohydraté est le meilleur candidat des trois formiates testés avec une grande précision pour la mesure des faibles valeurs de doses et un degré de stabilité acceptable pendant une période de stockage de douze mois.

Malgré ses propriétés favorables, l'irradiation de l'alanine donne un spectre RPE relativement complexe avec de multiples pics. Comme la procédure de dosimétrie consiste à extraire l'amplitude crête-à-crête de la ligne de résonance centrale, ceci conduit à une sensibilité réduite du dosimètre de l'alanine par rapport à un dosimètre produisant une résonance d'une seule ligne comme le LFM. Toutes ces caractéristiques confirment que le LFM pourrait être un dosimètre prometteur à utiliser dans la gamme de doses "cliniques" en radiothérapie.

**Chapitre VII : TRAITEMENT
ANALYTIQUE PAR METHODE DE
DECONVOLUTION DES
SPECTRES OBTENUS SUR LE
GLUCOSE ET LE LFM**

Introduction

Depuis les années 1930, la déconvolution a fait l'objet de nombreuses études en spectroscopie, chimie analytique et d'autres. En effet, dans la majorité des cas, les spectres mesurés sont composés de plusieurs contributions qui chevauchent entre elles, et qu'il est difficile de les séparer. Ainsi, la déconvolution des spectres a pour objectif de séparer, d'identifier et d'étudier les caractéristiques de chaque contribution (**Danzer, 2007; Seghour et al., 1997**). Les méthodes de déconvolution spectrale sont basées sur une description mathématique et d'une illustration graphique combinant les fonctions associées à chaque contribution. Les résultats obtenus par la déconvolution doivent être comparés toujours aux spectres expérimentaux (**Dubrovkin, 2014**).

Un spectre RPE est une collection de plusieurs pics (ou contributions) dus à l'absorption par l'échantillon d'un signal hyperfréquence lorsque l'échantillon est placé dans un champ magnétique externe statique. Une étude de déconvolution des spectres RPE a été menée dans ce chapitre afin d'identifier les pics constituant ces spectres et d'analyser le comportement de ces pics en fonction de la dose attribuée et du temps de stockage. L'algorithme de Levenberg-Marquardt a été utilisé sur le spectre d'absorption du glucose (**Belahmar et al., 2020**) et celui du lithium formiate monohydrate (**Belahmar et al., 2018a**) en utilisant plusieurs fonctions d'ajustement. Des critères de choix des combinaisons ont été fixés pour chaque matériau selon les résultats expérimentaux obtenus qui sont illustrés dans les chapitres précédents afin de déterminer la nature, le nombre et les caractéristiques des raies constituant les spectres étudiés. Après, l'analyse de ces spectres est faite selon leurs évolutions en fonction de la dose d'irradiation et de la période de stockage.

I. Procédure de déconvolution

Les tests de déconvolution ont été réalisés sur le spectre enregistré un jour après irradiation aux X-6 MV (dose 20 Gy). Ce spectre a été intégré (après correction de la ligne de base) afin d'obtenir le spectre réel d'absorption. Ce dernier a été analysé à l'aide des fonctions Gauss, Lorentz et Voigt, en faisant varier dans chaque cas, le nombre de contributions possibles à l'aide du logiciel OriginLab. Le but de ces premiers tests était de déterminer approximativement le nombre de raies pouvant contribuer à ce spectre, ainsi que leur fonction associée.

Ensuite, nous avons analysé la dépendance de chaque contribution individuellement en fonction de la dose d'irradiation et du temps de stockage. La comparaison entre les différents

résultats obtenus pour chaque combinaison confirmera le meilleur choix on se basant sur le comportement du spectre étudié expérimentalement aux chapitres précédents.

La procédure est basée aussi sur l'ajustement de la courbe calculée aussi près que possible de la courbe expérimentale en faisant varier correctement les valeurs de "champ résonant" et de "largeur à mi-hauteur" de chaque pic. Le processus est répété jusqu'à ce que nous atteignons le meilleur ajustement. Il est donc nécessaire de réaliser plusieurs tentatives à partir de différents "points initiaux" en analysant les solutions obtenues jusqu'à ce qu'il devienne possible d'identifier la meilleure solution.

II. Déconvolution du glucose

Après irradiation, la forme et l'intensité des spectres RPE du glucose présentent certains changements durant la période de stockage. Afin de caractériser les variations observées sur ce spectre au fil du temps, il a été décidé d'étudier ce spectre en utilisant la déconvolution spectrale. Nous présentons la méthodologie déployée afin d'identifier et d'analyser les contributions constituant ce spectre.

A. Critères de choix de la meilleure combinaison

Les calculs de déconvolution des spectres RPE du glucose peuvent donner des divers résultats, à la fois en termes de nombre de lignes constituant le spectre et de la forme choisie. Par conséquent, il est nécessaire d'imposer des critères aidant à définir le nombre le plus probable de lignes et leur fonction associée. Dans ce travail, nous proposons les critères suivants basés sur les résultats obtenus expérimentalement :

- Les spectres expérimentaux et calculés doivent être presque superposables. Par conséquent, la somme des carrés des résidus (Residual Sum of Squares RSS) définissant point par point la différence entre les spectres calculés et expérimentaux, doit être minimale.

- Les contributions constituant le spectre RPE du glucose irradié doivent avoir un comportement homogène de l'aire sous le spectre en fonction de la dose d'irradiation.

- Les contributions sélectionnées doivent expliquer clairement l'évolution temporelle du spectre RPE. En effet, selon les résultats obtenus dans le chapitre V, la surface couverte par au moins une contribution devrait augmenter en fonction de la durée de stockage au cours des deux premiers mois après l'irradiation. En contrepartie, l'intensité d'une autre contribution (ou plus) doit diminuer au cours de cette période, car l'aire global sur la première intégrale du spectre expérimental (résultat de la double intégration) reste relativement stable pendant toute la période de stockage (**Belahmar et al., 2018b**).

B. Déroulement de la déconvolution du glucose

Dans cette étude, plusieurs essais ont été effectués sur l'échantillon de 20 Gy en utilisant différentes fonctions d'ajustement : Gauss 'G', Lorentz 'L' et Voigt 'V' toutes en faisant varier le nombre de pics de 2 jusqu'à 5 pour chaque fonction. Les résultats de ces tests sont classés dans le tableau VII.1.

Les premières tentatives ont été menées afin de trouver la fonction qui pourrait constituer les raies du spectre du glucose. Après cela, nous avons étudié la dépendance de chaque contribution individuellement en fonction de la dose d'irradiation et du temps de stockage afin d'analyser l'effet de ces contributions sur la forme du spectre RPE du glucose. La comparaison entre le comportement observé sur ces contributions avec celui du spectre expérimental confirmera laquelle de ces combinaisons est la plus adéquate.

Tableau VII.1. Caractéristiques de chaque combinaison n-F (n : nombre de lignes utilisées, F : type de la fonction).

Combinaison n-F	Convergence (C) / Non Convergence (NC)	Nombre d'itérations	Somme des carrés des résidus
2-G	C	17	8,32
3-G	C	22	0.65
4-G	C	50	1,31
5-G	C	116	0.17
2-L	C	45	104
3-L	C	56	43
4-L	C	85	26.2
2-V	C	58	12,34
3-V	C	77	1,88
4-V	C	154	1,94
5-V et 5-L	NC	-	-

C. Choix de la fonction Gaussienne

En analysant les résultats du tableau VII.1, la forme lorentzienne ne montre pas un ajustement adéquat compte tenu du nombre élevé d'itérations calculées et de la valeur élevée du RSS, ce qui signifie une grande différence entre les spectres expérimentaux et calculés. Les fonctions Voigtians donnent une déconvolution acceptable du spectre RPE de l'échantillon testé, mais nous avons constaté par la suite que pour la plupart de ces combinaisons l'analyse des effets de la dose absorbée et du temps de stockage ne conduisent pas à des résultats homogènes. La forme Gaussienne est celle qui convient le mieux avec un minimum somme des

carrés des résidus et un nombre réduit d'itérations. Par conséquent, la forme Gaussienne est sélectionnée (**Grun, 1998**).

Le tableau VII.2 rassemble toutes les caractéristiques obtenues pour les différentes combinaisons Gaussiennes. Pour chaque pic (noté G-1, G-2, ...) nous avons calculé son facteur de détermination (concerne la dépendance linéaire de l'aire sous chaque pic par rapport à la dose) ainsi que le centre du champ magnétique et la largeur à mi-hauteur (**Belahmar et al., 2020**).

Tableau VII.2. Contributions Gaussiennes des différentes combinaisons définies en fonction du facteur de détermination R^2 , centre du champ magnétique et la largeur à mi-hauteur.

Combinaison Gaussienne	Nom de la Contribution	Facteur de détermination R^2	Centre du signal (mT)	Largeur à mi-hauteur (mT)
2-G	G-1	0.997	334,8	2,09
	G-2	0.995	336,7	1,93
3-G	G-1	0.998	334,6	1,66
	G-2	0.997	335,7	1,12
	G-3	0.998	336,8	1,66
4-G	G-1	0.997	334,6	1,72
	G-2	0.988	335,4	0,69
	G-3	0.993	336	0,97
	G-4	0.998	336,9	1,55
5-G	G-1	0.967	333,3	1,03
	G-2	0.997	334,3	1,09
	G-3	0.998	335,4	1,4
	G-4	0.909	336,3	0,6
	G-5	0.996	336,9	1,6

D. Comparaison des différentes combinaisons Gaussiennes

1. Spectres en fonction du champ magnétique

a) Spectres d'absorbance

La figure VII.1 montre la variation de chaque pic obtenu après déconvolution en fonction du champ magnétique pour les quatre combinaisons 2-G, 3-G, 4-G et 5-G. Le spectre obtenu après une sommation de ces pics (indiquée par 'G-Somme') ainsi que le spectre mesuré (obtenue initialement après intégration du spectre RPE expérimental) sont aussi présentés sur cette figure pour les quatre cas. L'ajustement entre le spectre mesuré et G-somme n'est pas bien obtenu dans le cas de la combinaison 2-G, on peut supposer qu'il est tout à fait correct dans les autres cas.

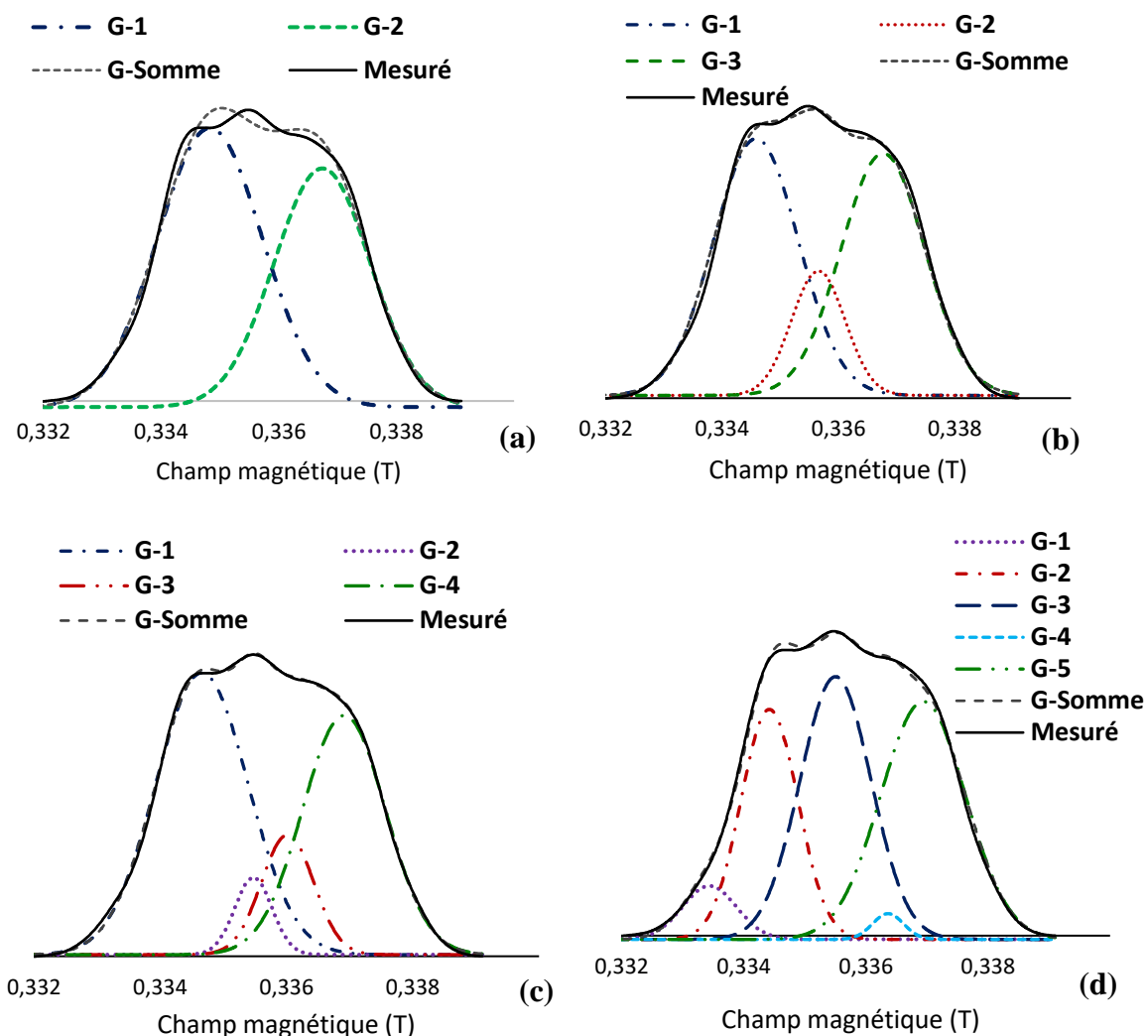


Figure VII.1. Déconvolution du spectre d'absorbance RPE du glucose en utilisant la forme Gaussienne avec 2 contributions (a), 3 contributions (b), 4 contributions (c) et 5 contributions (d).

b) Spectres RPE expérimentaux

Le spectre G-Somme obtenu précédemment pour chaque combinaison a été ensuite dérivé (noté G-Sum-D) à l'aide du logiciel OriginLab. Après, nous avons tracé et comparé ce spectre avec celui du signal RPE expérimental (noté ici Exp-D), comme indiqué sur la figure VII.2 (a, b, c et d). Les combinaisons 3-G et 4-G présentent un accord acceptable entre les deux signaux G-Sum-D et Exp-D. L'ajustement obtenu dans le cas de 2-G et 5-G n'était pas correct, ce qui nous a amené à rejeter ces deux combinaisons. Ce résultat sera également confirmé dans les paragraphes suivants.

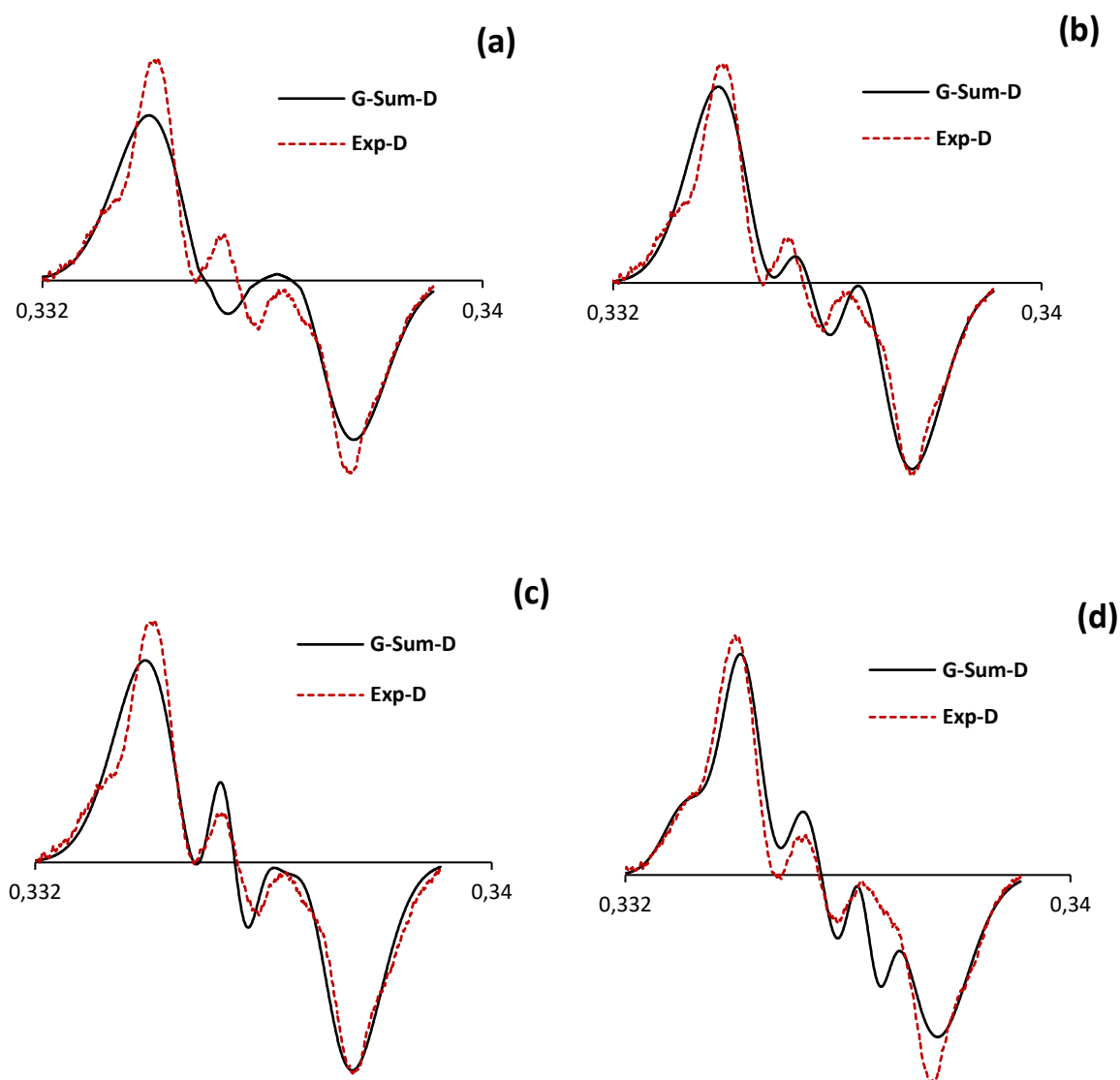


Figure VII.2. Forme dérivée correspondante du signal RPE expérimental comparée au spectre G-Sum-D obtenu avec 2 lignes (a), 3 lignes (b), 4 lignes (c) et 5 lignes (d).

2. Evolution des différentes contributions en fonction de la dose

Les caractéristiques de chaque pic (largeur et position) obtenues sur l'échantillon de 20 Gy ont été utilisées pour l'ajustement des autres spectres obtenus dans la gamme [0-20 Gy]. L'idée est de fixer ces deux caractéristiques à chaque lancement de mesure par déconvolution, après on mesure l'aire sous chaque pic pour une dose donnée afin d'étudier la relation dose-réponse de la zone couverte par ces contributions. Ainsi, pour chaque dose d'irradiation les calculs de déconvolution ont été entrepris sur les spectres RPE mesurés. Les figures VII.3, VII.4, VII.5 et VII.6 montrent les résultats obtenus dans le cas des quatre formes Gaussiennes (les valeurs de R^2 sont celles indiquées dans le tableau VII.2).

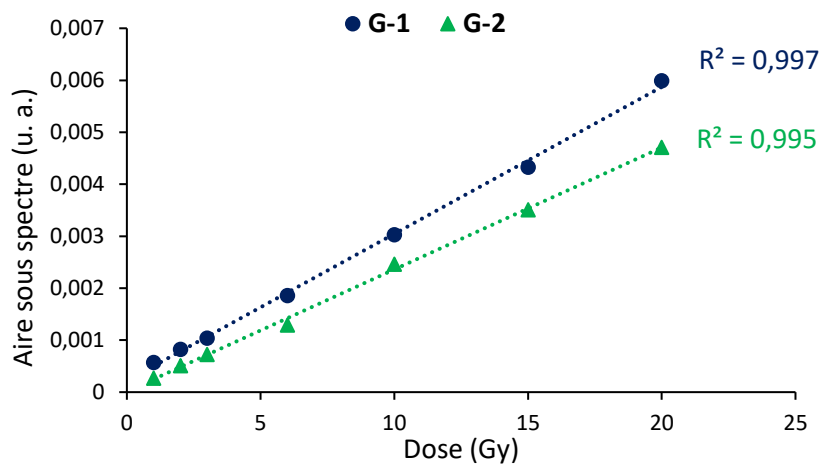


Figure VII.3. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 2-G en fonction de la dose absorbée.

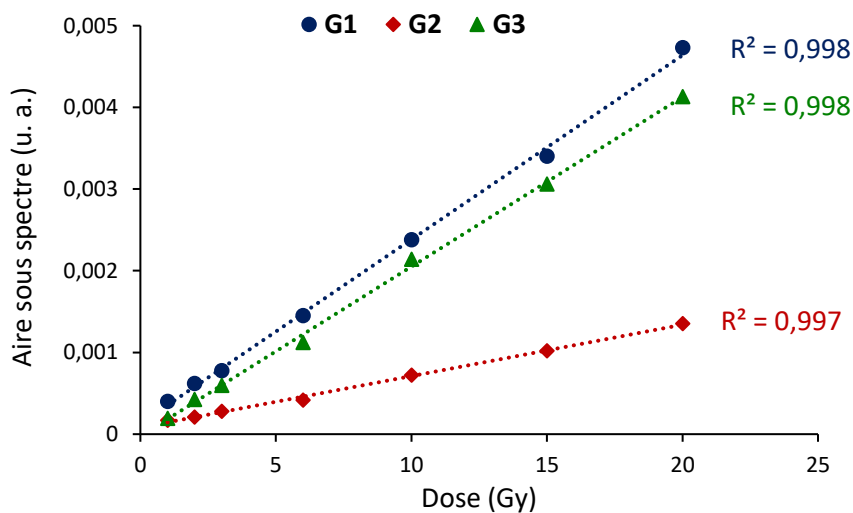


Figure VII.4. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 3-G en fonction de la dose absorbée.

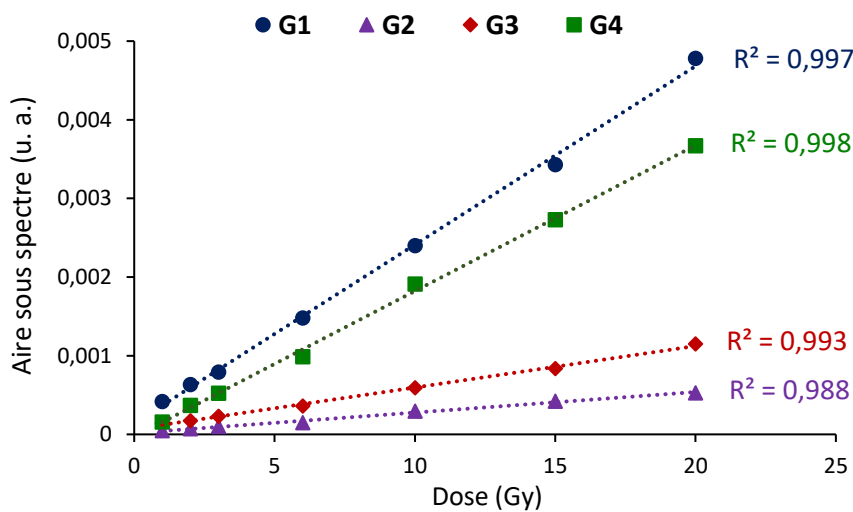


Figure VII.5. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 4-G en fonction de la dose absorbée.

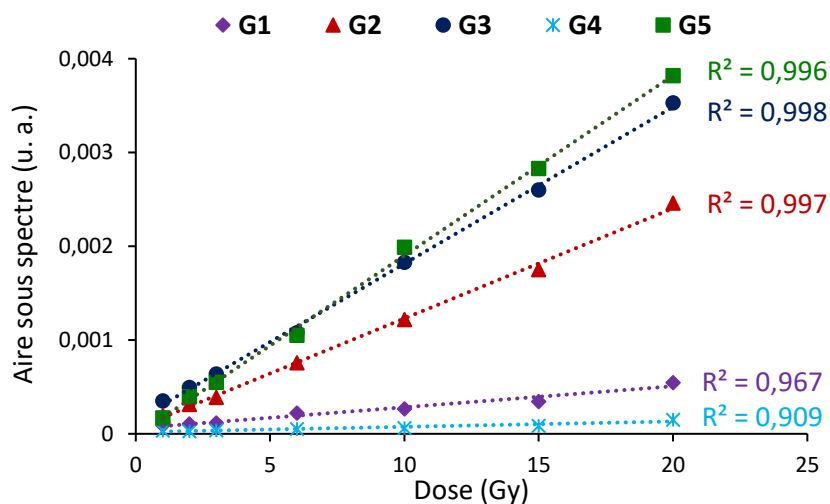


Figure VII.6. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 5-G en fonction de la dose absorbée.

A partir des résultats de l'évolution des différentes contributions en fonction de la dose d'irradiation, il est clair que dans les deux cas de quatre et cinq contributions la corrélation linéaire ne fournit pas les résultats souhaités pour tous les pics à la fois (G-2 dans le cas de la combinaison 4-G ; G-1 et G-4 dans le cas de 5-G).

3. Evolution temporelle des différentes contributions

Nous avons remarqué dans le chapitre 5 que la forme du spectre expérimentale n'est pas stable. La procédure adaptée pour l'analyse de l'effet de stockage est basée sur les différents spectres enregistrés pendant six mois de stockage après l'irradiation. L'objectif de la déconvolution dans cette étude est de reproduire le comportement observé en fonction du temps pour les différentes contributions constituant le spectre global. L'étude sera élaborée sur l'échantillon de 20 Gy compte tenu de l'intensité et de la haute qualité de ce spectre.

Les figures VII.7, VII.8, VII.9 et VII.10 montrent les résultats obtenus pour les différentes contributions Gaussiennes des quatre combinaisons en mesurant l'aire sous le spectre de l'échantillon de 20 Gy en fonction du vieillissement afin d'étudier le comportement de ces pics en fonction de la durée de stockage.

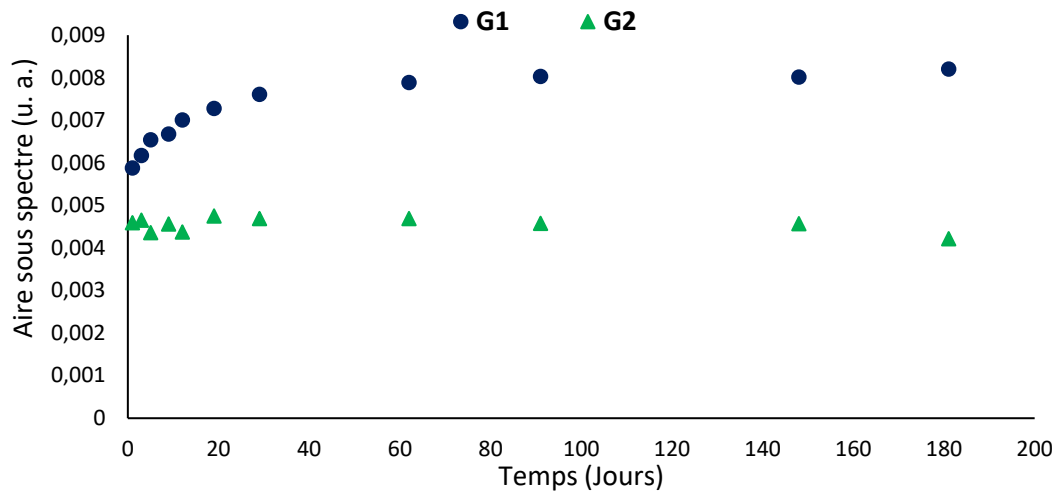


Figure VII.7. Evolution temporelle des contributions de 2-G pendant la période de stockage de six mois après l'irradiation en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy.

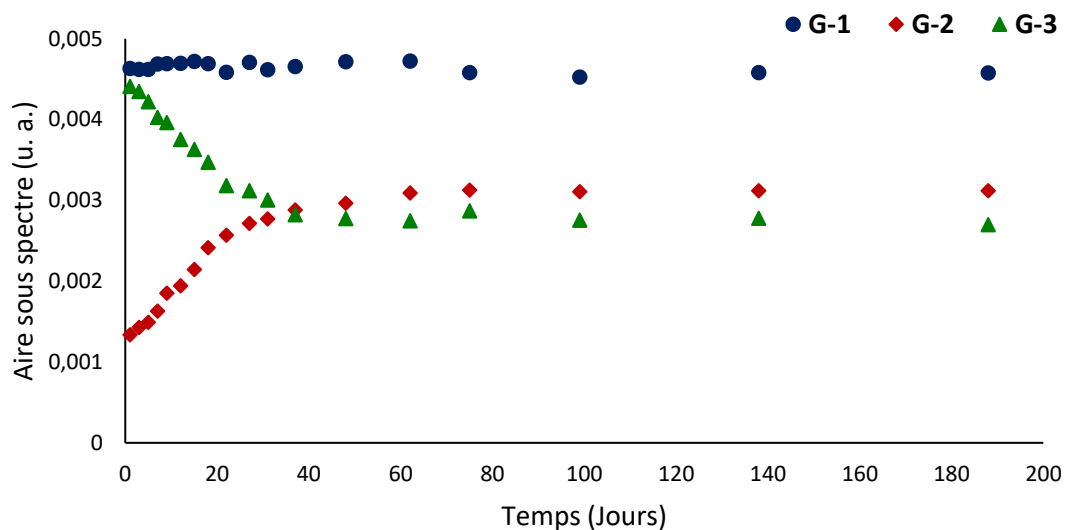


Figure VII.8. Evolution temporelle des contributions de 3-G pendant la période de stockage de six mois après l'irradiation en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy

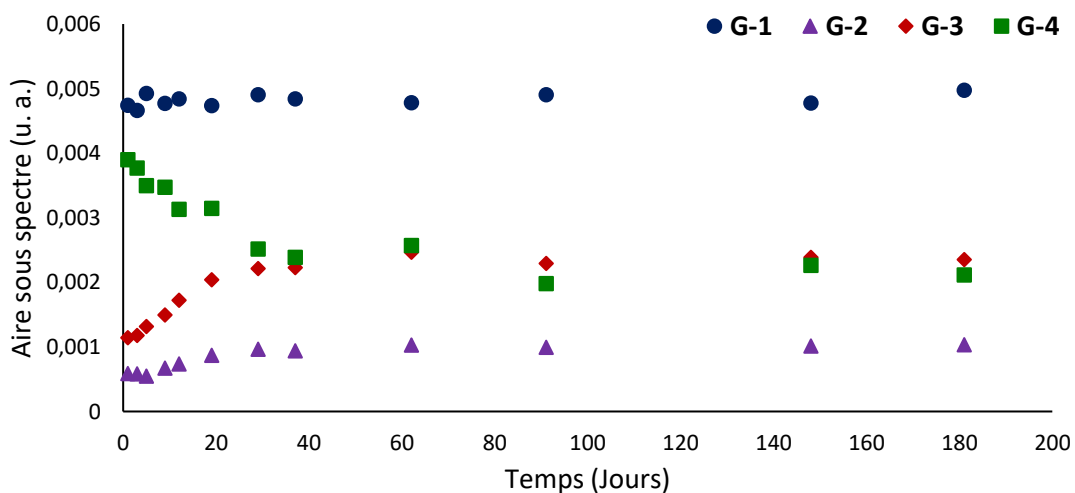


Figure VII.9. Evolution temporelle des contributions de 4-G pendant la période de stockage de six mois après l'irradiation en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy

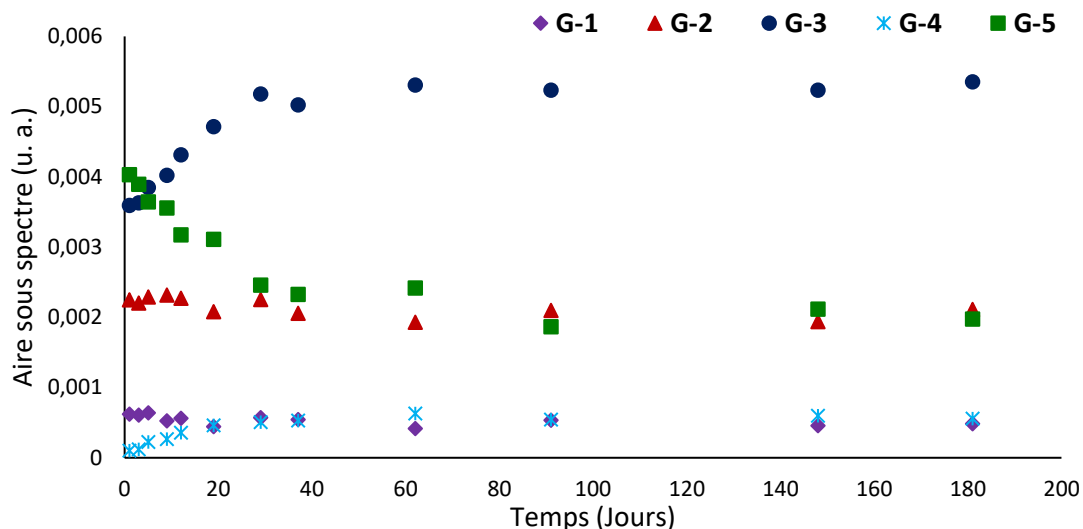


Figure VII.10. Evolution temporelle des contributions de 5-G pendant la période de stockage de six mois après l'irradiation en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy.

4. Discussion

Les contributions G-1 et G-2 dans le cas de la combinaison 2-G montrent une bonne linéarité avec la dose absorbée, comme indiqué dans la figure VII.3 (R^2 vaut 0.997 et 0.995), l'ajustement obtenu entre le spectre expérimental et le spectre simulé n'est pas parfait (figure VII.1a et figure VII.2a). L'aire sous G-1 augmente en fonction du temps durant les 30 premiers jours de stockage, au contraire, G-2 est stable avec quelques légères fluctuations (figure VII.7). La somme de la superficie de ces deux contributions n'est pas évidemment stable en fonction du stockage, ce qui ne répond pas aux critères proposés.

Les trois contributions de 3-G montrent un comportement linéaire en fonction de la dose absorbée comme indiqué dans la figure VII.4. La variation de l'aire sous ces contributions au cours du temps de stockage montre que G-1 est approximativement stable, G-2 augmente significativement au cours des deux premiers mois puis se stabilise et G-3 montre une diminution remarquable dans les deux premiers mois avant qu'elle se stabilise (figure VII.8). Ces différents résultats sont en accord avec les critères proposés.

Dans le cas de la combinaison à quatre contributions, G-1, G-3 et G-4 montrent un comportement linéaire avec la dose (figure VII.5), leurs variations avec le temps présentent un comportement identique aux trois contributions obtenues avec la combinaison 3-G (figures VII.8 et VII.9). La surface sous G-2 est trop petite, sa variation avec la dose n'est pas

parfaitement linéaire et présente un comportement inhabituel dans le temps (l'aire sous ce spectre commence à augmenter après 12 jours de stockage).

La linéarité des contributions de la combinaison 5-G avec la dose ne donne pas les résultats souhaités (cas de G-1 et G-4) comme indiqué sur la figure VII.6. En plus, selon les données de la figure VII.10, cette combinaison ne reproduit pas vraiment la stabilité observée expérimentalement dans le temps.

Ainsi, les analyses effectuées sur les différentes combinaisons révèlent que la combinaison 3-G présente le comportement qui répond le plus aux critères proposés. La partie suivante donne plus de détails sur les résultats obtenus pour cette combinaison.

5. Résultats de la combinaison 3-G

a) Spectre expérimentale

Le signal de 3-G obtenu après sommation des trois contributions Gaussiennes a été comparé au spectre RPE mesuré expérimentalement. Les figures VII.11 et VII.12 montrent la variation de l'aire sous ces deux spectres en fonction de la dose d'irradiation ainsi que la durée de stockage respectivement. La relation entre l'aire sous les deux signaux en fonction de la dose est parfaitement linéaire. L'accord entre la courbe obtenue pour G-Somme par rapport à la courbe expérimentale est tout à fait parfait avec un facteur de détermination identique de 0,998. L'aire sous le spectre global des trois pics est stable avec quelques fluctuations, ce qui est comparable avec celui obtenu expérimentalement, cela signifie qu'il y a une sorte de compensation entre G-2 et G-3. L'écart observé entre ces deux signaux en fonction de la durée de stockage est très faible.

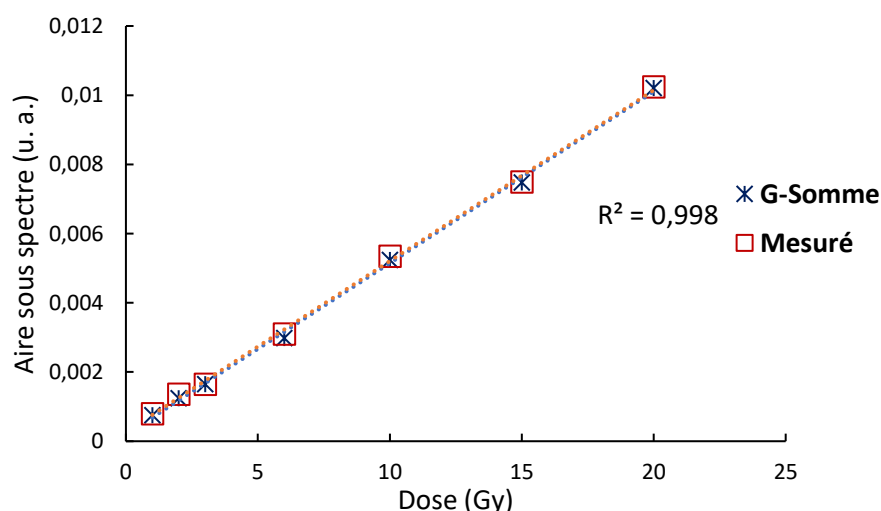


Figure VII.11. Comparaison de la réponse dosimétrique entre l'aire sous les spectres d'absorbance (Mesuré) et G-Somme.

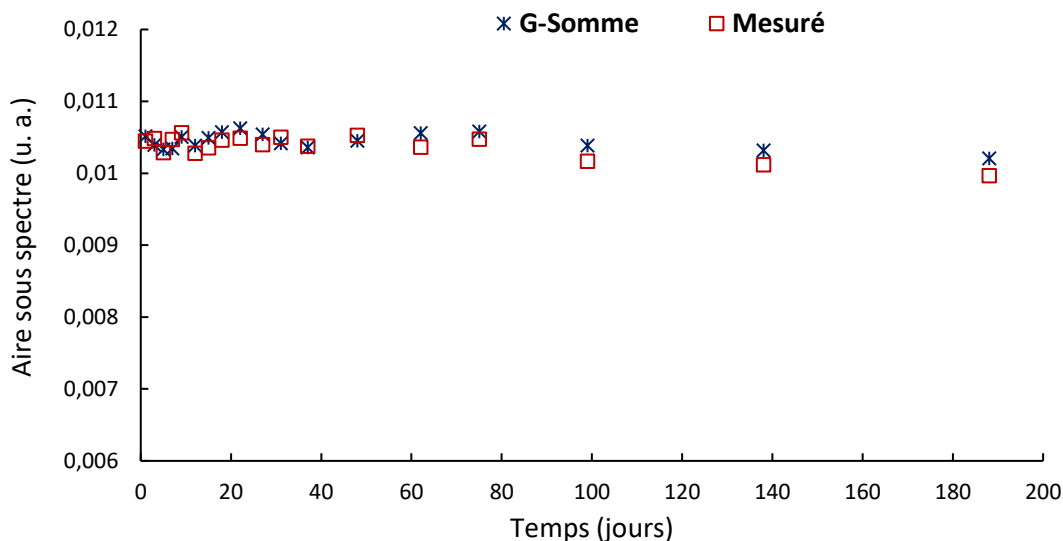


Figure VII.12. Analyse comparative de l'évolution temporelle de l'aire sous les spectres d'absorbance (Mesuré) et (G-Somme).

b) *Effet de la puissance d'excitation*

La figure VII.13 montre la variation de l'aire sous les trois contributions d'un spectre de 20 Gy en fonction de la puissance d'excitation pour la combinaison trois Gaussienne.

L'étude de ces trois contributions montre un comportement homogène entre l'aire mesurée sous ces lignes et la puissance d'excitation dans la gamme [0.01-20 mW]. Les trois contributions varient exactement de la même manière que celle du spectre RPE étudié expérimentalement au chapitre V.

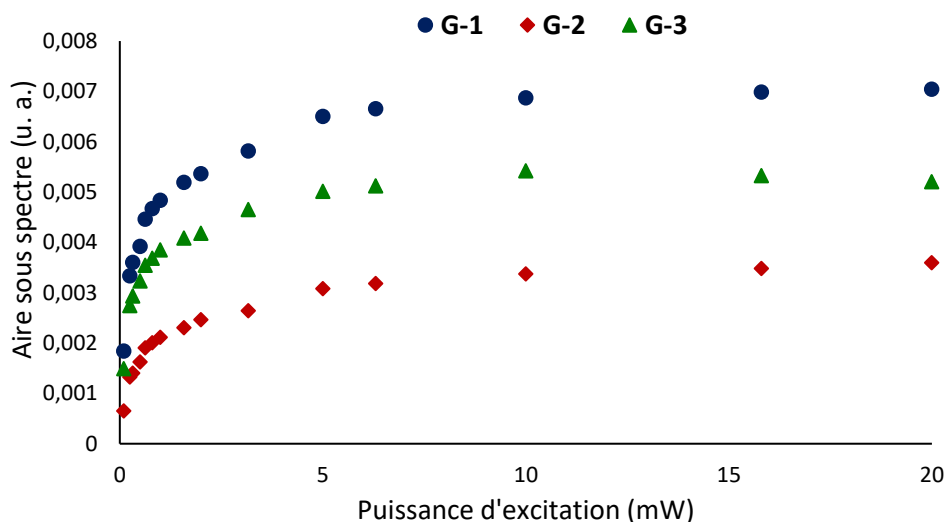


Figure VII.13. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 3-G en fonction de la puissance d'excitation.

c) *Effet de chaque contribution sur le spectre*

La figure VII.14 montre l'évolution du spectre d'absorbance du glucose en fonction du temps de stockage. D'après cette figure, on distingue l'effet de chaque contribution sur la forme de ce spectre, G-1 est stable et n'a pas d'effet notable, par contre G-2 et G-3 évoluent d'une manière visible et opposée en fonction du temps, ce qui confirme que la compensation radicalaire vue entre ces deux contributions permet d'assurer la stabilité du spectre RPE du glucose du point de vue intensité (ou bien aire).

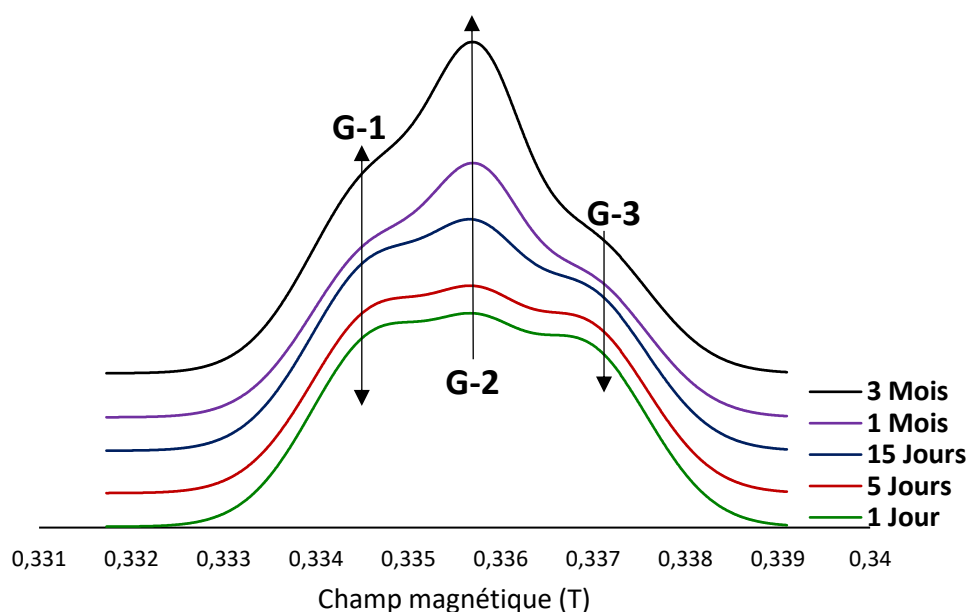


Figure VII.14. Evolution du spectre d'absorbance du glucose en fonction du temps de stockage, les flèches indiquent le sens de l'évolution du spectre.

III. Déconvolution du LFM

A. Critères de choix de la combinaison

Les critères de sélection de la meilleure combinaison pour le spectre du LFM (basés sur les résultats obtenus avec le spectre expérimental dans le chapitre VI) sont :

- La somme des carrés des résidus définissant la différence (point par point) entre les spectres calculés et expérimentaux, doit être le minimum possible.
- Les contributions choisies doivent avoir un comportement parfaitement linéaire avec la dose.
- Les contributions doivent fournir un comportement homogène en fonction du temps de stockage après irradiation. L'aire totale calculée à partir de ces contributions doit être approximativement constante en fonction du temps.

B. Déroulement de la déconvolution de LFM

La même procédure détaillée précédemment a été élaborée sur le spectre de LFM. Le spectre d'absorption du LFM d'une dose de 20 Gy est utilisé comme échantillon d'essai, afin de déterminer la nature la plus probable des raies contribuant à ce spectre. Nous avons essayé de tester plusieurs fonctions mathématiques représentatives des contributions (Gaussienne, Lorentzienne et Voigt) tout en faisant varier le nombre de contributions de 2 à 5 lignes. La correction de la ligne de base du spectre intégré a été prise en compte lors de la procédure de déconvolution.

D'après les premiers résultats obtenus dans le tableau VII.3 nous pouvons suggérer que le nombre le plus probable des contributions constituant ce spectre est trois, en plus, la forme la plus probable de ces contributions est soit Gaussienne ou Voigtienne (un minimum somme des carrés des résidus est obtenu pour ces deux fonctions). La fonction lorentzienne ne donne pas les résultats souhaités (**Belahmar et al., 2018a**).

Tableau VII.3. Caractéristiques de chaque combinaison n-F (n : nombre de lignes utilisées, F : type de fonction).

Combinaison n-F	Convergence (C) / Non Convergence (NC)	Nombre d'itérations	Somme des carrés des résidus
2-G	C	11	0,101
3-G	C	44	0,027
4-G	C	136	0,128
2-L	C	14	15,41
3-L	C	42	7,718
4-L	NC	-	-
2-V	C	17	1,293
3-V	C	61	0,133
4-V	C	112	2,367
5-G ; 5-L et 5-V	NC	-	-

La comparaison entre les résultats obtenus pour chaque combinaison confirmera le meilleur choix basé bien sûr sur le comportement du spectre de LFM étudié expérimentalement ainsi que les différents critères fixés au début de cette étude. Le tableau VII.4 rassemble toutes les caractéristiques obtenues pour chaque contribution séparément et cela pour les différentes combinaisons possibles, le facteur de détermination R^2 concernant la linéarité des courbes de dosimétrie, le centre et la largeur à mi-hauteur ont été calculés pour chaque pic.

D'après les tableaux VII.3 et VII.4 nous remarquons que les résultats obtenus (RSS et le facteur de détermination) pour les combinaisons 2-G, 4-G, 2-L, 3-L, 2-V et 4-V ne répondent pas correctement aux critères fixés pour le spectre du LFM, on peut maintenant confirmer que le nombre de contributions constituant ce spectre est fortement trois.

Tableau VII.4. Contributions Gaussiennes de différentes combinaisons définies en fonction du facteur de détermination, centre du champ magnétique et la largeur à mi-hauteur.

Combinaisons	Nom de la Contribution	Facteur de détermination R ²	Centre du signal (T)	Largeur à mi-hauteur (T)
2-G	G-1	0.996	0,33589	0,00132
	G-2	0.985	0,33658	0,00117
3-G	G-1	0.995	0,33564	0,00116
	G-2	0.997	0,33626	0,00117
	G-3	0.993	0,33686	9,973E-4
4-G	G-1	0.945	0,33418	7,61E-4
	G-2	0.933	0,33528	9,475E-4
	G-3	0.886	0,33598	0,00128
	G-4	0.85	0,33668	0,00111
2-L	L-1	0.988	0,33584	0,00129
	L-2	0.985	0,33648	0,00117
3-L	L-1	0.988	0,33564	0,00103
	L-2	0.999	0,33616	0,00101
	L-3	0.989	0,33668	9,074E-4
2-V	V-1	0.983	0,33587	0,00143
	V-2	0.981	0,33638	0,00141
3-V	V-1	0.988	0,33562	0,00113
	V-2	0.999	0,3361	9,818E4
	V-3	0.991	0,33659	0,00113
4-V	V-1	0.999	0,33593	6.588E-4
	V-2	0.998	0,33632	6.588E-4
	V-3	0.986	0,3355	6.588E-4
	V-4	0.987	0,33673	6.588E-4

C. Les combinaisons choisies

La figure VII.15 révèle un ajustement parfait entre le spectre d'absorption intégré (noté : Mesuré) et le signal composé de trois contributions Gaussiennes (noté : G-Somme) (figure VII.15a). Même résultat est obtenu en comparant le signal de la somme des trois contributions Voigt (V-Somme) avec le signal Mesuré (figure VII.15b). Dans le cas de la fonction Lorentzienne (figure VII.15c), il existe un décalage entre les deux spectres. L'étude de l'évolution des différentes lignes en fonction de la dose d'irradiation et du temps de stockage confirmera le choix de la meilleure combinaison.

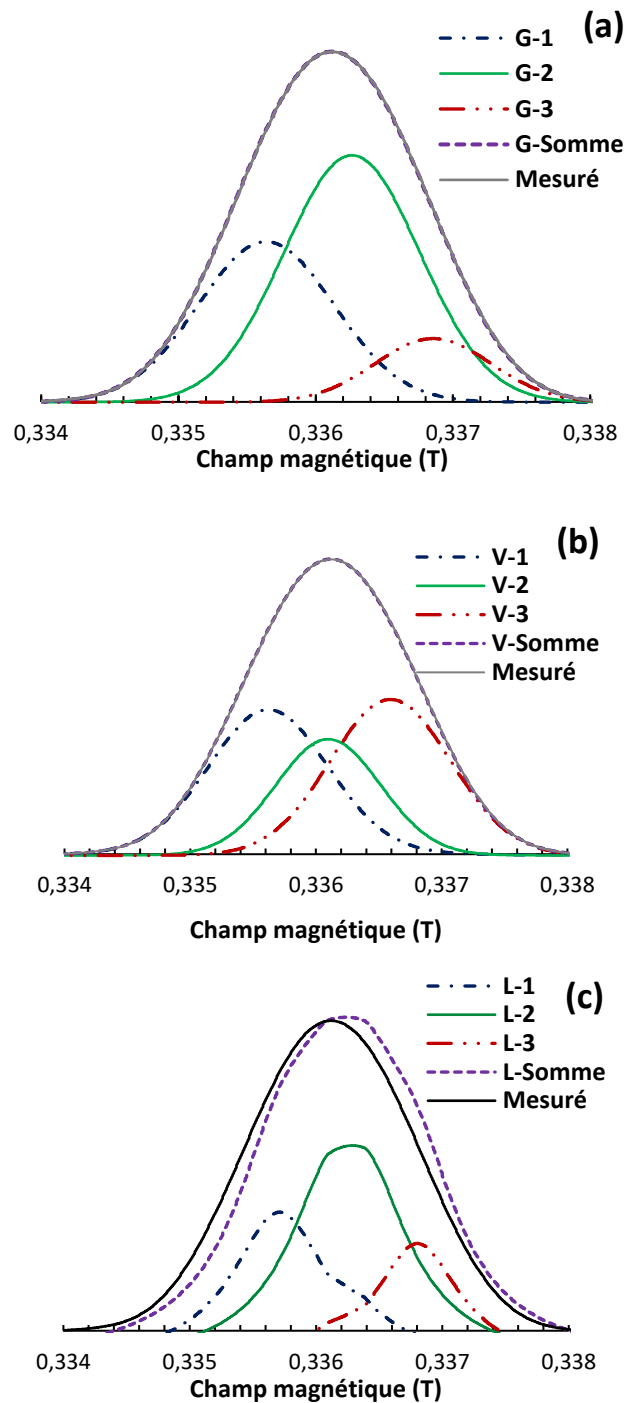


Figure VII.15. Déconvolution du spectre d'absorbance RPE du LFM en trois contributions en utilisant la forme Gaussienne (a), Voigtienne (b) et Lorentzienne (c)

D. Etude des différentes contributions en fonction de la dose

Les paramètres optimaux (largeur et position) obtenus dans le cas de l'échantillon de 20 Gy ont été utilisés pour l'ajustement des autres spectres de différentes doses [1 - 20 Gy], afin d'étudier la réponse dosimétrique de ces différentes contributions.

La relation entre l'aire sous G-1, G-2 et G-3 en fonction de la dose, dans le cas des trois lignes Gaussiennes est parfaitement linéaire ($R^2 > 0,99$) comme le montre la figure VII.16. Le résultat obtenu avec la combinaison 3-Voigt (figure VII.17) semble moins précis compte tenu de la linéarité de la contribution V-1 en fonction de la dose ($R^2 = 0,988$). La figure VII.18 montre que le facteur de détermination dans le cas de la combinaison 3-L pics est faible (cas de L-1 et L-3).

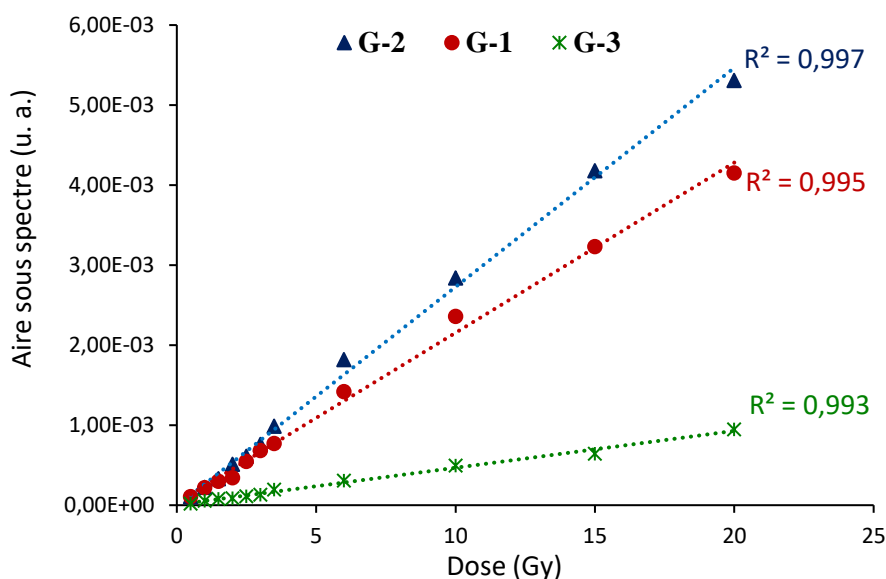


Figure VII.16. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 3-G en fonction de la dose absorbée.

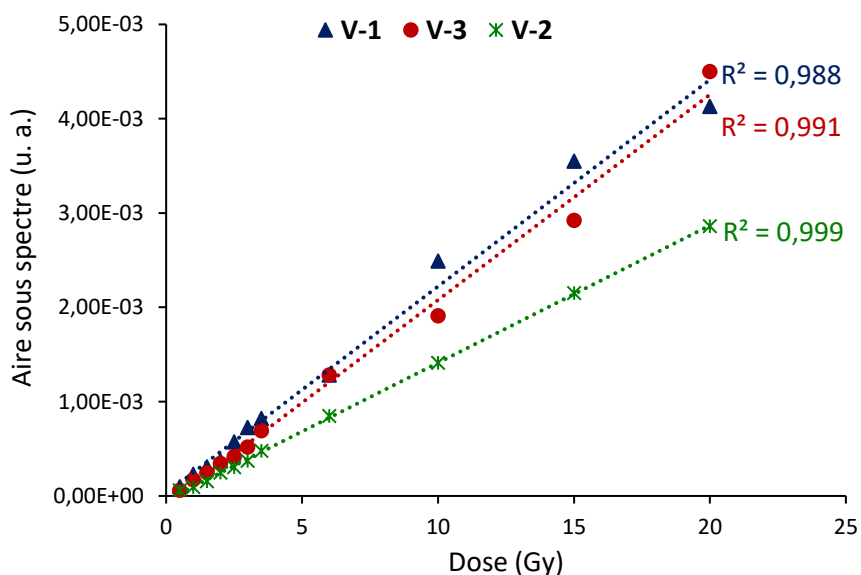


Figure VII.17. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 3-V en fonction de la dose absorbée.

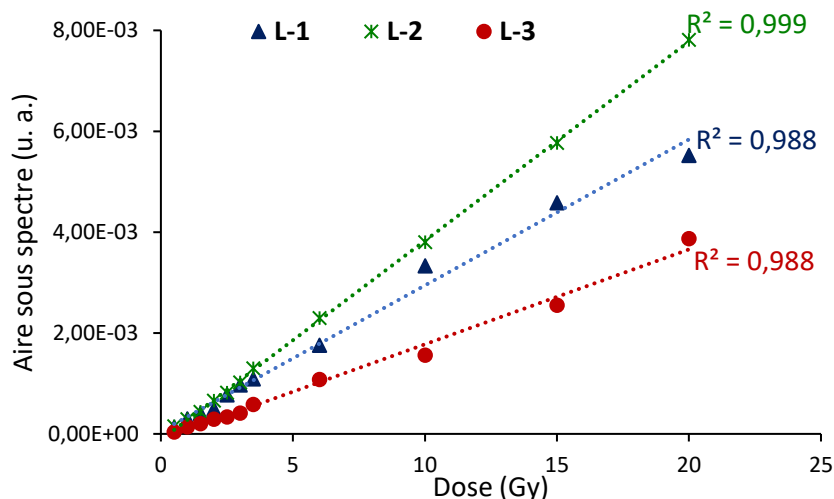


Figure VII.18. Variation de l'aire sous les pics de la combinaison 3-L en fonction de la dose absorbée.

E. Etude temporelle des différentes contributions

L'évolution dans le temps de chaque contribution a été étudiée pour les spectres sauvegardés pendant une durée de six mois après l'irradiation en effectuant des calculs de déconvolution sur les spectres d'un échantillon de 20 Gy.

L'aire sous les contributions de la combinaison "trois Gaussiennes" reste relativement constante pendant la période de stockage, avec un minimum de fluctuations comme le montre la figure VII.19. Aussi, on remarque que les valeurs des signaux G-Somme et Mesuré sont les mêmes. Les résultats obtenus dans le cas de la combinaison 3-Voigt montrent qu'il y a plus d'incertitudes en comparant avec la combinaison Gaussienne ainsi qu'un chevauchement entre les contributions V-1 et V-3 (figure VII.20). Les trois contributions lorentziennes de 3-L ne donnent pas les résultats souhaités, comme indiqué sur la figure VII.21.

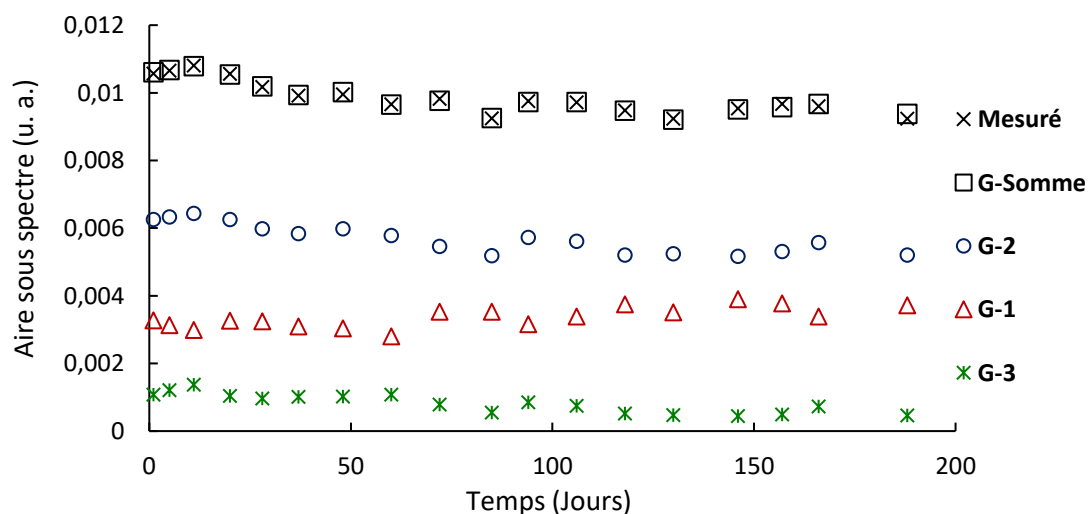


Figure VII.19. Evolution temporelle des contributions de 3-G au cours de la période de stockage de six mois en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy.

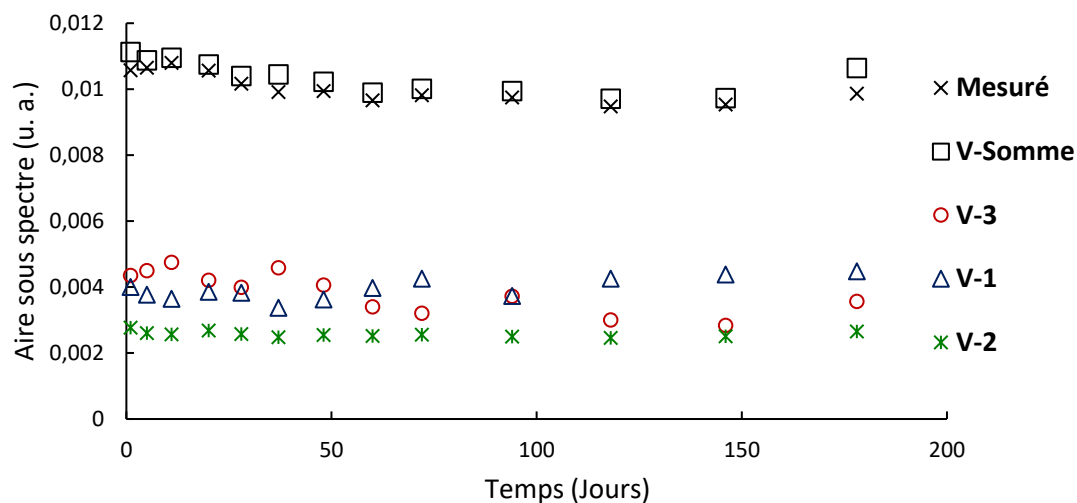


Figure VII.20. Evolution temporelle des contributions de 3-V au cours de la période de stockage de six mois en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy.

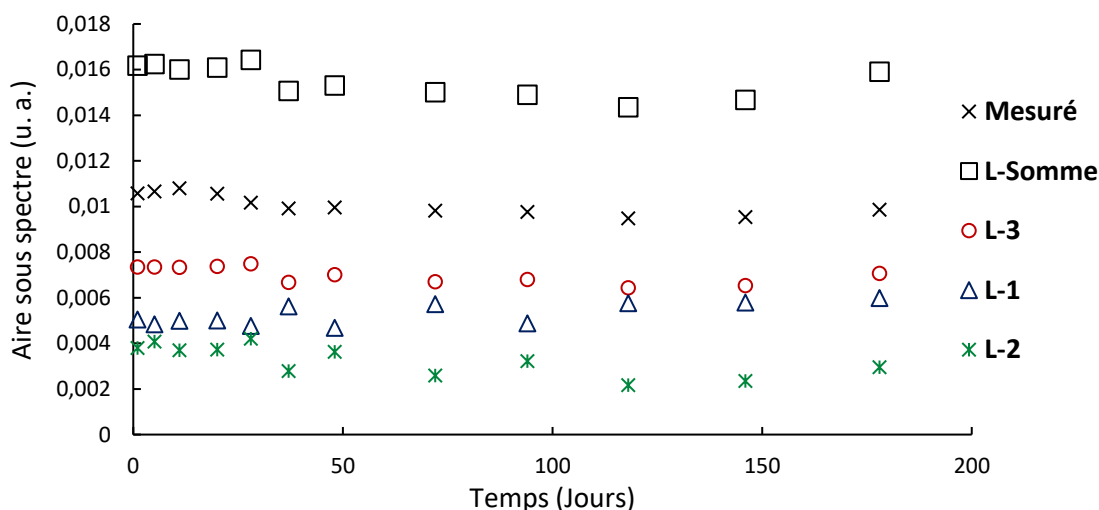


Figure VII.21. Evolution temporelle des contributions de 3-L au cours de la période de stockage de six mois en utilisant les spectres enregistrés de l'échantillon de 20 Gy.

F. LFM pour la combinaison 3-G

Le signal obtenu après sommation des trois contributions Gaussiennes (G-Somme) a été dérivé afin d'obtenir le spectre RPE (noté : simulé) qui va être comparé directement avec le spectre obtenu expérimentalement. A partir de la figure VII.22, nous remarquons bien que les deux spectres sont presque superposés avec quelques légères fluctuations dues au programme d'intégration et de dérivation.

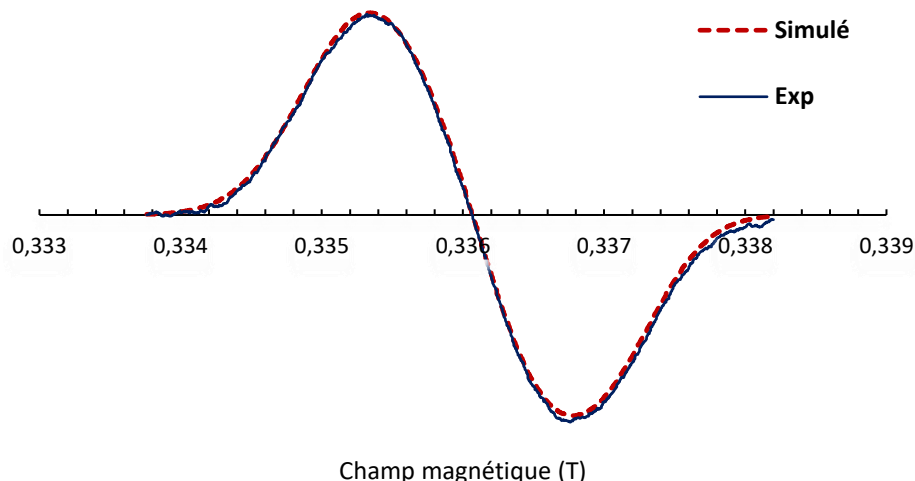


Figure VII.22. Comparaison entre le spectre RPE expérimentale et le spectre de déconvolution obtenu après dérivation du signal constitué de trois contributions Gaussiennes pour une dose de 20 Gy.

L'accord entre la courbe obtenue à partir de l'aire sous les pics issus des calculs de déconvolution (notée : G-Somme) et l'aire sous les spectres obtenus expérimentalement après intégration (notée : Mesuré) est parfait avec un facteur de détermination identique de 0,997 (figure VII.23). L'évolution temporelle de l'aire sous le spectre (Mesuré) et l'aire calculée en dessous de la courbe G-somme est tout à fait similaire (figure VII.24), ce qui confirme une nouvelle fois le choix de cette combinaison pour le spectre RPE de LFM.

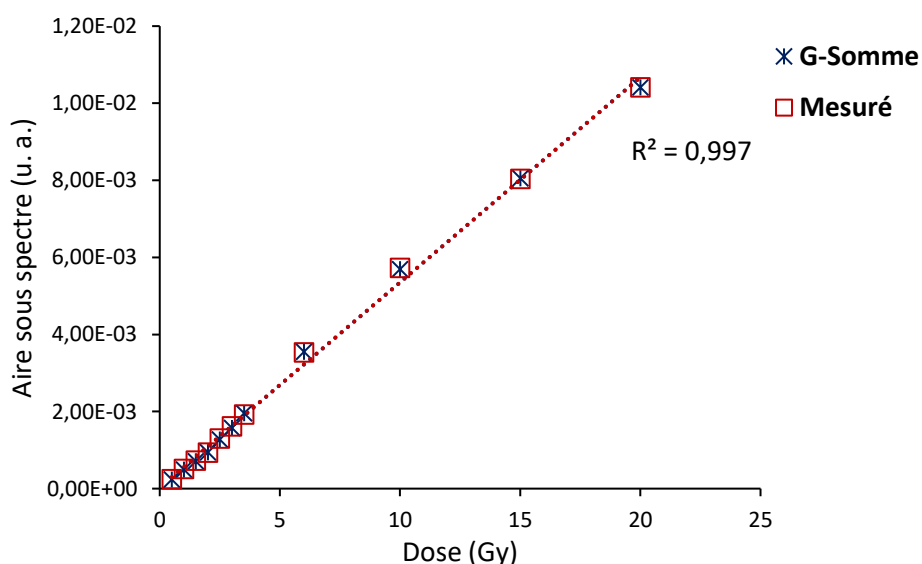


Figure VII.23. Comparaison des réponses dosimétriques obtenues à partir des spectres d'absorbance (Mesuré) et des spectres de la combinaison 3-G (G-Somme).

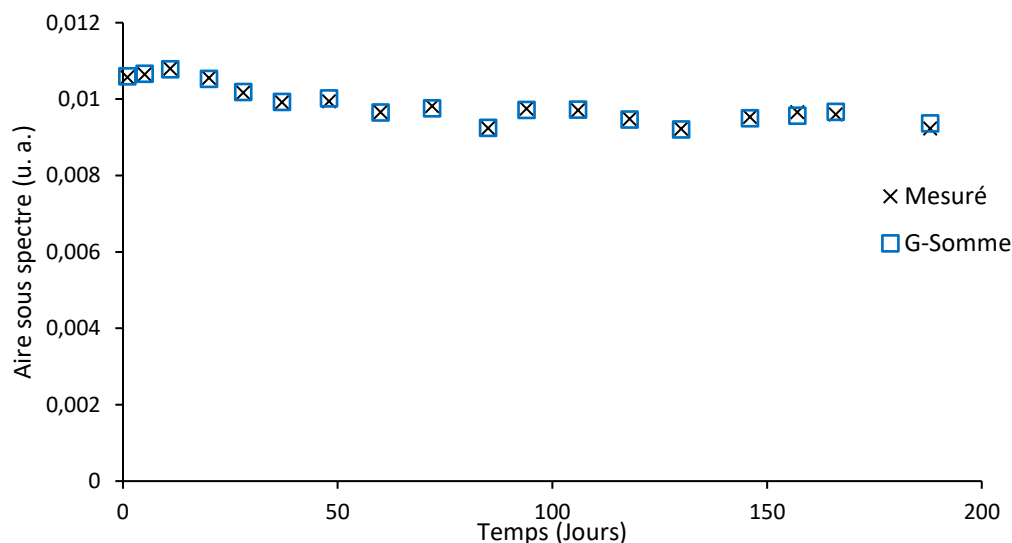


Figure VII.24. Comparaison de l'évolution temporelle de l'aire sous le spectre d'absorbance et celle de l'aire mesurée sous la courbe G-Somme pour une période de stockage de six mois après l'irradiation.

Conclusion

Plusieurs tests ont été effectués afin de trouver la forme la plus appropriée des contributions constituant le spectre du glucose. Compte tenu du comportement observé sur son spectre expérimental durant la période de stockage, il a été conclu que trois contributions Gaussiennes constituent correctement ce spectre. Au cours des deux premiers mois de stockage de l'échantillon, une contribution augmente et une autre diminue avec la même amplitude, de sorte que les deux effets s'annulent, tandis qu'une troisième contribution reste quasiment stable. Ce résultat clarifie le fait que la zone sous le spectre entier est relativement constante. Il est également possible d'utiliser la troisième contribution séparément pour les mesures dosimétriques.

La déconvolution du signal RPE du LFM à l'aide de l'algorithme de Levenberg-Marquardt (M-L) montre que ce spectre est constitué de trois contributions Gaussiennes. Chaque contribution à une évolution linéaire en fonction de la dose d'irradiation, ainsi qu'un degré de stabilité acceptable pendant la période de stockage, confirmant la stabilité de tous les radicaux libres produits dans le LFM.

Conclusion générale et perspectives

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit ont pour but d'étudier et de proposer des nouveaux matériaux pouvant être utilisés en dosimétrie comme étant une solution complémentaire aux dispositifs existants. L'objectif de la première partie de notre travail était de sélectionner les matériaux que l'on peut irradier et analyser. Pour ce faire, une étude bibliographique nous a permis de choisir différents types de sucres et de substances inorganiques. Ensuite, une analyse détaillée sur les propriétés dosimétriques des matériaux irradiés sous différentes formes d'énergie a été effectuée dans l'objectif de sélectionner le ou les meilleurs dosimètres que nous pouvons utiliser en radiothérapie et en hadronthérapie

Pour mener cette étude, nous avons tout d'abord rappelé aux premiers chapitres les notions de bases relatives à la dosimétrie et à la radiothérapie, en considérant les différents types d'interactions rayonnement-matière ainsi que les effets biologiques attachés à ces rayonnements. Nous avons ainsi rappelé le principe théorique et physique de la résonance paramagnétique électronique, l'aspect technique du spectromètre et les sources d'irradiation utilisées durant ladite étude, et enfin nous avons exposé les deux méthodes de traitements des spectres RPE qui sont : Pic-à-Pic et Double Intégration, qui ont permis d'extraire les informations fondamentales, relatives à la dose absorbée par les échantillons irradiés.

Avec tous les résultats de l'analyse des trois matériaux inorganiques, le système formiate de lithium monohydrate LFM a été considéré comme un dosimètre très prometteur pour plusieurs critères de dosimétrie de rayonnement, non seulement en raison de sa sensibilité aux rayonnements, mais également pour permettre des mesures de dose de rayonnement très précises, avec des incertitudes inférieures à la limite acceptée dans les processus de délivrance de dose. Une relation parfaitement linéaire entre la dose absorbée et le signal RPE du LFM a été obtenue pour des doses comprises entre 0 et 20 Gy, avec une dose minimale de l'ordre de 0.5 Gy ainsi qu'un degré de stabilité acceptable pendant la période de stockage de ce dernier. A travers des études réalisées sur les échantillons irradiés aux différents types de rayonnements, nous avons conclu que la forme du signal RPE de LFM est identique quel que soit la particule utilisée.

La déconvolution du signal RPE du LFM irradié à l'aide de l'algorithme de Levenberg-Marquardt (M-L) montre que ce spectre est constitué de trois contributions Gaussiennes, chacune a une évolution linéaire en fonction de la dose d'irradiation, ainsi qu'un degré de

stabilité acceptable pendant la période de stockage, confirmant la stabilité de tous les radicaux libres produits dans le LFM. Ces résultats confirment que la dosimétrie RPE par LFM est une méthode qui peut être utilisée pour estimer la dose absorbée d'un faisceau incident avec une acceptable précision.

Une analyse ficelée a été établie sur le système glucose-RPE afin de déterminer l'effet des différentes irradiations sur la linéarité et la sensibilité du glucose. Les résultats montrent une bonne linéarité des courbes obtenues avec un facteur de détermination qui dépasse 99%, et ceci pour toutes les irradiations entamées. L'effet de vieillissement observé sur la forme du spectre RPE a été étudié d'une manière approfondie durant douze mois de stockage.

Compte tenu du comportement observé sur le spectre expérimental du glucose durant la période de stockage, il a été conclu d'après l'étude de déconvolution de son spectre RPE que trois contributions Gaussiennes constituent convenablement ce spectre. Les contributions obtenues expliquent clairement l'évolution temporelle du spectre. La concentration de l'un de ces radicaux libres augmente au cours des deux premiers mois après l'irradiation, puis se stabilise. Cette augmentation est accompagnée par la diminution de la concentration d'un deuxième radical libre, celui-ci ne peut pas être observé directement sur la forme du spectre mais peut être expliqué en utilisant la déconvolution spectrale. Ce constat est basé aussi sur le fait qu'un faible affaiblissement du signal RPE global est observé sous l'effet de la période de stockage en utilisant la méthode de double intégration.

L'irradiation des deux substances glucose et alanine aux protons et aux neutrons montre que les spectres obtenus ont la même forme comparée avec les autres types d'irradiation. Nous avons remarqué également que les neutrons donnent la courbe d'étalonnage la plus sensible.

En guise de perspective, nous envisageons la préparation des échantillons de LFM sous forme de pastilles compactes de petites dimensions (environ 4 mm de diamètre) qui faciliteront leur manipulation et leur stockage après irradiation, ces dernières ainsi élaborées, pouvant être ensuite utilisées en tant que dosimètres clinique *in vivo* pour les différents faisceaux d'irradiation afin de les tester dans les conditions cliniques lors d'un contrôle de traitement d'un patient.

Références

- Agosteo, S., Rollet, S., Silari, M., Theis, C., 2008. Dosimetry in radiation fields around high-energy proton accelerators. *Radiat. Meas.* 43, 1024–1032. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2007.10.010>
- Ahmed, S.N., 2015. *Physics and Engineering of Radiation Detection*, Second. ed. Elsevier Inc.
- Alecu, R., Loomis, T., Alecu, J., Ochran, T., 1999. Guidelines on the implementation of diode in vivo dosimetry programs for photon and electron external beam therapy. *Med. Dosim.* 24, 5–12. [https://doi.org/10.1016/S0958-3947\(98\)00045-4](https://doi.org/10.1016/S0958-3947(98)00045-4)
- Alejandro, G., Longhino, J., Álvarez, N.R., Pawlak, E., Butera, A., 2020. A dual natural lithium formate / L-alanine EPR dosimeter for a mixed radiation field in a boron neutron capture therapy irradiation facility. *J. Phys. D Appl. Phys* 53, 10.
- Arne, T., Malinen, E., Lund, A., Olaug, E., Sagstuen, E., 2003. EPR dosimetric properties of formates. *Appl. Radiat. Isot.* 59, 181–188. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(03\)00165-9](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(03)00165-9)
- Asaithamby, A., Hu, B., Chen, D.J., 2011. Unrepaired clustered DNA lesions induce chromosome breakage in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 8293–8298. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016045108>
- Baran, M.P., Bugay, O.A., Kolesnik, S.P., Maksimenko, V.M., Teslenko, V. V., Petrenko, T.L., Desrosiers, M.F., 2006. Barium dithionate as an EPR dosimeter. *Radiat. Prot. Dosimetry* 8–10. <https://doi.org/10.1093/rpd/nci531>
- Bartolotta, A., D’Oca, M.C., Brai, M., Caputo, V., De Caro, V., Giannola, L.I., 2001. Response characterization of ammonium tartrate solid state pellets for ESR dosimetry with radiotherapeutic photon and electron beams. *Phys. Med. Biol.* 46, 461–471. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/46/2/313>
- Belahmar, A., Mikou, M., El Ghalmi, M., 2018a. Analysis by EPR measurements and spectral deconvolution of the dosimetric properties of lithium formate monohydrate. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms* 431. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2018.06.028>
- Belahmar, A., Mikou, M., Mamadou Saidou, A., 2020. Deconvolution of the EPR spectrum measured on irradiated glucose and analysis of the dosimetric properties of the main lines composing this spectrum. *Radiat. Phys. Chem.* 166, 108519. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2019.108519>
- Belahmar, A., Mikou, M., Saidou, A.M., Baydaoui, R. El, Bougteb, M., 2018b. EPR study of dosimetric properties of glucose irradiated by X-photons and electrons: Analyse of storage effect on produced free radicals. *Radiat. Phys. Chem.* 152, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2018.07.010>
- Benoit, D., 2008. *Mise au point et évaluation d’un système fibré de dosimétrie en ligne utilisant des matériaux phosphorescents stimulables optiquement Application à la mesure de dose en radiothérapie et au monitoring de faisceaux (Thèse)*.
- Bergstrand, E.S., Bjerke, H., Hole, E.O., 2005. An experimental investigation of the electron energy dependence of the EPR alanine dosimetry system. *Radiat. Meas.* 39, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2004.05.010>
- Blackmore, E.W., 2007. Proton and Neutron Irradiation Facilities (Abstract).
- Blackmore, E.W., Evans, B., Mouat, M., 1997. Operation of the TRIUMF Proton Therapy Facility. *Proc. 1997 Part. Accel. Conf. (Cat. No.97CH36167)* 3, 3831–3833. <https://doi.org/10.1109/PAC.1997.753430>
- Blanchard, S., 2010. *Hadrontherapie par ions carbons (Rapport)*.
- Bogushevich, S.E., Ugolev, I.I., 2000. Inorganic EPR dosimeter for medical radiology. *Appl. Radiat. Isot.* 52, 1217–1219.
- Bondiau, P.-Y., 2004. *Mise en œuvre et évaluation d’outils de fusion d’image en radiothérapie (Thèse)*.
- Bragg, W.H., Kleeman, R., 1904. LXXIV. *On the ionization curves of radium*. *Philos. Mag. Ser. 6* 8, 726–738. <https://doi.org/10.1080/14786440409463246>
- Brunetti, A., Baffa, O., 2000. New deconvolution procedure for ESR spectra. *Radiat. Meas.* 32, 361–369. [https://doi.org/10.1016/S1350-4487\(00\)00045-7](https://doi.org/10.1016/S1350-4487(00)00045-7)
- Butson, M.J., Yu, P.K.N., Cheung, T., Metcalfe, P., 2003. Radiochromic film for medical radiation dosimetry. *Mater. Sci. Eng. R Reports* 41, 61–120. [https://doi.org/10.1016/S0927-796X\(03\)00034-2](https://doi.org/10.1016/S0927-796X(03)00034-2)
- Capogni, M., Pietropaolo, A., Quintieri, L., Fazio, A., Pillon, M., De Felice, P., Pizzuto, A., 2018. 14

- MeV neutrons for medical application: A scientific case for $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tcm}$ production. *J. Phys. Conf. Ser.* 1021. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1021/1/012038>
- Carvalho, O., 2008. Exploitation de la statistique du champ de speckle pour l'aide au diagnostic du syndrome cutané d'irradiation aiguë : confrontation des résultats biophysiques et biologiques (Thèse).
- Chadwick, K.H., Leenhouts, H.P., 1973. A molecular theory of cell survival. *Phys. Med. Biol.* 18, 78–87.
- Chu, S., Wieser, A., Feist, H., Regulla, D.F., 1989. ESR/alanine dosimetry of high-energy electrons in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Appl. Instrumentation. Part 40*, 993–996. [https://doi.org/10.1016/0883-2889\(89\)90030-0](https://doi.org/10.1016/0883-2889(89)90030-0)
- Ciesielski, B., Schultka, K., Penkowski, M., Sagstuen, E., 2004. EPR study of light illumination effects on radicals in gamma-irradiated L-alanine 60, 1327–1333. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2003.10.030>
- Colliaux, A., 2009. Implication de l'oxygène et des anti-oxydants dans le processus de radiolyse de l'eau induit par l'irradiation aux ions de haute énergie : simulations numériques pour la radiobiologie (Thèse).
- Coulibaly, M., Geynet, B., 2001. Evolutions technologiques en radiothérapie externe.
- Currie, L.A., 1968. Limits for Qualitative Detection and Quantitative Determination: Application to Radiochemistry. *Anal. Chem.* 40, 586–593. <https://doi.org/10.1021/ac60259a007>
- Danilczuk, M., Gustafsson, H., Sastry, M.D., Lund, E., 2007. Development of nickel-doped lithium formate as potential EPR dosimeter for low dose determination. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 67, 1370–1373. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2006.10.026>
- Danzer, K., 2007. Analytical chemistry: Theoretical and Metrological Fundamentals.
- Djouguela, A., Kollhoff, R., Rubach, A., Harder, D., Poppe, B., 2005. The Schwarzschild effect of the dosimetry film Kodak EDR 2. *Phys. Med. Biol.* 50, 21–26. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/21/N04>
- Dolo, J., Raffi, J., Piccerelle, P., 2005. Étude du mécanisme de radiolyse de l'alanine et des acides aminés. Implications pour la métrologie des rayonnements ionisants : Dosimétrie par résonance paramagnétique électronique de l'alanine. *Rev. française métrologie* 4, 5–15.
- Dondi, D., Panzeca, S., 2017. ESR dosimeter material properties of phenols compound exposed to radiotherapeutic electron beams. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam.* <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2017.06.004>
- Dubois, P.J., 2017. Nouvelles perspectives en radiothérapie. *Int. J. Med. Surg.* 4, 65–69. <https://doi.org/10.15342/ijms.v4is.144>
- Dubrovkin, J., 2014. Critical Analysis of Spectral Deconvolution Methods. *Int. J. Emerg. Technol. Comput. Appl. Sci.* 8.
- Dusenbery, K.E., Gerbi, B.J., 2001. Total Body Irradiation Conditioning Regimens in Stem Cell Transplantation (chapitre).
- El Baydaoui, R., 2015. Etude de la dosimétrie du rayonnement X et électrons de hautes énergies émises par un accélérateur de particules à l'aide du système Glucose/RPE (Thèse).
- Engström, P.E., Haraldsson, P., Landberg, T., Hansen, H.S., Engelholm, S.A., Nyström, H., 2005. In vivo dose verification of IMRT treated head and neck cancer patients. *Acta Oncol. (Madr).* 44, 572–578. <https://doi.org/10.1080/02841860500218983>
- Francis, Z., 2007. Simulations Monte Carlo et étude microdosimétrique pour des irradiations cellulaires à faibles doses en neutrons de 14 MeV (Thèse).
- Gallo, S., Marrale, M., Iacoviello, G., Panzeca, S., Altieri, S., Caputo, V., Collura, G., Errico, F.D., Gueli, A.M., Longo, A., Brai, M., 2016. Phenol compounds as new materials for electron spin resonance dosimetry in radiotherapy. *Phys. Medica* 32, 25. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.01.087>
- Gallo, S., Panzeca, S., Longo, A., Altieri, S., Bentivoglio, A., Dondi, D., 2015. Testing and linearity calibration of films of phenol compounds exposed to thermal neutron field for EPR dosimetry 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.07.043>
- Gault, N., 2004. Réponse précoce aux rayonnements ionisants : effets moléculaires et cellulaires (Livre).
- Gavin, H.P., 2017. The Levenberg-Marquardt method for nonlinear least squares curve-fitting problems

- (Livre).
- GmbH, M., 2012. Operation Hints for the ESR (Mode d'emploi).
- Grun, R., 2000. Methods of dose determination using ESR spectra of tooth enamel. *Radiat. Meas.* 32, 767–772. [https://doi.org/10.1016/S1350-4487\(99\)00281-4](https://doi.org/10.1016/S1350-4487(99)00281-4)
- Grun, R., 1998. Dose determination on fossil tooth enamel using ESR spectrum deconvolution with Gaussian and Lorentzian peak shape. *Anc. TL* 16, 51–56.
- Guidez, J., Moss, R., Askienazy, S., Hildebrand, J., 1999. Neutron Use in Nuclear Medicine. Int. At. Energy Agency.
- Gustafsson, H., Olsson, S., Lund, A., Lund, E., 2004. Ammonium Formate, a Compound for Sensitive EPR Dosimetry. *Radiat. Res. Soc.* 161, 464–470.
- Guzik, G.P., 2006. Long-lived radicals in irradiated glucose studied as a function of storage time and elevated temperature. *Radiat. Chem. PHYSICS, Radiat. Technol.* 57–60.
- HADI, T.A., 2017. La mesure et la modélisation des faisceaux de photons de petite taille pour l'IMRT et la Radiochirurgie (Thèse) 118. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Hassen-khodja, R., R.Lance, J., 2003. Efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des tumeurs malignes des glandes salivaires (Note technique).
- Hayes, R.B., Haskell, E.H., Kenner, G.H., 1998. An assessment of the Levenberg-Marquardt fitting algorithm on saturating exponential data sets. *Anc. TL* 16, 57–62.
- Herve, M., 2006. Dosimétrie d'accident en champ mixte (neutrons, photons) utilisant la spectrométrie par résonance paramagnétique électronique (RPE) (Thèse).
- Heydari, M.Z., Malinen, E., Hole, E.O., Sagstuen, E., 2002. Alanine Radicals. 2. The Composite Polycrystalline Alanine EPR Spectrum Studied by ENDOR, Thermal Annealing, and Spectrum Simulations. *J. Phys. Chem. A* 8971–8977.
- IAEA, 2000. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy (Livre).
- Ikeya, M., Hassan, G.M., Sasaoka, H., Kinoshita, Y., Takaki, S., Yamanaka, C., 2000. Strategy for finding new materials for ESR dosimeters. *Appl. Radiat. Isot.* 52, 1209–1215.
- Ismail, A., 2009. Etude et développement d'un système de dosimétrie in vivo implantable basé sur la radioluminescence du nitrure du gallium GaN (Thèse).
- Jimonet, C., Métivier, H., 2007. Principe de radioprotection - réglementation (Livre).
- Jonas, M., Marseglia, E., 1997. The case for the use of integrated spectrum deconvolution in ESR dating—a numerically generated example. *Radiat. Meas.* 27, 359–363. [https://doi.org/10.1016/S1350-4487\(96\)00110-2](https://doi.org/10.1016/S1350-4487(96)00110-2)
- Jursinic, P.A., 2013. Characterization of optically stimulated luminescent dosimeters , OSLDs , for clinical dosimetric measurements. *Med. Phys.* 4594. <https://doi.org/10.1118/1.2804555>
- Khan, F.M., 2003. Physics of Radiation Therapy Third Edition. *J. Am. Med. Assoc.* 1138. <https://doi.org/10.1001/jama.1953.02940340098036>
- Klassen, N. V., Van Der Zwan, L., Cygler, J., 1997. GafChromic MD-55: Investigated as a precision dosimeter. *Med. Phys.* 24, 1924–1934. <https://doi.org/10.1118/1.598106>
- Koksal, F., Karamustafaoglu, O., Karabulut, B., 1999. EPR of gamma irradiated ammonium and caesium formates. *Solid State Ionics* 123, 325–327.
- Krivokapić, A., Sanderud, A., Aalbergstjø, S.G., Hole, E.O., Sagstuen, E., 2015. Lithium Formate for EPR Dosimetry (2): Secondary Radicals in X-Irradiated Crystals. *Radiat. Res.* 683, 675–683. <https://doi.org/10.1667/RR14046.1>
- Krzystek, J., Sienkiewicz, A., Pardi, L., Brunel, L., 1997. DPPH as a Standard for High-Field EPR. *J. Magn. Reson.* 211, 207–211.
- Kudoh, H., Celina, M., Kaye, R.J., Gillen, K.T., Clough, R.L., 1997. Response of alanine dosimeters at very high dose rate. *Appl. Radiat. Isot.* 48, 497–499. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(96\)00281-3](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(96)00281-3)
- Lagrange, J.-L., R. de C., 2010. La radiothérapie guidée par l'image (IGRT). *Bull. Cancer* 97, 857–865. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1140>
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., Laval-Jeantet, M., 1986. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161, 401–407. <https://doi.org/10.1148/radiology.161.2.3763909>
- Lund, A., Olsson, S., Bonora, M., Lund, E., Gustafsson, H., 2002. New materials for ESR dosimetry.

- Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 58, 1301–1311. [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(01\)00719-3](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(01)00719-3)
- Lund, E., Gustafsson, H., Danilczuk, M., Sastry, M.D., Lund, A., Vestad, T.A., Malinen, E., Hole, E.O., Sagstuen, E., 2005. Formates and dithionates : sensitive EPR-dosimeter materials for radiation therapy. *Appl. Radiat. Isot.* 62, 317–324. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.08.015>
- Maghraby, A.M., Mansour, A., 2014. Taurine-EVA copolymer-paraffin rods dosimeters for EPR high-dose radiation dosimetry 59, 9–13. <https://doi.org/10.2478/nuka-2014-0005>
- Malinen, E., Waldeland, E., Olaus, E., Sagstuen, E., 2006. LET effects following neutron irradiation of lithium formate EPR dosimeters 63, 861–869. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.10.017>
- Manti, L., Jamali, M., Prise, K.M., Michael, B.D., Trott, K.R., 1997. Genomic instability in Chinese hamster cells after exposure to X rays or alpha particles of different mean linear energy transfer. *Radiat. Res.* 147, 22–8. <https://doi.org/10.2307/3579438>
- March, H.B., Estivalet, S., Goubard, O., 2008. Guide pour la pratique quotidienne de la Dosimétrie in Vivo en radiothérapie externe (Rapport).
- Marcié, S., Charpiot, E., Bensadoun, R.J., Ciais, G., Héroult, J., Costa, A., Gérard, J.P., 2005. In vivo measurements with MOSFET detectors in oropharynx and nasopharynx intensity-modulated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61, 1603–1606. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.034>
- Marralle, M., Brai, M., Triolo, A., Bartolotta, A., D'Oca, M.C., 2006. Power Saturation of ESR Signal in Ammonium Tartrate Exposed to 60 Co γ -Ray Photons, Electrons and Protons. *Radiat. Res.* 166, 802–809. <https://doi.org/10.1667/rr0600.1>
- Marralle, M., Longo, a., Panzeca, S., Gallo, S., Principato, F., Tomarchio, E., Parlato, a., Buttafava, a., Dondi, D., Zeffiro, a., 2014. ESR response of phenol compounds for dosimetry of gamma photon beams. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms* 339, 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2014.08.015>
- Martens, C., Claeys, I., De Wagter, C., De Neve, W., 2002. The value of radiographic film for the characterization of intensity-modulated beams. *Phys. Med. Biol.* 47, 2221–2234. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/13/303>
- Massager, N., 2012. La radiochirurgie par Gamma Knife. *Med Brux* 60, 367–370.
- McLaughlin, W.L., 1993. ESR Dosimetry. *Radiat. Prot. Dosimetry* 47, 255–262. <https://doi.org/10.1093/rpd/47.1-4.255>
- McLaughlin, W.L., Desrosiers, M.F., 1995. Dosimetry systems for radiation processing. *Radiat. Phys. Chem.* 46, 1163–1174. [https://doi.org/10.1016/0969-806X\(95\)00349-3](https://doi.org/10.1016/0969-806X(95)00349-3)
- Mijnheer, B., Beddar, S., Izewska, J., Reft, C., 2013. In vivo dosimetry in external beam radiotherapy. *Med. Phys.* 40, 1–19. <https://doi.org/10.1118/1.4811216>
- Mikou, M., Benzina, S., Bischoff, P., Denis, J.M., Gueulette, J., 2009. EPR analysis of the effects of accelerated carbon ion and fast neutron irradiations on table sugar. *Appl. Radiat. Isot.* 67, 1738–1741. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.04.012>
- Mikou, M., Bougteb, M., Essaadani, A., 2005. EPR study of X-ray irradiated fructose, galactose, glucose and maltose : spectral evolution and dosimetric analysis. *Phys. Chem. News* 21, 101–105.
- Mikou, M., El Baydaoui, R., Zirari, Z., Bougteb, M., 2014. Analysis by electron paramagnetic resonance of dosimetric properties of glucose irradiated by X-rays 18MV produced by a linear accelerator "clinac2300DHX". *Phys. Chem. News* 72, 27–33. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.10.050>
- Mikou, M., Ghosne, N., El Baydaoui, R., Zirari, Z., Kuntz, F., 2015. Performance characteristics of the EPR dosimetry system with table sugar in radiotherapy applications. *Appl. Radiat. Isot.* 99, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.02.010>
- More, J.J., 1977. The levenberg-marquardt algorithm: implementation and theory (Livre).
- Morsy, M.A., 2012. Simple EPR / Alanine Dosimeter for Medical Application. *Open J. Radiol.* 2012, 120–125.
- Mouhssine, D., 2004. Étude d'une nouvelle génération de dosimètre basée sur les détecteurs photostimulables type BaFBr(Eu) : caractérisation et application à la dosimétrie environnementale et personnelle (Thèse).
- Nagy, V., 2000. Accuracy considerations in EPR dosimetry. *Appl. Radiat. Isot.* 52, 1039–1050.

- [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00052-X](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00052-X)
Newhauser, W.D., Zhang, R., 2015. The physics of proton therapy. *Phys. Med. Biol.* 60, R155–R209. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/R155>
- Olsen, K.J., Hansen, J.W., Wille, M., 1990. Response of the Alanine Radiation Dosimeter to High-Energy Photon and Electron-Beams. *Phys. Med. Biol.* 35, 43–52. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/35/1/005>
- Olsson, S.K., Bagherian, S., Lund, E., Alm, G., Lund, A., 1999. Ammonium tartrate as an ESR dosimeter material. *Appl. Radiat. Isot.* 50, 955–965.
- OMS, 2018. Dernières données mondiales sur le cancer. *International Agency Res. Cancer* 8–10.
- Onori, S., D’Errico, F., De Angelis, C., Egger, E., Fattibene, P., Janovsky, I., 1996. Proton response of alanine based pellets and films. *Appl. Radiat. Isot.* 47, 1201–1204. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(96\)00211-4](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(96)00211-4)
- Orecchia, R., Zurlo, A., Loasses, A., Krenqli, M., Tosi, G., Zurrída, S., Zucali, P., Veronesi, U., 1998. Review Particle Beam Therapy (Hadrontherapy): Basis for Interest and Clinical Experience. *Eur. J. Cancer* 34.
- OriginLab corporation, 2002. Peak Fitting Module (Livre).
- Paganetti, H., 2002. Nuclear interactions in proton therapy: Dose and relative biological effect distributions originating from the primary and secondary particles. *Phys. Med. Biol.* 47, 747–764. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/5/305>
- Pauwels, E., Speybroeck, V. Van, Waroquier, M., 2006. Radiation-induced radicals in alpha-D-glucose: Comparing DFT cluster calculations with magnetic resonance experiments. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 63, 795–801. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.10.027>
- Péloquin, S., 2015. Radiothérapie asservie à la respiration en combinaison avec l’utilisation d’un faisceau sans filtre égalisateur (Thèse).
- Perrot, Y., 2013. Évaluation de la dose déposée par des faisceaux d’électrons en radiothérapie dans des fantômes voxélisés en utilisant la plateforme de simulation Monte Carlo GATE fondée sur GEANT4 dans un environnement de grille (Thèse).
- PetitGuillaume, A., 2014. Dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour la planification et l’évaluation des traitements de radiothérapie interne : développement et application à la radiothérapie interne sélective (Thèse).
- Pilawa, B., Wieckowski, A.B., Trzebicka, B., 1995. Numerical analysis of EPR spectra of coal, macerals and extraction products. *Radiat. Phys. Chem.* 45.
- Piroonpan, T., Katemake, P., Panritdam, E., Pasanphan, W., 2017. Alternative chitosan-based EPR dosimeter applicable for a relatively wide range of gamma radiation doses. *Radiat. Phys. Chem.* 141, 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2017.06.001>
- Podgorsak, E.B., 2005. Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Students (Livre).
- Pomp, S., 2010. Tutorial on neutron physics in dosimetry. *Radiat. Meas.* 45, 1090–1095. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2010.06.021>
- Poole, P., Hydration, P.P., Activity, E., Physique, J. De, 1984. Hydration and enzyme activity. *J. Phys.*
- Pouget, J., Navarro-teulon, I., Bardiès, M., Chouin, N., Cartron, G., 2011. Clinical radioimmunotherapy — the role of radiobiology. *Nat. Publ. Gr.* 8, 720–734. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.160>
- Press, W.H., Vetterling, W.T., Teukolsky, S.A., Flannery, B.P., 1988. Numerical Recipes in C The Art of Scientific Computing (Livre).
- Ramani, R., Russell, S., O’Brien, P., 1997. Clinical dosimetry using mosfets. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 959–964. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00600-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00600-1)
- Regulla, D., 2000. From dating to biophysics--20 years of progress in applied ESR spectroscopy. *Appl. Radiat. Isot.* 52, 1023–1030. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00043-9](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00043-9)
- Regulla, D.F., Deffner, U., 1982. Dosimetry by ESR spectroscopy of alanine. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 33, 1101–1114. [https://doi.org/10.1016/0020-708X\(82\)90238-1](https://doi.org/10.1016/0020-708X(82)90238-1)
- Rosenfeld, A.B., 2006. Electronic dosimetry in radiation therapy. *Radiat. Meas.* 41, 134–153. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2007.01.005>
- Saadia Benhalouche, 2014. GATE Monte Carlo simulation in radiation therapy for complex and dynamic beams in Simulation Monte Carlo GATE en radiothérapie pour des faisceaux complexes et dynamiques en IMRT (Thèse).

- Sagstuen, E., Hole, E.O., Haugedal, S.R., Nelson, W.H., 1997. Alanine radicals: Structure determination by EPR and ENDOR of single crystals X-irradiated at 295 K. *J. Phys. Chem. A* 101, 9763–9772. <https://doi.org/10.1021/jp972158k>
- Schraube, H., Weitzenegger, E., Wieser, A., Regulla, D.F., 1989. Fast neutron response of alanine probes. *Int. J. Radiat. Appl. Instrumentation. Part 40*, 941–944. [https://doi.org/10.1016/0883-2889\(89\)90020-8](https://doi.org/10.1016/0883-2889(89)90020-8)
- Schulz-ertner, D., Schlegel, W., 2006. Radiation Therapy With Charged Particles. *Radiat. Oncol.* <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.04.008>
- Seghour, F.Z., Medhah, D., Seghour, A., 1997. FAZO : un programme d'analyse des spectres de thermoluminescence par la méthode de déconvolution. *Radioprotection* 33, 47–62.
- Servagi-vernat, S., 2014. Etude dosimétrique et évaluation de fonctions objectives développées en radiothérapie externe : application à la validation d' une nouvelle technique en radiothérapie (Thèse).
- Sholom, S. V., Chumak, V. V., 2003. Decomposition of spectra in EPR dosimetry using the matrix method. *Radiat. Meas.* 37, 365–370. [https://doi.org/10.1016/S1350-4487\(03\)00013-1](https://doi.org/10.1016/S1350-4487(03)00013-1)
- Sleptchonok, O.F., Nagy, V., Desrosiers, M.F., 2000. Advancements in accuracy of the alanine dosimetry system. Part 1. The effects of environmental humidity. *Radiat. Phys. Chem.* 57 57, 115–133.
- Soares, C.G., 2007. Radiochromic film dosimetry. *Radiat. Meas. Med. Phys* 41, 100–2093. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2007.01.007>
- Turek, J., Michalik, J., Sadło, J., Sterniczuk, M., Strzelczak, G., 2004. Radicals generated radiolytically in lithium formate. *Cent. Radiat. Res. Technol.* 23–24.
- Tuta, C.S., Amiot, M.N., Sommier, L., Ioan, R.M., 2020. Alanine pellets comparison using EPR dosimetry in the frame of quality assurance for a Gamma Knife system in Romania. *Radiat. Phys. Chem.* 108653. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2019.108653>
- Vestad, T.A., Malinen, E., Olsen, D.R., Hole, E.O., Sagstuen, E., 2004. Electron paramagnetic resonance (EPR) dosimetry using lithium formate in radiotherapy: comparison with thermoluminescence (TL) dosimetry using lithium fluoride rods. *Phys. Med. Biol.* 49, 4701–4715. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/20/003>
- Viamonte, A., Rosa, L.A.R., Buckley, L.A., Cherpak, A., Cygler, J.E., 2008. Radiotherapy dosimetry using a commercial OSL system. *Med. Phys.* 35. <https://doi.org/10.1118/1.2841940>
- Waldeland, E., 2011. Lithium formate EPR dosimetry: Properties and applications in radiotherapy (Thèse).
- Waldeland, E., Malinen, E., Hole, E.O., Sagstuen, E., 2010. The energy dependence of lithium formate EPR dosimeters for clinical electron beams. *Phys. Med. Biol.* 52, 4361–9. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/14/022>
- Wieser, A., Onori, S., Aragno, D., Fattibene, P., Romanyukha, A., Ignatiev, E., Koshta, A., Skvortzov, V., Ivannikov, A., Stepanenko, V., Chumak, V., Sholom, S., Haskell, E., Hayes, R., Kenner, G., 2000. Comparison of sample preparation and signal evaluation methods for EPR analysis of tooth enamel. *Appl. Radiat. Isot.* 52, 1059–1064. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00050-6](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00050-6)
- Yee-Madeira, H.F.-L. and H., 1992. The deconvolution and evaluation of the area under ESR lines. *J. Phys. D. Appl. Phys.* 25, 970–973.
- Yordanov, N., Gancheva, V., 2002. Some new approaches in the field of solid state/EPR dosimetry. *Adv ESR Appl* 18, 227–231.
- Yordanov, N.D., Christova, A., 1994. DPPH as a Primary Standard for Quantitative EPR Spectrometry. *Appl. Magn. Reson.* 5.
- Yordanov, N.D., Georgieva, E., 2004. EPR and UV spectral study of gamma-irradiated white and burned sugar, fructose and glucose. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 60, 1307–1314. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2003.10.027>
- Yukihara, E.G., Mckeever, S.W.S., 2009. Spectroscopy and optically stimulated luminescence of Al₂O₃:C using time-resolved measurements. *J. Appl. Phys.* 100, 1–9. <https://doi.org/10.1063/1.2357344>
- Zavoisky, E., 1944. Paramagnetic relaxation of liquid solutions for perpendicular fields. *J. Phys.* 9, 211–216.

Liste des Publications

Revues Internationales Indexées Scopus

1. **Belahmar, A.**, Mikou, M., El Ghalmi, M., 2018a. Analysis by EPR measurements and spectral deconvolution of the dosimetric properties of lithium formate monohydrate. Nucl. Inst. Methods Phys. Res. B 431, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2018.06.028>
2. **Belahmar, A.**, Mikou, M., Saidou, A.M., El Baydaoui, R., Bougteb, M., 2018b. EPR study of dosimetric properties of glucose irradiated by X-photons and electrons: Analyse of storage effect on produced free radicals. Radiat. Phys. Chem. 152, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2018.07.010>
3. **Belahmar, A.**, Mikou, M., Mamadou Saidou, A., 2020. Deconvolution of the EPR spectrum measured on irradiated glucose and analysis of the dosimetric properties of the main lines composing this spectrum. Radiat. Phys. Chem. 166, 108519. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2019.108519>

Communications Internationales

1. **A. Belahmar**, M. Mikou, A. Mamadou Saidou, R El Baydaoui, M. Bougteb. « Study of effect of free radical stability on Glucose/EPR dosimetry system irradiated by megavoltage X-rays used in radiotherapy », 4ème Edition des Journées Internationales Jeunes Chercheurs, El-jadida, 19-20/11/2015.
2. **A. Belahmar**, M. Mikou, A. Mamadou Saidou, M. Bougteb. « EPR analysis of dosimetric properties of various organic materials for radiotherapy applications », 1st European Congress of Medical Physics, Athènes, Grèce, 1-4/09/2016.
3. **A. Belahmar**, M. Mikou, A. Mamadou Saidou, R El Baydaoui, « EPR spectroscopy investigations of some organic materials irradiated by X-photons, in prospect of their use in radiotherapy dosimetry», 56èmes journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Lyon-France, 14-16/06/2017
4. **A. Belahmar**, M. Mikou and M. El Ghalmi, “Lithium formate monohydrate: a potentiel dosimeter investigated using EPR technique and deconvolution procedure”, 6th International Congress on Physics of Radiation-Matter Interactions (PIRM-VI 2018), Tanger, 7-9/05/2018.
5. M. Mikou, A. Mamadou Saidou, R. El Baydaoui, **A. Belahmar**, M. Bougteb; « Comparative study of dosimetric properties in the field of radiotherapy of sugar, glucose and alanine irradiated by megavoltage X photon and analyzed by ESR spectroscopy »; IUPESM 2015 World Congress on Medical Physics & Biomedical Engineering, June 7–12, 2015, Toronto, Canada.
6. M. Mikou, R. El Baydaoui, A. Mamadou Saidou, **A. Belahmar**, M. Bougteb ; Etude par PRE des performances dosimétriques dans le domaine de la radiothérapie, du sucre, glucose et de l'alanine irradiés par les photons X de haute énergie ; 54es journées scientifiques de la SFPM, du 10 au 12 juin 2015.
7. A. Mamadou Saidou, M. Mikou, **A. Belahmar**, R. El Baydaoui, M. Bougteb, Analysis of dosimetric properties of Alanine/EPR system for low dose radiations used in radiotherapy; 3rd International Conference on Medical Physics and Biomedical Engineering, 07-08 November 2016; Barcelona, Spain.
8. M. Mikou, **A. Belahmar**, A. Mamadou Saidou, R. El Baydaoui; Study of performances of the EPR dosimetry systems with alanine, glucose and table sugar for radiotherapy applications, 27th International Conference on Nuclear Tracks and Radiation Measurements, Strasbourg, August 28th to September 1st, 2017.

Communications Nationales

1. **A. Belahmar**, M. Mikou, A. Mamadou Saidou, R El Baydaoui, M. Bougteb. « Dosimétrie Glucose/RPE : Etude de l'effet de stockage après irradiation », 3ème édition de journée doctorant, FST-Settat, 16/06/2015.
2. **A. Belahmar**, M. Mikou, A. Mamadou Saidou, R El Baydaoui, M. Bougteb. « Etude de l'effet du vieillissement du glucose en tant que dosimètre à l'aide de la technique RPE pour des applications en radiothérapie », 8ème rencontre nationale des jeunes chercheurs en physique, Casablanca, 21-22/12/2015.
3. **A. Belahmar**, M. Mikou, A. Mamadou Saidou, M. Bougteb. « Analysis of the dosimetric system Glucose/EPR irradiated by E-6 MeV for In vivo dosimetry applications in radiotherapy », 4ème édition de journée doctorant, FST-Settat, 20-21/04/2016.
4. **A. Belahmar**, M. Mikou, A. Mamadou Saidou, M. Bougteb. « EPR dosimeter material properties of glucose irradiated to E-6 and E-18 MeV for radiation therapy applications », Deuxième édition des Journées Nationales de la Recherche en Sciences de la Santé - JONARESS-2, ISSS-Settat, 07-08/12/2016.
5. **A. Belahmar**, M. Mikou, A. Mamadou Saidou, M. Bougteb. « Study of the radiation-induced radicals in glucose irradiated to X-photons and electrons », 5ème édition de journée doctorant, FST-Settat, 30/03/2017.
6. **A. Belahmar**, M. Mikou, A. Mamadou Saidou, M. Bougteb. « Spectral Deconvolution in the Analysis of Lithium Formate Monohydrate EPR Dosimeter », 6ème édition de journée doctorant, FST-Settat, 05/04/2018.
7. A. Mamadou Saidou, M. Mikou, **A. Belahmar**, R. El Baydaoui, M. Bougteb, Determination of dosimetric properties of alanine irradiated by 6 MeV electron beam, 4ème édition de la journée doctorant: 20-21/04/2016 - FST de Settat.
8. A. Mamadou Saidou, M. Mikou, **A. Belahmar**, R. El Baydaoui, M. Bougteb. Caractérisation par la technique RPE des propriétés dosimétriques de l'alanine pour des applications dans le domaine de la radiothérapie ; 3ème édition de la journée Doctorant – Faculté des Sciences et Techniques- Settat, 16 Juin 2015.

^b IUCT Oncopole, Département Ingénierie et Physique Médicale, F31000 Toulouse, France

* Corresponding author.

Introduction. In radiotherapy, some limits of clinical algorithms have been reported in low-density media. When patients are treated during Deep Inspiration Breath-Hold (DIBH), lung density can fall to 0.12 g cm^{-3} . Dose calculation with this density must be validated, in particular for Stereotactic (SBRT) treatment.

Purpose. We propose to evaluate the performance of Eclipse AAA algorithm (Varian) for SBRT lung treatment (including DIBH) with a Monte-Carlo model based on Geant4 (GATE). GATE, AAA, and measurements are compared for several phantoms including lung heterogeneity.

Materials and methods. A model of the Varian TrueBeam head was modelled using GATE. Validation was achieved by comparison with measurements in a homogeneous water tank for several static fields (3×3 to $20 \times 20 \text{ cm}^2$) and four beam modes. Subsequently, two phantoms containing layers of water-equivalent material and cork, corresponding to lung during DIBH and free-breathing (0.12 and 0.24 g cm^{-3}) were implemented. Percentage depth dose (PDD) measured by Gafchromic films were compared to AAA and GATE.

Results. GATE model showed a good agreement with experimental results in homogeneous and heterogeneous phantoms. In lung heterogeneity, differences were observed between AAA and measurements. These differences are higher for small fields and lower densities. As an example, for 3×3 field size inside a 0.12 g cm^{-3} heterogeneity, relative dose was 56.6%, 56.2%, and 67.5% for measurement, GATE, and AAA respectively.

Conclusions. In very low densities, AAA quickly showed its limits while GATE was validated. This will allow us to perform calculations for non measurable cases, for example patients treated by SBRT during DIBH.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.07.519>

EXPERIMENTAL CHARACTERIZATION OF THE NEUTRON SPECTRA GENERATED BY A HIGH-ENERGY CLINICAL LINAC USING NEUTRON ACTIVATION METAL DETECTORS

E. Vagena^{a,*}, K. Theodorou^b, S. Stoulos^a

^aLaboratory of Atomic and Nuclear Physics, School of Physics, Aristotle University, Thessaloniki, Greece

^bSchool of Medicine, University of Thessaly, Larisa, Greece

* Corresponding author.

Introduction. Electron linacs accelerate high-energy electron beams to impinge on high Z targets producing bremsstrahlung photons. Due to high operational energy of this type of linacs a significant number of neutrons are created by (γ, n) reactions.

Purpose. The main objective of this work is to report the results of an experimental characterization of the neutron spectra generated by a high-energy clinical LINAC. The photoneutron contamination of an ELEKTA is investigated in detail in its 15 MV photon mode.

Materials and methods. We developed a technique for neutron dosimetry based on neutron activation of different metal detectors. This system offers the possibility to measure neutrons over a wide energy range at intense and complex mixed n-g fields. To obtain the neutron spectrum from the activation technique, measurements must be unfolded. A method for unfolding the neutron energy spectra has been developed using the Minuit minimization.

Results. The unfolded procedure reproduced reasonably well the physical expectation of two peaks in the spectrum. Both peaks are located in the correct energy region; from 1e-8 to 1e-6 MeV the thermal component and from 0.05 to 1 MeV the fast. The fast part of the

spectrum gives two peaks at energies of 0.1 and 0.8 MeV. The thermal peak corresponds to the 15% of the total neutron fluence and the fast component covers ~70% of the neutron spectrum.

Conclusion. The unfolded procedure using the Minuit minimization reproduced reasonably well the physical expectation of two peaks in the spectrum.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.07.520>

EPR ANALYSIS OF DOSIMETRIC PROPERTIES OF VARIOUS ORGANIC MATERIALS FOR RADIOTHERAPY APPLICATIONS

A. Belahmar^{*}, M. Mikou, A. Mamadou Saidou, M. Bougteb

Laboratory: Analysis of Systems and Information Processing, Hassan 1st University, Faculty of Science and Technology; BP 577, 26000 Settat, Morocco

* Corresponding author.

Introduction. Electron Paramagnetic Resonance (EPR) spectroscopy is a sensitive, precise and nondestructive technique. It is used in this study to analyze alanine, sugar and glucose irradiated by electrons. These materials are available and nontoxic, their irradiation produces free radicals in which the concentration is relatively proportional to the absorbed dose. In this work, we analyze and compare the dosimetric properties of these materials with the aim of using them for in vivo dosimetry in radiotherapy.

Purpose. In this study we compare the dosimetric properties after electron irradiation of alanine, sugar and glucose, by considering their sensitivity to irradiation, the shape of obtained dosimetric curves and the stability of EPR spectra during storage period.

Materials and methods. Several samples of alanine, sugar and glucose are irradiated by 6 MeV electrons (Dose range: 0–20 Gy) provided by a linear accelerator “Clinac 2300DHX” used in radiotherapy care. After irradiation, EPR measurements on samples are undertaken using a “Magnetech – MS400” spectrometer. These measurements are processed using peak to peak and double integration methods.

Results. Suitable sensitivity to irradiation observed for the used materials (Threshold dose: alanine, 1 Gy; sugar, 1.5 Gy; glucose, 2 Gy),

- Good linearity of dosimetry curves in the dose range used.
- Weak fading of EPR signal during storage period after irradiation especially in the case of alanine and sugar.

Conclusion. In this preliminary study, the obtained results showed that alanine and sugar are very promising materials for their applications in in vivo dosimetry in radiotherapy.

Disclosure. Authors do not have any relationships with commercial entities to disclose.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.07.521>

MULTICHANNEL FILM DOSIMETRY VS 2D-ARRAY SEVEN29 FOR VMAT LUNG SBRT

J.F. Mata-Colodro^a, A. Serna^{a,*}, V. Puchades-Puchades^a, D. Ramos-Amores^a, J.A. Vera-Sanchez^b, M. Alcaraz-Banos^c

^aDepartment of Medical Physics, Santa Lucia University Hospital, Cartagena, Spain

^bDepartment of Medical Physics, Sant Joan de Reus University Hospital, Tarragona, Spain

^cDepartment of Radiology and Physical Medicine, Faculty of Medicine, University of Murcia, Spain

Introduction. Gadolinium nanoparticles (NP) could be used for tumors radiosensitization. Indeed, it has been demonstrated on simulations that when the X-ray beam hits densely packed NPs, the photoelectric effect increases, leading to the emission of additional electrons depositing their energy more locally [1]. The quantification of NP concentration is a crucial task for radiotherapy treatment as this will define the delivered dose. Image based quantification could be done, for example, on spectral photon counting CT (SPCCT) for Gd detection or single photon emission CT (SPECT) for detection of NPs coupled with In-[111] tracer.

This presentation is focused on Gd-NP quantification on phantoms with nanoSPECT/CT scanner. We compare these preliminary results to the SPCCT measurements and outline the pros and cons of each modality for quantification tasks. We will also show the very first preclinical images.

Methods. For the image quantification we use eight 500 μ l tubes filled with saline solution with different concentrations of Gd-nanoparticles coupled with In-[111]. We obtain radioactivity concentration distribution with nanoSPECT/CT (Bioscan Inc., Washington D.C., USA) images calibrated with a gamma counter. These quantification measurements are compared to results from SPCCT (Philips Healthcare, Haifa, Israel).

The first preclinical test is done on the same machines. We scan 5 animals with chondrosarcomas 1 h, 2 h and 24 h post injection.

Results. The preliminary results show that activities above 1 MBq could be observed on nanoSPECT/CT images and that the discrepancy between quantification activity measurements and gamma counter ground values is \sim 10–20%. Such a large disagreement could be due to several factors that has not yet been corrected: attenuation, scattering, collimator detector response, motion, dead time, kinetic of the activity distribution, partial volume effect (spill-in/spill-out) etc. We illustrate importance of the last one in the bias of quantified measurements.

Conclusions. The quantification of Gd nanoparticles is possible with SPECT and SPCCT imaging. The preliminary results obtained in phantoms show the linear correspondence between the concentration of nanoparticles in SPCCT images and activity concentration in SPECT images.

References

1. Kirkby C, Ghasroddashti E. Targeting mitochondria in cancer cells using gold nanoparticle-enhanced radiotherapy: a monte carlo study. *Med Phys* 2015;**42**(2):1119–28.. Moignier A et al. *Med Phys* 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.10.053>

Session 7 – Radiotherapy

29. Dosimetric response of ferrous gels in a low energy beam produced by a mini-accelerator

Y. Ben Ahmed ^a, J. Coulaud ^b, S. Ken ^c, L. Parent ^d

^a Département d'ingénierie et de physique médicale, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole, 1 Av. Irène Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France

^b SIMAD, Université Paul Sabatier (Toulouse, France), Université Paul Sabatier, 31400 Toulouse, France

^c Institut Claudius Regaud de lutte contre le cancer (ICR), Toulouse F-31059, France

^d Département d'ingénierie et de physique médicale, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse Cedex 9, France

Introduction. The INTRABEAM[®] system is a miniature accelerator producing low energy photons (50 keV maximum). The published dosimetric characterization of the INTRABEAM system for flat and surface applicators [1,2] was based on detectors (radiochromic films or ionization chambers) not allowing measuring the absorbed dose in the first millimeters of the irradiated medium, where the dose is actually prescribed. This study aims at measuring the dose deposit produced with INTRABEAM surface applicators in the first millimeters by determining gel sensitivity with Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Methods. The irradiations at different dose levels were performed with the INTRABEAM[®] Carl Zeiss Surgical system (Oberkochen, Germany). The gel used in this study is a new “sensitis” material which is described by Stien et al. [3] and V. Dedieu et al. [4]. Gel irradiation in tin containers was carried out for twelve dose levels between 2 Gy and 50 Gy at the gel surface with a 4 cm surface applicator. In order to compare gel sensitivity at low energy with high energy, gels in tins containers were irradiated by a 18 MV photon beam produced by a Varian Clinac 2100 CD. T2 weighted multi echo MRI sequences were performed with 16 echo times and TR = 2000 ms. The response in T2 was determined on Matlab (Version 7.11, MathWorks, Natick, MA, US).

Results. The T2 signal versus echo times can be fitted with a mono-exponential function with 95% of confidence. The calibration curve determined from experiments with tins at low energy is a linear function ($R^2 = 0.964$) with a sensitivity of $0.0422 \text{ s}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$. It is of the same order of magnitude as the gel sensitivity found from experiments at high energy ($0.0391 \text{ s}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$ with $R^2 = 0.924$). The calibration curve at low energy was used to obtain Isodose maps from images (Fig. 1). The PDD (Percent Depth Dose) determined in gel is similar to the one measured with an ionization chamber.

Conclusions. The dosimetric response of ferrous gels in a low energy beam produced by a mini-accelerator was determined with MRI measurements. It allowed measuring the dose distribution in particular in the first millimeters for an irradiation with the INTRABEAM[®] miniature accelerator equipped with a surface applicator. These results must be confirmed for the other diameters of surface applicators and for flat applicators as well.

References

1. Schneider et al. *J Appl Clin Med Phys* 2014.
2. Goubert M, et al. *Physica Medica* 2015.
3. Stien et al. *Physica Medica* 2015.
4. Dedieu et al. *Physica Medica* 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.10.054>

30. EPR spectroscopy investigations of some organic materials irradiated by electrons, in prospect of their use in radiotherapy

A. Belahmar ^a, M. Mikou ^a, A. Mamadou Saidou ^a, R. El Baydaoui ^b

^a Laboratory: Analysis of Systems and Information Processing, Hassan 1st University, Faculty of Science and Technology, BP 577, 26000 Settat, Morocco

^b Laboratory of Research in Health Sciences and Technologies, Hassan 1st University, Higher Institute of Health Sciences, Settat, Morocco

Introduction. Cancer is a serious disease, which in many cases is lethal. Different therapeutic methods are undertaken to combat this disease. In order to destroy cancerous tumours, therapy methods using ionizing radiation have been widely developed in recent years as a result to the great technological evolution of linear particle accelerators. The success of this therapeutic method depends essen-

tially on precise transfer energy to the tumour, while preventing the irradiation of healthy bordering tissues. Consequently, the need to use accurate and reliable dosimeters for the control and evaluation of doses attributed to patients. For this purpose, we use the Electron Paramagnetic Resonance “EPR” to study the dosimetric properties of alanine, glucose and table sugar irradiated by accelerated electrons, with a view to applying them as dosimeters in radiotherapy.

Methods. Various powder samples of alanine, glucose and sugar are irradiated to different doses [1–20 Gy] with electrons of energies 6 and 18 MeV provided by a linear accelerator “Clinac 2300DHX” used in radiotherapy care. EPR measurements were performed just after irradiation and regularly during a twelve-month storage period using the “Magnetech-MS400” spectrometer. All samples were analysed under the same conditions, using the same measurement parameters. The RPE measurements treated by the peak-to-peak and double-integration methods, allowed to establish the dosimetry curves and to analyse the storage effect on the three materials studied.

Results. The results showed:

- Complex EPR spectra are observed for irradiated alanine, glucose and sugar.
- An acceptable sensitivity is obtained. (Low measurable dose, alanine: 1 Gy; sugar: 1.5 Gy [1] and glucose: 2 Gy [2].)
- Good linearity of dosimetric curves in the used dose range.
- In the case of alanine and sugar, low effect of fading on EPR signal during the period of storage after irradiation, also, the shape of the EPR spectra measured on these two materials remains relatively constant.

Conclusions. The results showed that alanine and sugar are very promising materials for their applications in in vivo dosimetry in radiotherapy.

References

1. Mikou M, Ghosne N, El Baydaoui R, Zirari Z, Kuntz F. Performance characteristics of the EPR dosimetry system with table sugar in radiotherapy applications. *Appl Radiat Isotop* 2015;99:1–4.
2. Mikou M, El Baydaoui R, Zirari Z, Bougteb M. Analysis by electron paramagnetic resonance of dosimetric properties of glucose irradiated by X-rays 18 MV produced by a linear accelerator “CLINAC2300DHX”. *Phys Chem News* 2014;72:27–33.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.10.055>

31. Impact of Pinnacle model calculation on the dynamic arc-therapy dose delivered by a linac, and the need to cross-check control tools

G. Rucka^a, S. Valdenaire^b, P. Budillon^a, J.C. Mouttet^a, N. Asquier^a

^a Croix-Rouge Française, Toulon, France

^b Institut Paoli Calmette, Marseille, France

Introduction. Volumetric modulated arc-therapy (VMAT) is a fast treatment technique allowing the delivery of good quality radiotherapy. TPS are used for treatment planning and need to perform precise calculations. It is thus important to affine and validate the models created before starting treatments. Our study demonstrates the need to do quality assurance adapted to the model. It is necessary to cross-check the measurements from at least two detectors before proceeding to pretreatment controls.

Methods. Photon beams of 6MV, delivered by an Elekta Synergy linac equipped with an Agility multi-leaf collimator, were modeled in Pinnacle TPS V9.8. Two models were created and compared: M1 and M2. M1 focuses on border and out-of-field parameters while

M2 focuses on output factors agreement between models and measurements. Both models were evaluated using several tests found in the literature used as quality assurance. On the other hand, 20 treatment cases were controlled with the ArcCHECK device, the PTW TM31010 ionization chamber as well as EBT3 gafchromic films.

Results. M1 exhibits good agreement with measurements when performing tests from the literature, while M2 performs poorly in the “strip pattern” test. However, M1 calculation/measurement ratio goes up to 4.0% when comparing the dose in atypical fields, while M2 ratio stays below 1.3%. ArcCHECK gamma-test pass rates are similar between both models with 98.2% and 97.6% for M1 and M2, respectively (3%, 3 mm, local). Single point calculations differences with ionization chamber measurements are 2.5% and 1.0% in average, and reach a maximum of 3.6% and 2.0% for the M1 and M2 models, respectively. Gafchromic films analysis confirm the significant differences found with the ionization chamber for the M1 model and exhibit much better agreement for the M2 model.

Conclusions. The results demonstrate the importance to cross-check control tools. The significant gaps found with the M1 model were neither detected with quality assurance tests, neither with ArcCHECK measurements. It was necessary to implement home-made ionization chamber and gafchromic films test. This defect is preponderant with respect to the dose delivered on the target volume but is not prevalent in the zones of low doses where the diodes of the ArcCHECK are located.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.10.056>

32. Comparative study of planimetry for patients with 3 brain metastases treated with Cyberknife: Treatment of 3 lesions separately versus 3 simultaneous lesions

M. Durand, M. Ayadi, C. Malet

Léon Bérard Cancer Center, University of Lyon, F-69373 Lyon, France

Introduction. The aim of this study is to compare the irradiation of three brain lesions treated as consecutive and mono-fractionated to the Cyberknife with simultaneous treatment including the 3 lesions.

Methods. We study in this work 12 patients with 3 brain lesions who each have been processed at the dose of 20 Gy in 1 fraction. These small tumors (mean 8 cc: min 0.4 cc, max 3.5 cc) were distant from each other. We realized after the fact a planimetry including the three lesions for a simultaneous treatment. To do this, we create a PTV Global volume on which we apply our dose constraints. We then compare the coverage, dosimetric indices (conformity index, homogeneity index, gradient), the processing time and doses to the brain. This study will allow us on the one hand, to assess the feasibility of the treatment, and on the other hand to propose the planimetry to the doctor according to the patient’s case.

To improve and secure our study, each patient received a double dosimetry performed by two different operators through the Multiplan planning console, which is dedicated to the Cyberknife.

Results. The duration of the sessions for the 3 lesions treated simultaneously is acceptable for the patient with values between 45 min and 63 min (mean 55 min), which corresponds to an average increase of 71% (7–127%). This processing time is still acceptable and the simultaneous treatment is time saving for the machine since we have a discrepancy between these two treatment schemes, with an average gain of 83% (59–147%). We evaluated doses received by the healthy brain in the two schemes: V12 Gy, V10 Gy, V8 Gy, V5 Gy.

Conclusions. In the context of the increase of small brain metastases treatment, the current trend is clearly towards hypofractionated treatment of the multi-localizations compared to the treatment of the whole of the brain. The comparison of the two



EPR study of dosimetric properties of glucose irradiated by X-photons and electrons: Analyse of storage effect on produced free radicals

A. Belahmar^{a,*}, M. Mikou^a, A. Mamadou Saidou^a, R. El Baydaoui^b, M. Bougteb^a

^a Laboratory: Analysis of Systems and Information Processing, Faculty of Science and Technology, University Hassan I, B.P. 577, 26000 Settat, Morocco

^b Laboratory of Technology and Medical Science, Unity of Biomedical Instrumentation and Medical Physics, Higher Institute of Health Sciences, University Hassan I, B.P. 555, 26000 Settat, Morocco

ARTICLE INFO

Keywords:

Glucose
Electron Paramagnetic Resonance
Radicals
Dosimetry

ABSTRACT

Electron Paramagnetic Resonance “EPR” measurements were undertaken on powder glucose irradiated by X photons and electrons in order to study its dosimetric properties and evaluate its spectral behaviour in the field of radiotherapy. Dose-response evolution and the impact of storage on irradiated samples were analysed using peak to peak amplitude and double integration method. The obtained measurable threshold dose is 2 Gy. The dependence of the EPR signal as function of the absorbed dose was found to be linear in the dose range 0 – 20 Gy for all used energies. An effect of the type of radiation on the sensitivity is observed, glucose seems to be slightly more sensitive to X photons irradiation than to electrons. The investigations of shape and intensity of EPR signals during storage period of twelve months revealed a consequent radical activity, probably due to two major free radicals produced by irradiation. The signal height of one of the EPR components increases significantly during the first two months after irradiation, and then stabilizes.

1. Introduction

Electron Paramagnetic Resonance spectrometry of several materials, in which stable free-radicals are created, has become a useful technique for dosimetry purposes over a vast dose range (McLaughlin and Desrosiers, 1995; Schauer et al., 2006). It provides absorbed dose measurements through the detection and evaluation of the free radicals in the sample under consideration (Regulla, 2000). This technique may detect unpaired electrons of free radicals and it can be considered fast, precise, applicable at large interval dose (few Gy - several kGy) and compared with other dosimetric methods such as thermo-luminescence and optical stimulated luminescence (Costa et al., 2010; Vestad et al., 2004; Jursinic, 2007) it is a non-destructive method that allows to re-read the dosimeter if necessary. Thus, elaborated EPR studies of irradiated organic substances such as amino acid derivatives (Osmanoglu and Sütücü, 2017), alanine (Khoury et al., 2015; Marrale et al., 2016) and table sugar (Ghosne et al., 2011; Mikou et al., 2015), or inorganic ones such as formates, phenol, sulfanic acid and strontium sulphate (Aboezez et al., 2015; Bartolotta et al., 2001; Maghraby and Tarek, 2006; Marrale et al., 2014; Nor et al., 2016; Rushdi et al., 2015; Waldeland et al., 2011) have revealed that EPR technique coupled with these materials can provide reliable dosimeters in radiotherapy and in radio-sterilization fields.

Glucose is another organic material, available, non-toxic and it is interesting to study its dosimetric properties. The previous works conducted on this irradiated material showed that probably two free radicals are produced at low temperature (Pauwels et al., 2006). Glucose exhibit linear EPR response in a large dose range (Mikou et al., 2014) and it is affected by storage time after irradiation (Hervé et al., 2006; Piroonpan et al., 2017; Yordanov and Georgieva, 2004). It should be noted that previous studies have not sufficiently analysed the effect of the nature of the irradiating particle on the dosimetry curves sensitivity. Similarly, the spectral evolution of glucose as a function of the storage time after irradiation has not been accurately treated.

The aim of this work is to analyse and compare the dosimetric properties of glucose irradiated by high energy X photons (6 and 18 MV) and accelerated electrons (6 and 18 MeV), using EPR spectroscopy measurements. Thus, the measurable threshold dose was determined and the variation of EPR signal intensity according to the absorbed dose up to 20 Gy for each new energy has been evaluated. For dosimetric considerations, it is essential to analyse the stability of the EPR signal during the storage period after irradiation. Given the complexity of the signal measured on irradiated glucose, a careful exploration of the storage effect after irradiation is performed on this material. This study was undertaken by regularly examining the spectral evolution of the EPR signal during twelve months of storage period.

* Corresponding author.

E-mail address: a.belahmar@uhp.ac.ma (A. Belahmar).

All these measurements have been processed by evaluating the peak-to-peak amplitudes of two main observed lines, and also by calculating the area under EPR absorption spectrum using the double integral method.

2. Materials and methods

2.1. Sample irradiation

Glucose from origin Rectapur-Prolabo France was irradiated by X-rays photons (X-6 and X-18) and electrons (E-6 and E-18) delivered by a linear accelerator Clinac 2300DHX (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, USA) used for radiotherapy at oncology hospital of Fez-Morocco. Several samples of 500 mg were irradiated to doses in the interval dose of 1–20 Gy. Irradiations were performed into a PMMA phantom at depth 1.4 cm for X-6, 3.3 cm for X-18, 1.2 cm for E-6 and 3 cm for E-18 corresponding to the maximal deposited dose for used energy. The irradiation field was $10 \times 10 \text{ cm}^2$, and the distance from irradiation source to phantom surface is 100 cm.

2.2. EPR measurements

EPR measurements and evaluation of free radicals produced by irradiation were undertaken using a Magnettech-MS400 (Berlin, Germany) spectrometer, operating in X band. $200 \pm 1 \text{ mg}$ of irradiated glucose was filled in quartz tubes with an inner diameter of 4 mm. EPR spectra were recorded using a microwave power of 1 mW, modulation amplitude of applied magnetic field of 0.5 mT, time constant of 0.1 ms, gain of 200 with a resolution of 4096 points. The temperature was fixed at about $23 \text{ }^\circ\text{C}$ in the outside of the spectrometer. These recording were optimised to acquire a good signal-to-noise ratio while avoiding saturation and distortion of the spectrum form (Mikou et al., 2014). For regular calibration of the EPR spectrometer, a calibration sample of 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl DPPH (EPR resonant signal: microwave frequency of 9.43 GHz, g-factor = 2.0036) was daily used to check the stability of the magnetic field and the resonance frequency. This sample is also used to correct the intensity fluctuations of EPR measurements.

Using the optimal dosimetric parameters, we analysed the dose response of glucose samples after irradiation by X photons and electrons. EPR measurements were carried out several times (24 h, one month, three months and six months) after irradiation. For every irradiation dose, four samples were analysed to check the statistical reproducibility and to evaluate the measurement dispersion. The EPR measurements were treated by peak-to-peak and double-integration methods.

For the study of the stability of glucose irradiated by photons and electrons. Four lots of samples have been considered, two lots were irradiated by photons (X-6 and X-18) with doses 2, 6, 10, 15 and 20 Gy, while the other ones were irradiated by electrons (E-6 and E-18) with doses 3.5, 6, 10, 15 and 20 Gy. These twenty samples were stored in closed tubes at room temperature and protected from light and moisture. EPR measurements were started one day after irradiation and analysed at different times during a period of twelve months.

3. Results and discussion

3.1. EPR spectrum of glucose

As known, the primary spectrum obtained by EPR measurements is the first derivative of the absorption spectrum. The amplitude of this spectrum could be assessed by measuring the peak-to-peak height (HPP) as shown in Fig. 1; or carrying out its double integration to evaluate the area under the absorption spectrum. This second method takes into account the contribution of all radiation-induced species in glucose (Fig. 2).

Fig. 1 shows the EPR spectra of glucose measured one day after irradiation by 6 MV X photons (Dose: 1–6 Gy). The background signal measured on non-irradiated sample was subtracted from spectra

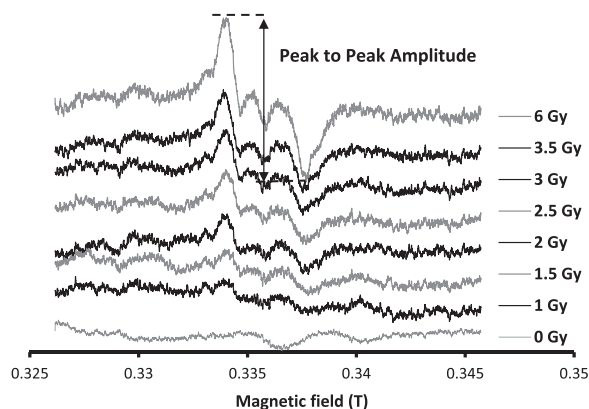


Fig. 1. EPR spectra of glucose irradiated to 6 MV X-ray, recorded with modulation amplitude of 0.5 mT and microwave power of 1 mW.

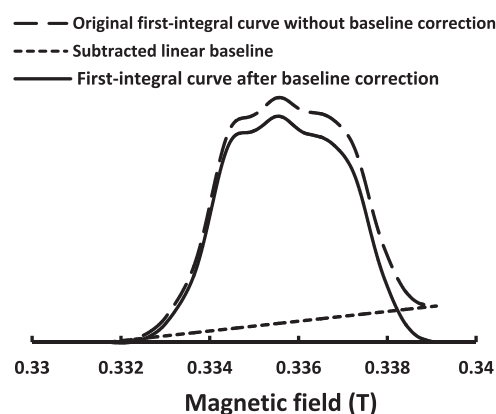


Fig. 2. First-integral curve of a 20 Gy EPR spectrum of glucose before and after baseline correction.

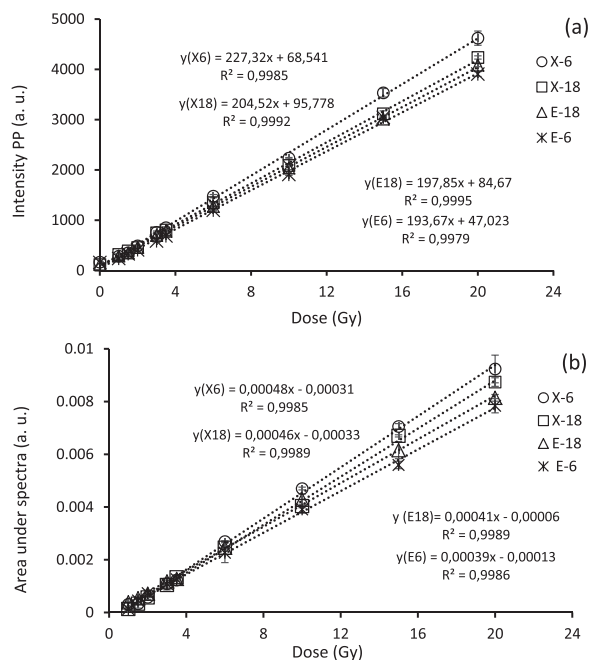


Fig. 3. EPR response of glucose versus absorbed dose measured at the same interval time after irradiation by X-photons and electrons using peak to peak method [a] and double integration method [b].

Table 1

The relative standard uncertainties calculated for glucose samples irradiated by X6 MV obtained 24 h after irradiation using peak-to-peak and double integral methods.

Glucose X-6 MV						
Dose (Gy)	Peak-to-peak amplitude			Double integral		
	Mean (a. u.)	Std. Deviation (a. u.)	Error (%)	Mean (a. u.)	Std. Deviation (a. u.)	Error (%)
0	178,68	14,26	4,60	–	–	–
1	343,33	5,30	1,54	7,77E– 04	2,72E– 05	3,5
1,5	420,76	5,21	1,23	11,12E– 04	3,02E– 05	2,72
2	549,62	14,39	2,61	12,53E– 04	6,11E– 05	4,88
3	739,26	26,63	3,60	15,85E– 04	2,43E– 05	1,54
3,5	927,58	16,25	3,48	18,27E– 04	5,24E– 05	2,87
6	1475,31	32,08	2,23	30,37E– 04	13,25E– 05	4,36
10	2502,48	13,65	0,54	50,60E– 04	7,57E– 05	1,50
15	3596,14	84,55	2,35	71,92E– 04	21,78E– 05	3,03
20	4960,81	41,51	0,83	98,13E– 04	17,89E– 05	1,82

Table 2

The relative standard uncertainties calculated for glucose samples irradiated by E6 MeV obtained 24 h after irradiation using peak-to-peak and double integral methods.

Glucose E-6 MeV						
Dose (Gy)	Peak-to-peak amplitude			Double integral		
	Mean (a. u.)	Std. Deviation (a. u.)	Error (%)	Mean (a. u.)	Std. Deviation (a. u.)	Error (%)
0	74,93	10,68	13,83	–	–	–
1	142,59	10,09	6,87	3,88E– 04	3,78E– 05	9,74
1,5	233,77	10,98	4,55	5,40E– 04	3,59E– 05	6,65
2	308,46	2,44	0,77	9,15E– 04	8,22E– 05	8,98
3	501,24	22,09	4,27	11,77E– 04	7,07E– 05	6,01
3,5	597,27	16,54	2,68	12,75E– 04	7,26E– 05	5,69
6	1129,08	36,51	3,13	24,57E– 04	5,02E– 05	2,04
10	1979,44	56,49	2,76	42,76E– 04	6,79E– 05	1,59
15	3018,64	61,81	1,98	61,57E– 04	4,11E– 05	0,66
20	3928,5	51,48	1,27	80,41E– 04	16,36E– 05	2,03

measured on the irradiated samples. Peak-to-peak height HPP showed that the intensity of EPR signals increases significantly with the increase of absorbed dose. The EPR signal measured on 2 Gy irradiated sample appears suitably resolved from noise and its shape is comparable to the spectra obtained on high dose irradiated samples. From this dose the uncertainty is less than 5% and it can be considered as the threshold measurable dose for this material. The spectrum shape obtained in this study was quite similar to that reported by other authors (Guzik and Stachowicz, 2006; Piroonpan et al., 2017).

3.2. Dose response curves

Fig. 3 shows the dose response of glucose under irradiation plotted as function of the absorbed dose in the range 0 – 20 Gy (Peak to peak results: Fig. 3-a, and double integration results: Fig. 3-b) measured at the same interval time after each irradiation. The corresponding data are presented in Table 1 and Table 2. The signal amplitude was adjusted by considering the results of the measurements made on the calibration sample. The results show a good linearity of the obtained curves and the correlation factor exceeds 99%. From a dose of 2 Gy, the estimated error is less than 5%. Also, glucose appears to be more sensitive to X photons than to electrons irradiations, it might be explained by the fact that photons are made to penetrate deeper compared to electrons.

3.3. Analysis of the storage effect

3.3.1. Spectral evolution

Fig. 4 shows time evolution of EPR spectrum measured on a 20 Gy X-6 MV sample during the storage period. At least two major

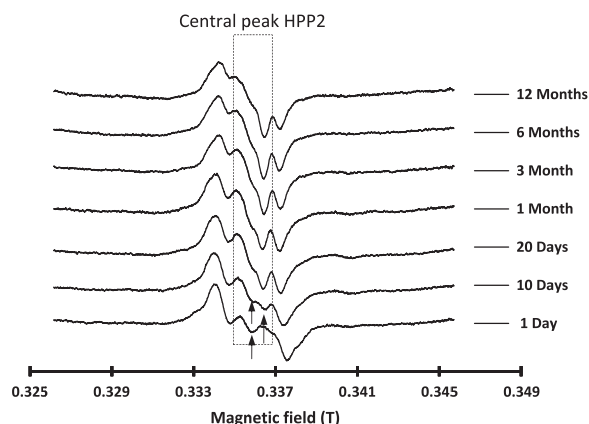


Fig. 4. Temporal evolution of a 20 Gy EPR spectra during 12 months of storage.

contributions are observed. The amplitude of HPP-Peak 1 (Higher peak) seems to be stable, while HPP-Peak 2 (Central peak) increases versus the storage time. In order to evaluate the time dependence of each contribution separately, we present in Fig. 5 the HPP of their evolution versus time. The results show that the HPP of peak 1 is relatively stable versus time with some fluctuations related to uncertainties, the weak fading is observed after one year. In the case of HPP-peak 2, it starts at low values of the intensity and then increases quickly in the time range of 1–60 days elapsed from irradiation, thereafter the HPP remains relatively stable. This result is probably due to the chemical reactivity of the irradiated glucose which favours the production of at least one free

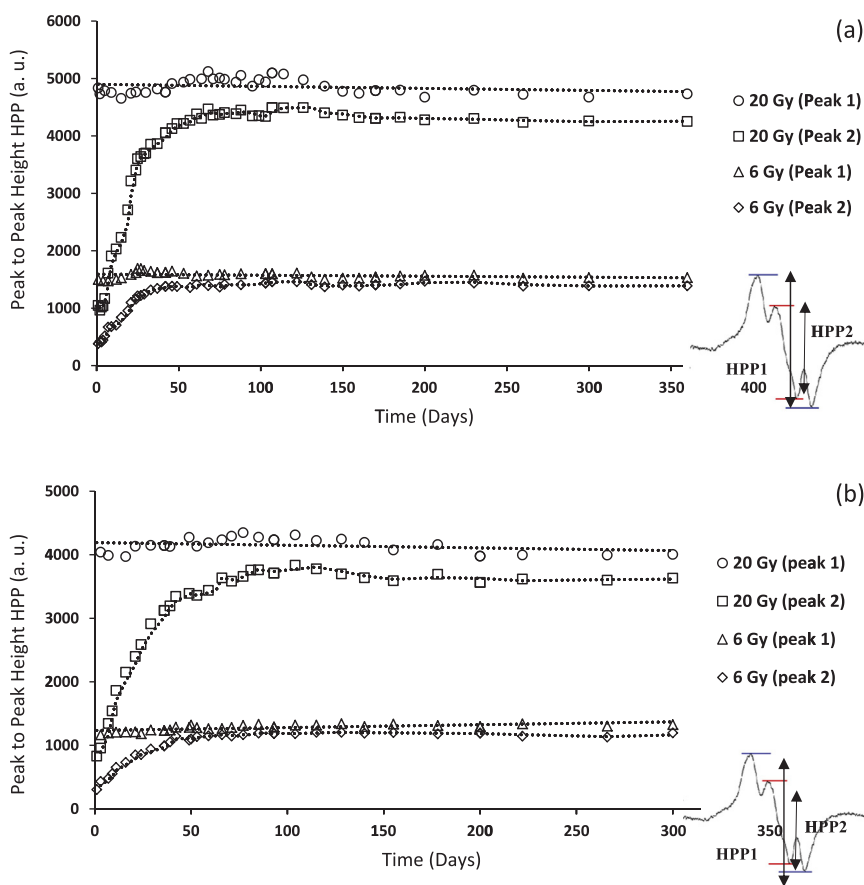


Fig. 5. Evolution of the intensity PP of the two peaks (HPP-R1 and HPP-R2) in function of time for 6 and 20 Gy EPR spectra of glucose irradiated by photons X-6 MV [a] and to electrons E-6 MeV [b].

Table 3

The line width ΔH of peak 1 and peak 2 measured from the positions of the two peaks as a function of time.

ΔH (mT)	Time (Days)										
	1	3	5	9	12	20	30	44	60	156	350
Peak 1	3.6	3.58	3.57	3.48	3.36	3.23	3.11	3.08	3.04	3.02	2.99
Peak 2	0.64	0.66	0.65	1.23	1.26	1.26	1.3	1.31	1.34	1.35	1.34

radical associated to the central peak observed at the center of the EPR spectrum.

During the first two months of post-irradiation, the magnetic field positions of the tops and bottoms of peaks 1 and 2 exhibit a relative displacement, particularly for the peak 2 (Table 3). The obtained result could be explained by the fact that just after the irradiation, at least two contributions are strongly convoluted, thereafter the radical activity reinforces the increase of the intensity of the peak 2, which becomes more and more separated from peak 1. After a period of about two months, the radical activity stabilizes and the positions of the peaks remain invariant (Table 3). The different behaviours of these contributions during the storage period confirm that they are associated to at least two free radicals produced by the irradiation.

3.3.2. Dosimetry curves variations during storage period

Fig. 6 presents a comparison of the dose–response curves obtained one day and six months after irradiation by X-6 MV and E-6 MeV using peak to peak method (based only on the contribution HPP1) and double integration technique. The results indicate that, six months after irradiation, the amplitude signal decreased by 13% and 9% in the case of X6 and E6 respectively using peak to peak method, however, with

double integration method it did not exceed 7% for both energies. The curves remain perfectly linear for all measurements.

We can confirm from the results that peak-to-peak method is less appropriate when calculations are made on the global spectrum of glucose. It is obligatory to use only HPP-R1 as the amplitude PP total measured for the analysis of dosimetric properties of glucose for more precision and accuracy.

The double integration method seems more appropriate than peak to peak method when it comes to analyse the spectra obtained during the storage period (Fig. 6). For a precise application of this method, it is necessary to perform a baseline correction (Mikou et al., 2015; Olsson et al., 1999) with high precision. Given the time dependence of the irradiated glucose spectrum, it is required to establish the dosimetry curves of irradiated glucose to be analysed at the same period after irradiation.

4. Conclusions and prospect

The obtained results indicate that glucose is able to provide dose measurements starting from 2 Gy. The response of this material gives good linearity in the dose range 2–20 Gy. An effect of the nature of the

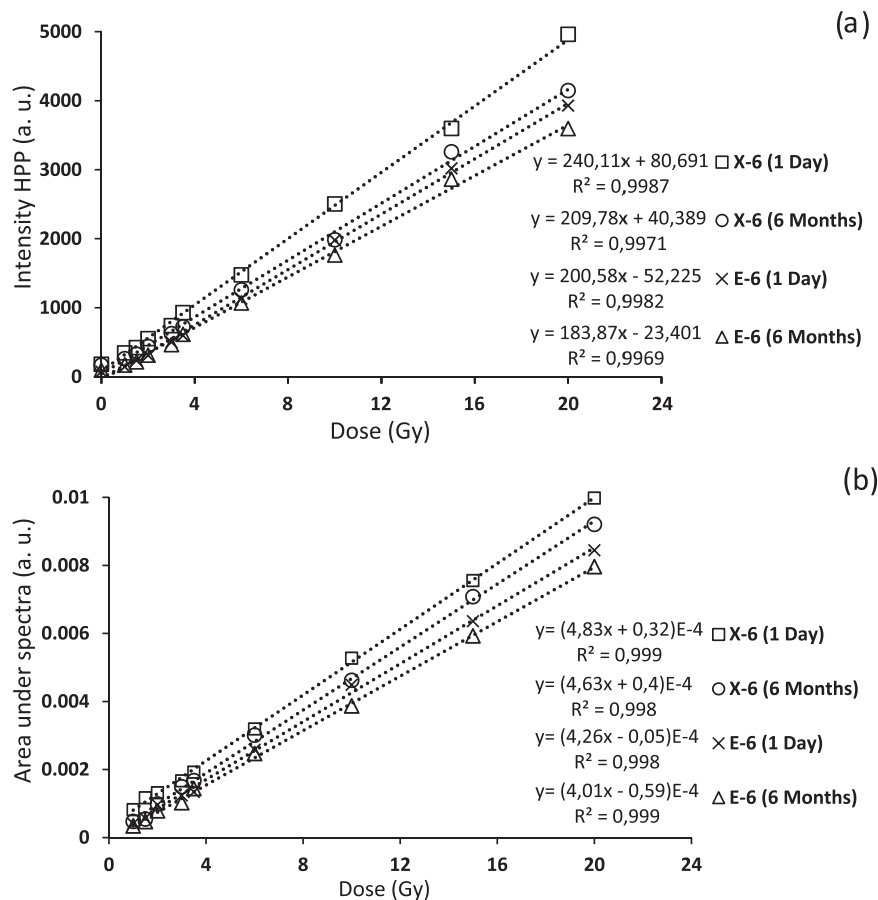


Fig. 6. EPR response of glucose as function of dose measured 1 day and 6 months after irradiation by X-6 and E-6 using peak to peak method based only on the contribution HPP-R1 [a] and double integration method [b].

irradiating particles and energy is observed, the glucose seems to be more sensitive to X photons irradiation than to electrons. This result suggests the establishment of a dosimetry curve for each used particle. The EPR measurements undertaken during the storage period after irradiation showed a significant radical reactivity undoubtedly due to at least two free radicals produced by irradiation. The concentration of one of these free radicals appears to increase during the first two months after irradiation and then stabilizes. This increase is probably accompanied by the decrease of the concentration of another free radical, based on the fact that a weak fading of the global EPR signal is observed under the effect of the storage period using double integration method.

A deep analysis of the observed fading effect by considering the impact of moisture, light and temperature during storage period may contribute to reduce this effect. It would be interesting to perform deconvolution calculations on the EPR spectrum of irradiated glucose, in order to identify the contributions associated with this spectrum and to analyse separately their evolution as a function of the irradiation dose and the storage time.

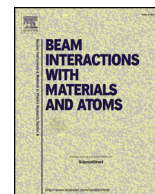
Acknowledgements

We wish to thank the “Centre National pour la Recherche Scientifique et Technique” CNRST, Rabat-Morocco for the financial support. We also wish to thank the centre of oncology CHU of Fez-Morocco for letting us using their accelerator Clinac 2300DHX to irradiate the samples of glucose.

References

- Aboelezz, E., Hassan, G.M., Sharaf, M.A., El-Khodary, A., 2015. EPR dosimetric properties of nano-barium sulfate. *Radiat. Phys. Chem.* 106, 385–393.
- Bartolotta, A., D'Oca, M.C., Brai, M., Caputo, V., De Caro, V., Giannola, L.I., 2001. Response characterization of ammonium tartrate solid state pellets for ESR dosimetry with radiotherapeutic photon and electron beams. *Phys. Med. Biol.* 46 (2), 461–471.
- Costa, A.M., Barbi, G.L., Bertucci, E.C., Ferreira, H., Sansavino, S.Z., Colenci, B., Caldas, L.V.E., 2010. In vivo dosimetry with thermoluminescent dosimeters in external photon beam radiotherapy. *Appl. Radiat. Isot.* 68 (4–5), 760–762.
- Ghosne, N., Mikou, M., Fahli, A., Moussetat, M., Bougteb, M., Aboufatah, M., Kuntz, F., 2011. Study by electron paramagnetic resonance of dosimetric properties of sugar irradiated by photon X 18 MV beam issued by linear accelerator clin- AC2100C. *Phys. Chem. News* 62, 19–25.
- Guzik, G.P., Stachowicz, W., 2006. Long-lived radicals in irradiated glucose studied as a function of storage time and elevated temperature. *Radiat. Chem. Phys. Radiat. Technol.* 57–60.
- Hervé, M.L., Tromprier, F., Tikunov, D.D., Amouroux, V., Clairand, I., 2006. Study of materials for mixed field dosimetry by EPR spectroscopy. *Radiat. Prot. Dosim.* 120 (1–4), 205–209.
- Jursinic, P.A., 2007. Characterization of optically stimulated luminescent dosimeters, OSLDs, for clinical dosimetric measurements. *Med. Phys.* 34, 4594–4604.
- Khouri, H.J., da Silva, E.J., Mehta, K., de Barros, V.S., Asfora, V.K., Guzzo, P.L., Parker, A.G., 2015. Alanine-EPR as a transfer standard dosimetry system for low energy X radiation. *Radiat. Phys. Chem.* 116, 147–150.
- Maghraby, A., Tarek, E., 2006. A new EPR dosimeter based on sulfanilic acid. *Radiat. Meas.* 41 (2), 170–176.
- Marralle, M., Longo, A., Panzeca, S., Gallo, S., Principato, F., Tomarchio, E., Parlato, A., Buttafava, A., Dondi, D., Zeffiro, A., 2014. ESR response of phenol compounds for dosimetry of gamma photon beams. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B: Beam Interact. Mater. At.* 339, 15–19.
- Marralle, M., Carlino, A., Gallo, S., Longo, A., Panzeca, S., Bolsi, A., Hrbacek, J., Lomax, T., 2016. EPR/alanine dosimetry for two therapeutic proton beams. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B: Beam Interact. Mater. At.* 368, 96–102.
- McLaughlin, W.L., Desrosiers, M.F., 1995. Dosimetry systems for radiation processing. *Radiat. Phys. Chem.* 46 (4–6 II), 1163–1174.
- Mikou, M., Baydaoui, R. El, Zirari, Z., & Bougteb, M., 2014. Analysis by electron

- paramagnetic resonance of dosimetric properties of glucose irradiated by X-rays 18MV produced by a linear accelerator "CLINAC2300DHX" 72(April), 27–33.
- Mikou, M., Ghosne, N., El Baydaoui, R., Zirari, Z., Kuntz, F., 2015. Performance characteristics of the EPR dosimetry system with table sugar in radiotherapy applications. *Appl. Radiat. Isot.* 99, 1–4.
- Nor, N.M., Hashim, S., Ramli, A.T., Saion, E., Kadni, T., 2016. EPR dosimeter material properties of potassium tartrate hemihydrate. *Radiat. Meas.* 87, 8–12.
- Olsson, S. K., Bagherian, S., Lund, E., Alm, G., Lund, A., 1999. Ammonium tartrate as an ESR dosimeter material, 50, 955–965.
- Osmanoglu, E.Y., Sütçü, K., 2017. EPR studies of the free radicals generated in gamma irradiated amino acid derivatives. *J. Mol. Struct.* 1145, 240–243.
- Pauwels, E., Speybroeck, V. Van, Waroquier, M., 2006. Radiation-induced radicals in α -D-glucose: comparing DFT cluster calculations with magnetic resonance experiments. *Spectrochim. Acta-Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 63 (4), 795–801.
- Piroonpan, T., Katemake, P., Panritdam, E., Pasanphan, W., 2017. Alternative chitosan-based EPR dosimeter applicable for a relatively wide range of gamma radiation doses. *Radiat. Phys. Chem.* 141, 57–65.
- Regulla, D., 2000. From dating to biophysics – 20 years of progress in applied ESR spectroscopy. *Appl. Radiat. Isot.: Incl. Data Instrum. Methods Use Agric. Ind. Med.* 52 (5), 1023–1030.
- Rushdi, M.A.H., Abdel-Fattah, A.A., Sherif, M.M., Soliman, Y.S., Mansour, A., 2015. Strontium sulfate as an EPR dosimeter for radiation technology application. *Radiat. Phys. Chem.* 106, 130–135.
- Schauer, D.A., Iwasaki, A., Romanyukha, A.A., Swartz, H.M., Onori, S., 2006. Electron paramagnetic resonance (EPR) in medical dosimetry. *Radiat. Meas.* 41, 117–123.
- Vestad, T.A., Malinen, E., Olsen, D.R., Hole, E.O., 2004. Electron paramagnetic resonance (EPR) dosimetry using lithium formate in radiotherapy: comparison with thermoluminescence (TL) dosimetry using lithium fluoride rods. *Phys. Med. Biol.* 20, 4701–4715.
- Yordanov, N.D., Georgieva, E., 2004. EPR and UV spectral study of gamma-irradiated white and burned sugar, fructose and glucose. *Spectrochim. Acta - Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 60 (6), 1307–1314.
- Waldeland, E., Helt-Hansen, J., Malinen, E., 2011. Characterization of lithium formate EPR dosimeters for high dose applications - Comparison with alanine. *Radiat. Meas.* 46 (2), 213–218.



Analysis by EPR measurements and spectral deconvolution of the dosimetric properties of lithium formate monohydrate

Ayoub Belahmar^{a,*}, Mohammed Mikou^a, Mohammed El Ghalmi^{a,b}

^a Laboratory: Analysis of Systems and Information Processing, Faculty of Science and Technology, University Hassan I, B.P. 577, 26000 Settat, Morocco

^b Al Kindy Oncology Center, 2/4 Rue Abou Youssef El Kindy, angle Bd Ibn sina, Casablanca, Morocco

ARTICLE INFO

Keywords:

Deconvolution
Dosimetry
Electron paramagnetic resonance
Electrons
Lithium formate monohydrate
X-ray

ABSTRACT

In this study we analyze the Electron Paramagnetic Resonance “EPR” response of lithium formate monohydrate “LFM” irradiated by photons and electrons using a linear accelerator. EPR measurements were performed one day after irradiation and regularly during six months of storage. Both dosimetric curves using peak to peak technique and double integration method showed linear behavior. The time dependence indicates good stability of free radicals produced on this material. The determined measurable threshold dose is 0.55 Gy. For used energies, LFM dosimeters are more sensitive to X-ray irradiation than to electrons. The deconvolution of the EPR signal of irradiated LFM using Levenberg-Marquardt (M-L) algorithm shows that this spectrum is constituting of three gaussian contributions. Each contribution has a linear evolution according to the irradiation dose, as well as an acceptable degree of stability during the storage period, approving the stability of all free radicals produced in LFM. All these characteristics confirm that LFM might be a promising dosimeter to be used in the ‘clinical’ dose range in radiotherapy.

1. Introduction

Electron paramagnetic resonance is a helpful technique for dosimetric purposes, it allows obtaining information on the irradiated material by measuring the concentration of free radicals produced by ionizing radiations [1]. This advanced technique is precise and sensitive. The non-destructive readout and the possibility to perform cumulative dosimetry are the most attractive properties of this technique [2–5].

Main features of a material to be a suitable dosimeter are the linearity and the sensitivity of its response to irradiation dose, its lower limit of detection and its stability over a long-time period after irradiation [6]. Several materials have been investigated, among them, alanine [7–9], table sugar [10–12], formates and dithionates [13–17].

Lithium formate monohydrate (LFM) is another promising material consists of a single broad line and its radical formation under irradiation was well studied by EPR spectroscopy. This material respond linearly to absorbed dose [16,18,19] and exhibit low fading effect under optimal atmospheric conditions during storage period after irradiation [18,20]. Among the radicals constituting the spectrum of LFM, $\cdot\text{CO}_2^-$ radical was observed as the dominant species of this substance [19,21,22].

The aim of this work is to enlarge the study by EPR of LFM spectrum

irradiated by 6 and 18 MV X-rays photons and by 6 and 18 MeV electrons. For this purpose, in the first part, we analyzed the dosimetric properties of the entire EPR spectrum according to the delivered dose (0–20 Gy) in order to check the linearity of dosimetry curves and to determine the measurable threshold dose. The energy dependence of this material is also evaluated and the fading effect is inspected during a storage period of six months after irradiation.

The main part of this work is conducted on a deconvolution study of LFM spectrum in order to identify the contributions constituting this spectrum and to analyze the behavior of each contribution according to the attributed dose and to the storage time after irradiation. For this purpose, Levenberg-Marquardt algorithm is utilized on the integral absorption spectrum (obtained after integrating the experimental EPR spectrum while considering a baseline correction [11]) of LFM using different adjustment functions (Gaussian, Lorentzian and Voigtian) with varying their number of lines [23–25]. The choice of the number of contributions and their representative function is based on three criteria, a better fit between the integral absorption spectrum with the spectrum obtained by summing the different contributions, the different contributions must present a homogeneous evolution as a function of the irradiation dose and finally they must provide a homogeneous behavior as a function of the storage time after irradiation. Both peak to peak amplitude of the EPR measured spectrum and the

* Corresponding author.

E-mail address: a.belahmar@uhp.ac.ma (A. Belahmar).

Table 1
Spectrometer settings used for EPR measurements.

Parameter	Optimal value
Room temperature	23 ± 1 °C
Cavity temperature	30 ± 1 °C
Microwave power	1 mW
Modulation amplitude	0.5 mT
Sweep time	60 s
Spectrum resolution	4096 points
Time constant	0.1 ms
Number of scans	1–20 times

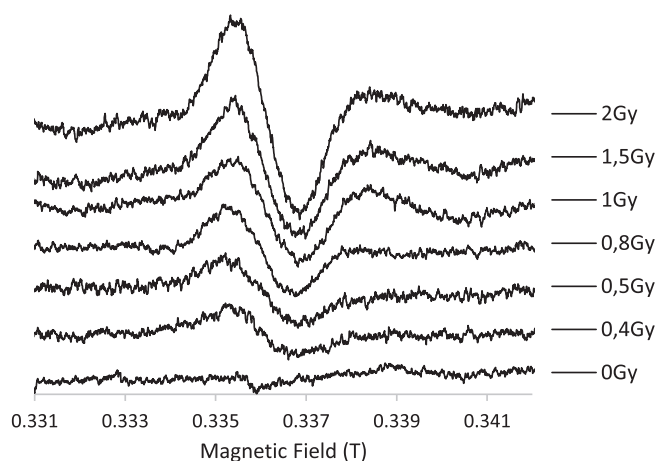


Fig. 1. First-derivative EPR spectra of LFM dosimeters irradiated by X-6 MV at different doses [0.4–2 Gy] using the optimal parameters.

value of area under the integral absorption signal were used in the different parts of this study.

2. Instruments and methods

2.1. Irradiation and measurement

Lithium formate monohydrate powder was purchased from Sigma-Aldrich, United States. This material was irradiated by 6 and 18 MV X-rays photon beams (X-6 and X-18) and also by 6 and 18 MeV electron beams (E-6 and E-18) using a linear accelerator “VARIAN – Clinac

Table 2

The relative standard uncertainties calculated for the curves of LFM irradiated by X-6 MV and obtained 24 h after irradiation.

Dose (Gy)	Peak-to-peak amplitude			Double integral		
	Mean (a. u.)	Std. deviation	Estimated error (%)	Mean (a. u.)	Std. deviation	Estimated error (%)
0	197	25	12	–	–	–
0.4	326	17	7.11	2.8E–04	3.12E–05	7.82
0.5	425	18	4.86	3.1E–04	1.85E–05	5.72
0.6	472	17	3.78	3.94E–04	1.53E–05	3.43
0.8	517	20	3.49	4.5E–04	1.62E–05	3.17
1	635	27	4.83	5.59E–04	3.44E–05	5.02
1.5	808	41	4.92	7.87E–04	5.12E–05	3
2	1219	81	4.12	10.74E–04	5.7E–05	4.48
2.5	1475	51	3.36	12.25E–04	3.49E–05	2.76
3	1837	25	1.34	15.64E–04	7.10E–06	0.44
3.5	2226	104	4.63	18.59E–04	8.73E–05	3.41
6	4064	165	4.04	33.09E–04	15.33E–05	1.07
10	6705	112	1.65	56.12E–04	15.34E–05	2.22
15	9671	193	1.98	80.75E–04	18.85E–05	1.19
20	12.875	342	2.63	107.6E–04	30.13E–05	2.71

DHX” installed at Al Kindy oncology center in Casablanca, Morocco. Samples of 500 mg were filled inside capsules (Radius = 14 mm; Height = 4.8 mm) to be irradiated in the dose interval 0–20 Gy. Irradiations were performed placing these samples inside a PMMA phantom at depths: 1.4 cm for X-6, 3.3 cm for X-18, 1.2 cm for E-6 and 3 cm for E-18. These depths correspond to the maximum dose of each used particle and energy. They were established by performing dose measurements at different depths in a water phantom using an ionization chamber. The field X-Y of the irradiation is 10 × 10 cm² and the distance from irradiation source to phantom surface is fixed at 100 cm. Two dosimeters were irradiated for each energy and for each dose at the same moment.

For the investigation of time dependence. Several dosimeters were irradiated by X-6 (doses: 2, 3, 6, 10, 15 and 20 Gy) and kept in well-sealed tubes under ambient conditions, to be regularly analyzed over a period of six months.

EPR measurements were undertaken on irradiated samples of LFM (weight: 200 ± 0.5 mg) using a Magnetech MS400 (Berlin, Germany) spectrometer operating at the X-band. The measurement parameters are presented in Table 1. Microwave power was chosen in the linear response region in order to avoid the saturation of signal and optimize the signal-to-noise ratio. A reference sample of 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) was used as a standard reference for the calibration of the spectrometer.

2.2. Treatment methods

Peak-to-peak amplitude and double integration method have been exploited in this study to analyze the EPR spectrum of irradiated LFM, according to the irradiation dose, storage time, and energy effect. A deconvolution computation, based on Levenberg-Marquardt algorithm, is conducted on the integral absorption spectrum in order to determine the most probable nature of the lines constituting this spectrum. Different attempts are evaluated by testing many combinations of different functions (Gaussian, Lorentzian and Voigtian). In this study, deconvolution calculations were carried out using OriginLab program.

3. Results and discussion

3.1. EPR measurement results

3.1.1. EPR spectra and dose response

For each used dose, two samples were irradiated and four EPR measurements were undertaken. Fig. 1 shows the EPR spectrum of

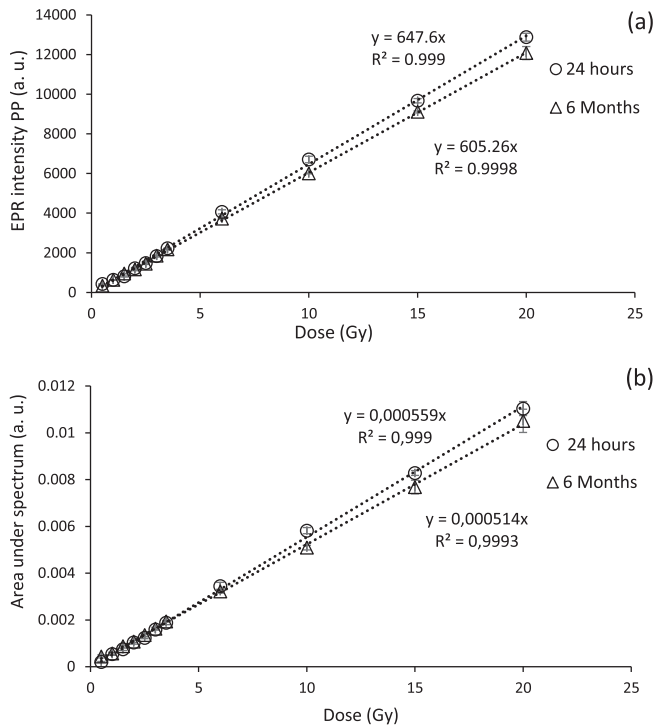


Fig. 2. EPR response of LFM versus absorbed dose measured 24 h and 6 months after irradiation to X-6 MV in the dose range [0.5–20 Gy] using: (a) Peak to peak method; (b) Double integration method.

unirradiated (0 Gy) and X-6 MV irradiated LFM (Doses: 0.4–2 Gy). The spectrum of 0 Gy shows non-significant signal, this spectrum is subtracted from all irradiated spectra. The intensity of the central EPR

signal increases with absorbed dose. The measurable threshold dose ‘MTD’ is determined following the procedure reported by Currie [26]. The MTD could be defined as the dose that produces an EPR signal equivalent to the mean value of signals obtained on the unirradiated sample plus 10 standard deviations [27]. Using Table 2, the calculated MTD corresponds to the dose of 0.55 Gy.

Fig. 2 shows the dose response of LFM irradiated by X-6 MV rays and obtained 24 h and six months after irradiation. The curves are obtained using peak to peak amplitude and double integral method in the dose range up to 20 Gy. A linear behavior with a correlation factor higher than 99% is obtained. The intercept was set to 0 since the spectrum obtained on the unirradiated sample was subtracted from all irradiated spectra. Error bars are related to the standard deviation of four measurements performed per dose, the calculated data are presented in Table 2. The EPR signal of LFM appears to be affected by storage duration after irradiation as clearly observed in Fig. 2. The next section will extend the study of this phenomenon on LFM.

3.1.2. Time dependence

It is important from a dosimetric point of view that the radicals induced by irradiation are stable over time. In order to study the stability of the free radicals produced in the irradiated LFM. We performed EPR measurements periodically during six months after irradiation on the stored samples. The obtained spectra have been analyzed using the intensity peak to peak and double integral methods. Fig. 3 shows the results obtained in the case of X-6 MV irradiation (Doses: 2, 10 and 20 Gy). A slight fading effect is observed, characterized by gradual decrease of the intensity of EPR signal obtained on these samples. This fading is estimated as 2.2% after one month, 5% after three months and less than 7% in the entire period of storage. The shape of the spectrum of LFM remains unchangeable in the whole period of storage as clearly demonstrated in Fig. 4.

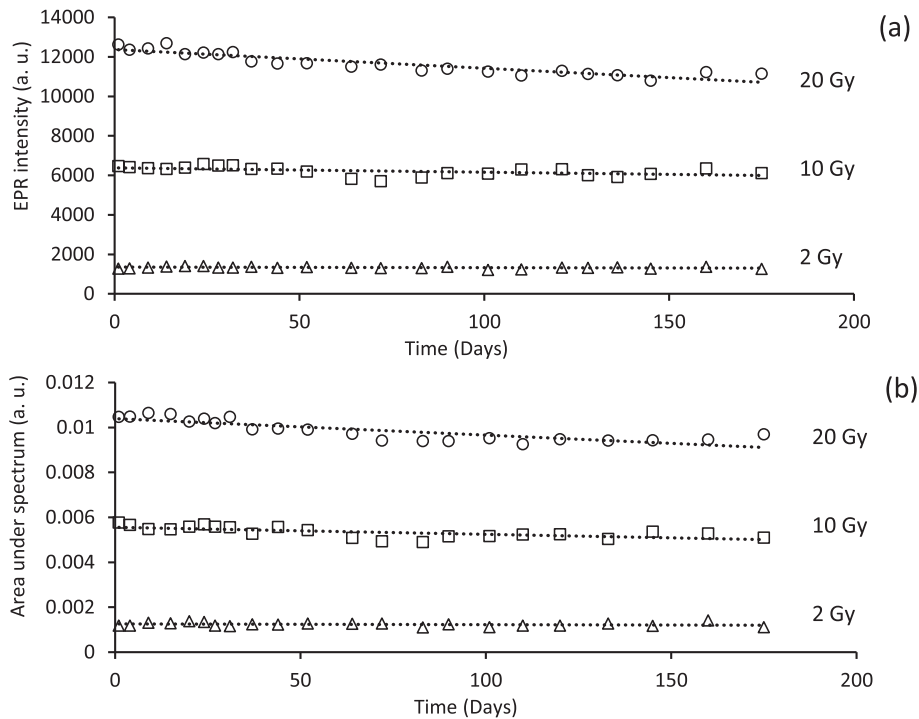


Fig. 3. Time dependence of different stored samples of LFM irradiated by X-6 MV to several doses (2, 10 and 20 Gy) using: (a) Peak to peak method; (b) Double integration method.

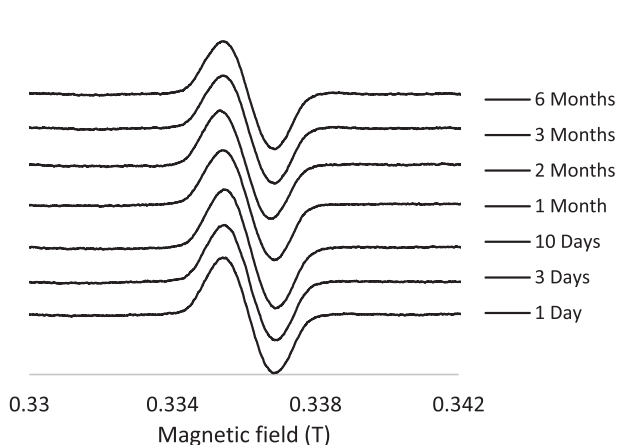


Fig. 4. Temporal evolution of the 20 Gy EPR spectra of LFM irradiated by X-6 MV during a period of six months.

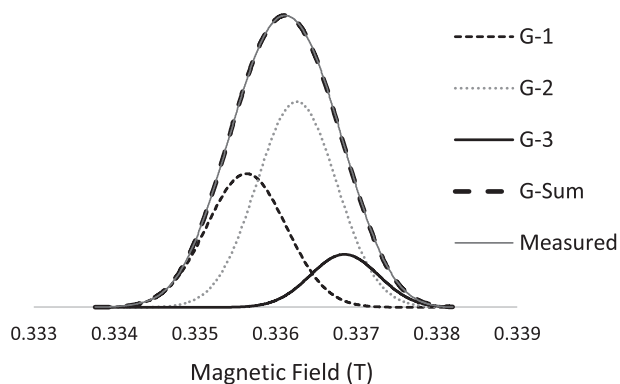


Fig. 6. Deconvolution of the LFM EPR spectrum using gaussian shape with 3 contributions G1, G2 and G3 (G-Sum: is the sum of the area of the three contributions; Measured: is the initial measured spectrum).

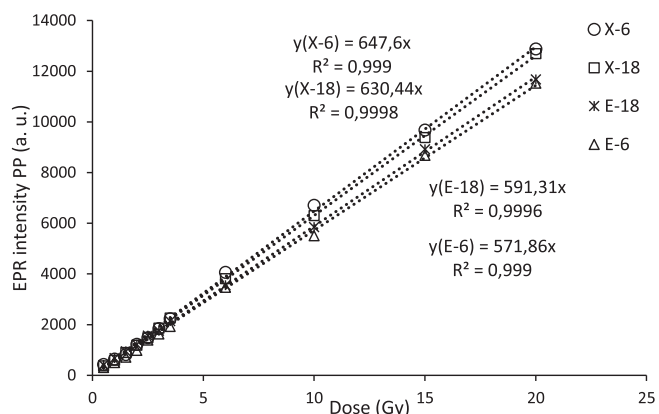


Fig. 5. EPR energy response of LFM measured 24 h after irradiation to different kinds of energies using peak to peak method.

3.1.3. Energy effect

Several samples have been irradiated under the same conditions by X-rays and electrons using different energies (X-6 MV, X-18 MV, E-6 MeV and E-18 MeV). EPR measurements were performed on these samples, 24 h after irradiation, to study the effect of these energies on LFM sensitivity. The peak-to-peak intensity variations as a function of irradiation dose and used energy are shown in Fig. 5. LFM seems to be slightly more sensitive to X photon than electrons, explained by the fact that photons are more penetrating than electrons. In contrast with photon irradiation, a slightly impact on E-18 irradiation compared to E-6 irradiation is observed. This difference (about 4%) is probably due to the fact that the maximum depth of dose deposit for E-18 is presented by a plateau of maximum values of the order of 2 cm, which allows the sample of a high height to absorb more dose [28]. Measurement uncertainties were assumed to be between 1.6% and 3.5% for the four dosimeters constituting the dose-response curve of each beam.

Table 3

Characteristics of each combination n-F (n: number of lines used; X: Function type); R²: The correlation factor calculated for each contribution as function of the dose.

Combination	Convergence (C)/No-Convergence (NC)	Number of iteration	Residual Sum of Squares (RSS)	Contribution name	R ² of the contribution versus dose	Center of the magnetic field (T)	Full Width at Half Maximum (FWHM) (T)
2-G	C	11	0.101	G-1	0.996	0,33589	0,00132
				G-2	0.985	0,33658	0,00117
				G-3	0.995	0,33564	0,00116
3-G	C	44	0.0271	G-1	0.995	0,33564	0,00116
				G-2	0.997	0,33626	0,00117
				G-3	0.993	0,33686	9,973E-4
				G-4	0.945	0,33418	7,61E-4
4-G	C	136	0.128	G-1	0.945	0,33418	7,61E-4
				G-2	0.933	0,33528	9,475E-4
				G-3	0.886	0,33598	0,00128
2-L	C	14	15.414	L-1	0.988	0,33584	0,00129
				L-2	0.985	0,33648	0,00117
				L-3	0.999	0,33564	0,00103
				L-4	0.987	0,33616	0,00101
3-L	C	42	7.718	L-1	0.999	0,33564	0,00103
				L-2	0.987	0,33616	0,00101
				L-3	0.988	0,33668	9,074E-4
4-L	NC	-	-	-	-	-	-
2-V	C	17	1.293	V-1	0.983	0,33587	0,00143
				V-2	0.981	0,33638	0,00141
3-V	C	61	0.133	V-1	0.988	0,33562	0,00113
				V-2	0.999	0,3361	9,818E4
				V-3	0.991	0,33659	0,00113
4-V	C	112	2.367	V-1	0.999	0,33593	6.588E-4
				V-2	0.998	0,33632	6.588E-4
				V-3	0.986	0,3355	6.588E-4
				V-4	0.987	0,33673	6.588E-4
5-G; 5-L; 5-V	NC	-	-	-	-	-	-

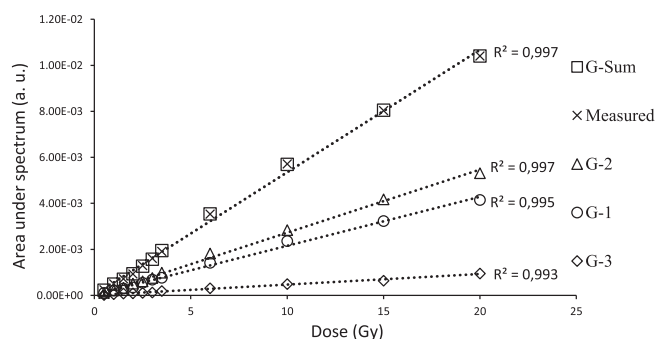


Fig. 7. Area response as a function of absorbed dose of G-1, G-2, G-3, G-Sum and the measured spectrum.

3.2. Deconvolution results

3.2.1. Deconvolution procedure

In order to determine the nature, the number, and characteristics of lines constituting the spectrum of LFM and to analyze their evolution according to the irradiation dose and the storage period. We undertook deconvolution calculations using Levenberg-Marquardt (M-L) algorithm. First, the integral absorption spectrum (obtained by integration of the spectrum measured on the sample irradiated to 20 Gy while considering a baseline correction) is used as a test sample in order to determine the most probable nature of the lines contributing to this spectrum. For this purpose, we tried to test different functions (Gaussian 'G', Lorentzian 'L' and Voigtian 'V') while varying their number of contributions between 2 and 5 lines for each function.

Table 3 collects all the data obtained with the different combinations. We can suggest that the most probable form of the contributions could be either Gaussian or Voigtian (a minimum RSS is obtained). The number of contribution the most probable is three for both functions (by comparing the linearity of the contributions versus dose regarding the value of correlation factor “R²”).

Fig. 6 reveals a perfect fit between the integral absorption spectrum “Measured” and the signal composed of three Gaussian contributions “G-Sum” with a correlation factor of 0.9997 and an RSS of 0.027. The study of the evolution of different lines according to the irradiation dose and the storage time will confirm the choice of this combination.

3.2.2. Dose response

The optimal line parameters (width and position) found on the sample test were used to fit the spectra obtained for different doses [0–20 Gy] to study the dose response of the area under these contributions. The relationship between the G-1, G-2 and G-3 areas as a

function of dose in the case of three Gaussian lines is perfectly linear ($R^2 > 0.99$) as shown in Fig. 7. The agreement found between the curve of G-Sum and the measured curve is quite perfect with identical correlation factor of 0.997. The result obtained with the combination 3-Voigt seems less accurate regarding the linearity of the contribution V-1 versus dose ($R^2 = 0.988$) as mentioned in Table 3.

3.2.3. Time dependence

The time evolution of each contribution was investigated during six months following irradiation by performing deconvolution calculations on the spectra recorded in this period. The area under the three Gaussian contributions (3-G) remains relatively constant during the storage period as shown in Fig. 8. This result confirms again that the most likely nature of contributions is Gaussian since it was the same behavior observed on the total spectrum.

In conclusion, the EPR spectrum of irradiated LFM is highly due to these three Gaussian contributions. This result suggests that all free radicals produced by irradiation of LFM are stable, also, it could corroborate with previous studies suggesting that three free radicals are produced by the irradiation of LFM [21].

4. Conclusions

The dosimetric properties and spectral deconvolution of lithium formate monohydrate irradiated by photons and electrons have been studied in this work. Several samples of LFM were irradiated and analyzed using EPR technique. The obtained results reveal that the determined measurable threshold dose is 0.55 Gy. The dosimetry curves obtained with different energies in the dose range up to 20 Gy are perfectly linear. LFM seems to be slightly more sensitive to X photons than to electrons. The analysis of storage effect after irradiation shows a weak fading of EPR spectrum intensity, which does not exceed 2.5% after one month and 7% after six months.

In order to identify and analyze the contributions that make up the EPR spectrum of LFM, deconvolution calculations were undertaken using several combinations. This study shows that three gaussian lines constitute the EPR spectrum of this material. These lines have a linear evolution as a function of the irradiation dose and are relatively stable during the storage period, which confirms that all produced free radicals in LFM are stable.

Finally, further investigations on the nature of the lines constituting the EPR spectrum of the irradiated LFM are necessary. Also, it would be interesting to study the influence of ambient factors such as temperature, humidity and light on the variations of the different contributions of the irradiated LFM spectrum.

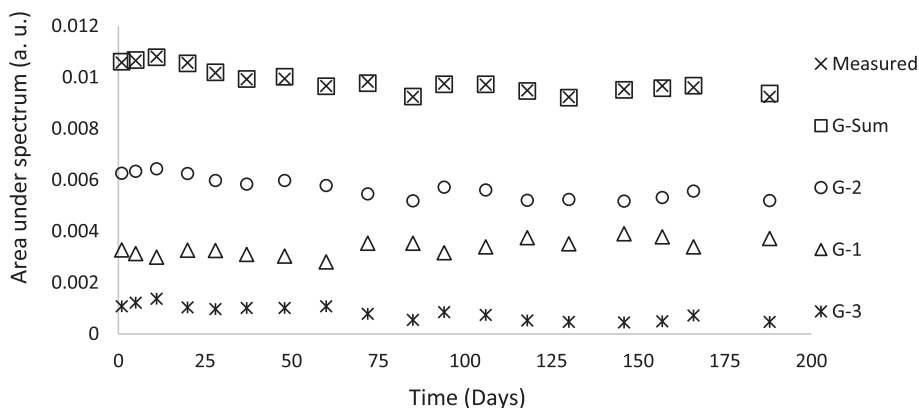


Fig. 8. Time evolution of each contribution in the period of storage of six months using the recorded spectra of 20 Gy sample.

Acknowledgments

We wish to thank Al Kindy Oncology Center in Casablanca-Morocco for letting us using their accelerator to irradiate the samples of lithium formate monohydrate with different kinds of energies.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- [1] D.M. Murphy, V. Chechik, *Electron Paramagn. Reson.* 22 (2010) 219–228, <http://dx.doi.org/10.1039/9781849730877>.
- [2] D. Regulla, From dating to biophysics—20 years of progress in applied ESR spectroscopy, *Appl. Radiat. Isot.* 52 (2000) 1023–1030, [http://dx.doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00043-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00043-9).
- [3] W.L. McLaughlin, *ESR dosimetry*, *Radiat. Prot. Dosim.* 47 (1993) 255–262.
- [4] W.W. Bradshaw, D.G. Cadena, G.W. Crawford, H.A. Spetzler, The use of alanine as a solid dosimeter, *Radiat. Res.* 17 (1962) 11–21, <http://dx.doi.org/10.2307/3571206>.
- [5] V. Nagy, Accuracy considerations in EPR dosimetry, *Appl. Radiat. Isot.* 52 (2000) 1039–1050, [http://dx.doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00052-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00052-X).
- [6] H.E. Early, S. For, Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students, 3, 1993, pp. 84–133.
- [7] M. Marrale, A. Carlino, S. Gallo, A. Longo, S. Panzeca, A. Bolsi, J. Hrbacek, T. Lomax, EPR/alanine dosimetry for two therapeutic proton beams, *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. Sect. B: Beam Interact. Mater. Atoms* 368 (2016) 96–102, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nimb.2015.12.022>.
- [8] H.J. Khoury, E.J. da Silva, K. Mehta, V.S. de Barros, V.K. Asfora, P.L. Guzzo, A.G. Parker, Alanine-EPR as a transfer standard dosimetry system for low energy X radiation, *Radiat. Phys. Chem.* 116 (2015) 147–150, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2015.03.015>.
- [9] B. Ciesielski, K. Schultka, A. Kobierska, R. Nowak, Z. Peimel-Stuglik, In vivo alanine/EPR dosimetry in daily clinical practice: a feasibility study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56 (2003) 899–905, [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00196-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00196-2).
- [10] M. Mikou, S. Benzina, P. Bischoff, J.M. Denis, J. Gueulette, EPR analysis of the effects of accelerated carbon ion and fast neutron irradiations on table sugar, *Appl. Radiat. Isot.* 67 (2009) 1738–1741, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.04.012>.
- [11] M. Mikou, N. Ghosne, R. El Baydaoui, Z. Zirari, F. Kuntz, Performance characteristics of the EPR dosimetry system with table sugar in radiotherapy applications, *Appl. Radiat. Isot.* 99 (2015) 1–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.02.010>.
- [12] N.D. Yordanov, E. Georgieva, EPR and UV spectral study of gamma-irradiated white and burned sugar, fructose and glucose, *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 60 (2004) 1307–1314, <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2003.10.027>.
- [13] A.H. Gustafsson, S. Olsson, A. Lund, E. Lund, H. Gustafsson, S. Olsson, A. Lund, E. Lunda, Ammonium Formate, A Compound for Sensitive EPR Dosimetry Linked
- References are Available on JSTOR for this Article : Ammonium Formate, A Compound for Sensitive EPR Dosimetry, 161, 2017, pp. 464–470.
- [14] M. Danilczuk, H. Gustafsson, M.D. Sastry, E. Lund, Development of nickel-doped lithium formate as potential EPR dosimeter for low dose determination, *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 67 (2007) 1370–1373, <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2006.10.026>.
- [15] A.O. Acar, M. Polat, T. Aydin, C. Aydaş, The ESR dosimetric features of strontium sulfate and temperature effects on radiation-induced signals, *Radiat. Phys. Chem.* 123 (2016) 31–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2016.02.010>.
- [16] E. Adolfsson, G.A. Carlsson, J.E. Grindborg, H. Gustafsson, E. Lund, Å.C. Tedgren, Response of lithium formate EPR dosimeters at photon energies relevant to brachytherapy, *IFMBE Proc.* 25 (2009) 236–239, <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-03474-9-67>.
- [17] E. Lund, H. Gustafsson, M. Danilczuk, M.D. Sastry, A. Lund, T.A. Vestad, E. Malinen, E.O. Hole, E. Sagstuen, Formates and dithionates: sensitive EPR-dosimeter materials for radiation therapy, *Appl. Radiat. Isot.* 62 (2005) 317–324, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.08.015>.
- [18] T. Arne, E. Malinen, A. Lund, E. Olaug, E. Sagstuen, EPR dosimetric properties of formates, *Appl. Radiat. Isot.* 59 (2003) 181–188, [http://dx.doi.org/10.1016/S0969-8043\(03\)00165-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0969-8043(03)00165-9).
- [19] T. Arne Vestad, H. Gustafsson, A. Lund, E. Olaug Hole, E. Sagstuen, Radiation-induced radicals in lithium formate monohydrate (LiHCO₂H₂O). EPR and ENDOR studies of X-irradiated crystal and polycrystalline samples, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6 (2004) 3017–3022, <http://dx.doi.org/10.1039/B402846E>.
- [20] K. Komaguchi, Y. Matsubara, M. Shiotani, H. Gustafsson, E. Lund, A. Lund, An ESR and ENDOR study of irradiated 6Li-formate, *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 66 (2007) 754–760, <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2006.04.023>.
- [21] A. Krivokapić, A. Sanderud, S.G. Aalbergstjø, E.O. Hole, E. Sagstuen, Lithium formate for EPR dosimetry (2): secondary radicals in X-irradiated crystals, *Radiat. Res.* 183 (2015) 675–683, <http://dx.doi.org/10.1667/RR14046.1>.
- [22] E. Malinen, E. Waldeland, E. Olaug, E. Sagstuen, LET effects following neutron irradiation of lithium formate EPR dosimeters, *Spectrochim. Acta Part A* 63 (2006) 861–869, <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2005.10.017>.
- [23] F. Castro, F. Ponte, L. Pereira, Development of physical and numerical techniques of Alanine/EPR dosimetry in radiotherapy, *Radiat. Prot. Dosim.* 122 (2006) 509–512, <http://dx.doi.org/10.1093/rpd/ncl511>.
- [24] V. Kirillov, S. Dubovsky, Deconvolution of complex EPR spectrum of tooth enamel into three components: native, dosimetric and mechanical, *Radiat. Meas.* 44 (2009) 144–148, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radmeas.2009.01.004>.
- [25] R. Grün, Dose determination on fossil tooth enamel using ESR spectrum deconvolution with Gaussian and Lorentzian peak shapes, *Ancient TL*, 16(2), 1998.
- [26] L.A. Currie, Limits for qualitative detection and quantitative determination: application to radiochemistry, *Anal. Chem.* 40 (1968) 586–593, <http://dx.doi.org/10.1021/ac60259a007>.
- [27] M. Marrale, A. Longo, S. Panzeca, S. Gallo, F. Principato, E. Tomarchio, A. Parlato, A. Buttafava, D. Dondi, A. Zeffiro, ESR response of phenol compounds for dosimetry of gamma photon beams, *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. Sect. B: Beam Interact. Mater. Atoms.* 339 (2014) 15–19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nimb.2014.08.015>.
- [28] E. Malinen, E. Waldeland, E.O. Hole, E. Sagstuen, The energy dependence of lithium formate EPR dosimeters for clinical electron beams, *Phys. Med. Biol.* 52 (14) (2007) 4361–4369, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/52/14/022>.



Deconvolution of the EPR spectrum measured on irradiated glucose and analysis of the dosimetric properties of the main lines composing this spectrum

A. Belahmar*, M. Mikou, A. Mamadou Saidou

Laboratory: Analysis of Systems and Information Processing, Faculty of Science and Technology, University Hassan I, B.P. 577, 26000, Settat, Morocco

ARTICLE INFO

Keywords:
EPR spectra
Irradiated glucose
Deconvolution
Levenberg-marquardt

ABSTRACT

The electron paramagnetic resonance (EPR) spectrum of glucose irradiated with X-rays photons is used to perform deconvolution calculations using Levenberg-Marquardt (M-L) algorithm. The adopted method consists in identifying the form and the number of the associated components by considering their evolution as a function of the irradiation dose and the storage time after irradiation. The various treatments developed revealed that three lines in a Gaussian form contribute to the spectrum of irradiated glucose. Two lines are unstable and vary in opposite ways with time, while the third component is stable. Therefore, the area under the entire spectrum is relatively constant.

1. Introduction

In vivo dosimetry in radiotherapy has become an indispensable practice for monitoring and evaluating doses administered to patients. This fact has encouraged the development of different dosimetry systems such as semiconductor diodes (Alecú et al., 1999), TLD, OSL, and MOSFETS (Ramani et al., 1997; Viamonte et al., 2008). Particular interest has been given to dosimetric systems based on the electron paramagnetic resonance technique (Bradshaw et al., 1962; Brudvig, 1995). This sensitive and precise method makes it possible to identify the free radicals produced in some materials irradiated with doses of the order of few Gy to several tens of kGy. EPR technique has the particularity of being non-destructive, it allows to carry out repetitive measurements when necessary and it can evaluate the cumulative doses received by the same dosimeter (Regulla, 2000).

Several studies of the dosimetric properties of various organic (Khoury et al., 2015; Marrale et al., 2016; Mikou et al., 2014; Yordanov and Georgieva, 2004) or inorganic materials (Gustafsson et al., 2004; Krivokapić et al., 2015; Lund et al., 2005; Vestad et al., 2004) were carried out in the field of radiotherapy using the EPR technique. The dose absorbed by the dosimeter is determined from the EPR spectrum, by evaluating either the peak-to-peak amplitude, or a double integral of the overall first-derivative signal. (Mikou et al., 2015). It should be noted that for some materials, the EPR spectrum of irradiated sample is complex due to several free radicals produced. To accurately analyze

the dosimetric properties of such a material, it is sometimes required to analyze the behavior of the lines contributing to its spectrum (Vanhaelewyn et al., 2000), both as regards to the absorbed dose and to storage time after irradiation. This can be achieved using deconvolution calculations.

Various methods have been proposed for the deconvolution of spectra (Grun, 2000; Sholom and Chumak, 2003), the most common being the use of a nonlinear least squares fitting based on the M-L algorithm (Brunetti and Baffa, 2000; Gavin, 2019). The deconvolution calculation makes it possible to determine the lines constituting the spectrum and to identify their characteristics such as: shape, position, width and area. It is also possible to follow the evolution of their characteristics according to the absorbed dose and to the storage time after irradiation (Belahmar et al., 2018a).

The EPR spectrum of glucose irradiated by ionizing radiation is complex and highly due to the contribution of several free radicals produced after irradiation (Pauwels et al., 2006, 2004). In a previous work, the study of the dosimetric properties of glucose revealed that the form of its spectrum significantly evolves as a function of storage time after irradiation and the area under its absorption signal remains approximately stable for a long storage period (Belahmar et al., 2018b). In this study, we present the methodology deployed to identify and analyze the contributions constituting the spectrum of glucose in the aim to understand and explain the behavior seen on this spectrum during the storage period (Belahmar et al., 2018b; Piroonpan et al., 2017), and

* Corresponding author.

E-mail address: a.belahmar@uhp.ac.ma (A. Belahmar).

also to identify the most homogeneous and stable contribution that could be used for dosimetric measurements. Different fit functions were used while varying the number of lines in order to find the most suitable combination that make up perfectly the spectrum of glucose.

2. Instruments and methods

2.1. Irradiation and instruments

Powdered glucose samples (weight: 500 mg) were irradiated by X-6 MV photon beams using a medical linear accelerator “Clinac 2300DHX”, installed at the radiotherapy department of oncology hospital of Fez-Morocco. The used doses were ranging between 0 and 20 Gy. After irradiation, 200 mg of each irradiated sample was analyzed by EPR Spectroscopy using Magnetech MS-400 spectrometer operating in the X-band (at approximately 9.43 GHz frequency). The procedure of irradiation and EPR measurements of glucose have been described in previous works (Belahmar et al., 2018b; Mikou et al., 2014).

2.2. Deconvolution procedure

The shape and intensity of the experimental EPR spectrum of glucose show some changes during the storage period after irradiation. The deconvolution of its absorption signal was performed using OriginLab program based on the M-L algorithm to determine the number and the characteristics of the lines contributing to this spectrum. The procedure of deconvolution carried out on the glucose spectrum is based on adjusting the calculated curve as close as possible to the measured one, by varying the values of “center” and “width” of each peak. The process is being repeated, starting from different “initial points”, until we reach the desired fit (BAMPI et al., 2016).

The deconvolution tests were carried out for the glucose spectrum recorded one day after irradiation with a dose of 20 Gy. This spectrum was integrated (after baseline correction) in order to obtain the absorption signal that was analyzed using Gaussian, Lorentzian and Voigtian functions, by varying in each case the number of possible lines. The purpose of these tests was to determine approximately the number of lines that may contribute to this spectrum, as well as their nature. The next step consists in refining the results by deconvoluting all the spectra recorded after irradiation with different doses (in the range 1–20 Gy) and also those measured at different time interval in the period of six months of storage.

Deconvolution calculations of the EPR spectra of glucose can lead to various results both in terms of the number of lines constituting the spectrum and the line shape. Therefore, it is necessary to impose criteria that define the most probable number of lines and their related function. In this work, we propose the following criteria based on the results obtained experimentally:

- 1 The experimental and calculated spectra must be almost superimposable, therefore the sum of the residual squares (RSS) which define point by point the difference between the two spectra must be minimal.
- 2 The contributions constituting the EPR spectrum of the irradiated glucose should have a homogeneous behavior as a function of the irradiation dose.
- 3 The selected contributions must clearly explain the post-irradiation time evolution of the EPR spectrum. Indeed, according to the results obtained in a previous work, the area under at least one contribution should increase as a function of the storage time in the first two months after irradiation. In return, the intensity of other contribution (or contributions) must decrease in this period since the overall area under the spectrum remains relatively stable within the storage period (Belahmar et al., 2018b).

Table 1

Preliminary results of deconvolution tests performed for the EPR spectrum irradiated at 20 Gy: Characteristics of each combination n-F (n: number of lines used; F: The adjustment function).

Combination	Convergence (C)/No-Convergence (NC)	Number of iterations	Residual Sum of Squares (RSS)
2-G	C	17	8,32
3-G	C	22	0,56
4-G	C	40	1,31
5-G	C	106	0,37
6-G	NC	–	–
2-L	C	45	104
3-L	C	56	43
4-L	C	85	26,2
5-L	NC	–	–
2-V	C	58	18,34
3-V	C	77	0,87
4-V	C	154	1,94
5-V	NC	–	–

3. Results and discussion

3.1. Selection of the suitable function

The EPR spectrum of the sample irradiated to 20 Gy (the test sample) is firstly used to determine the most appropriate form of the lines contributing to this spectrum using different functions (Gaussian, Lorentzian and Voigtian). The comparison between these different tests is based on the convergence of calculations, on the number of iterations and also on the Residual Sum of Squares as classified in Table 1.

By analyzing the results shown in Table 1, Lorentzian form did not show an adequate fitting given the high number of iterations calculated and also the high value of the RSS which means a large difference between experimental and calculated spectra. The Voigtian functions give an acceptable deconvolution of the EPR spectrum of the test sample (20 Gy), but we have found that for most of Voigtian combinations the analysis of the effects of absorbed dose and post-irradiation time does not lead to homogeneous results. The Gaussian form gives the best fit with a minimum RSS and a reduced number of iterations. Therefore, the Gaussian shape is selected (Grun, 1998).

3.2. Determination of the number of lines constituting the EPR spectrum of irradiated glucose

After selecting Gaussian form for the different lines constituting the absorption signal of glucose, the next step is to find the most adequate number of these lines. For this purpose, it is necessary to perform deconvolution calculations on the EPR spectra obtained after irradiation with doses ranging from 1 to 20 Gy, by varying the number of these lines and analyzing the evolution of the area under these spectra according to the irradiation dose. The obtained results may not be conclusive; thus, to complete our study, we analyzed also the effect of storage time in a period of six months after irradiation on the proposed combinations.

3.3. Comparison of the different Gaussian combinations

3.3.1. Experimental fitting of spectra obtained by deconvolution

Deconvolution calculations were undertaken by selecting the Gaussian form of the lines contributing to the EPR absorption signal of irradiated glucose. The number of lines is varied between two and five. The obtained results are shown in Table 2. For each peak we calculate its correlation factor (by measuring the area, the integrated peak intensity is obtained, while R^2 is determined by analysis of the intensity dependence as a function of the dose), the center field and the full

Table 2

Characteristics of the Gaussian contributions obtained with the different combinations: R^2 value concerns the linear dependence of integrated intensity vs dose, center field and the FWHM.

Gaussian combination	Contribution name	Correlation factor R^2	Center field (mT)	Full Width at Half Maximum (FWHM) (mT)
2-G	G-1	0.997	334,8	2,09
	G-2	0.995	336,7	1,93
3-G	G-1	0.998	334,6	1,66
	G-2	0.997	335,7	1,12
	G-3	0.998	336,8	1,66
4-G	G-1	0.997	334,6	1,72
	G-2	0.988	335,4	0,69
	G-3	0.993	336	0,97
	G-4	0.998	336,9	1,55
5-G	G-1	0.967	333,3	1,03
	G-2	0.997	334,3	1,09
	G-3	0.998	335,4	1,4
	G-4	0.909	336,3	0,6
	G-5	0.996	336,9	1,6

width at half maximum corresponding to each peak.

Fig. 1 (a, b, c and d) illustrates the absorption signal 'Exp', the Gaussian contributions obtained after deconvolution and also the sum of these contributions 'G-Sum' for the combinations 2-G, 3-G, 4-G and 5-G respectively. Except the combination 2-G, the fit between the

absorption signal and G-sum appears to be acceptable for all other combinations.

G-Sum spectrum is then differentiated (noted as G-Sum-D) using OriginLab program and plotted to be compared to the experimental EPR signal "Exp-D" as shown in Fig. 2 (a, b, c and d). The combinations 3-G and 4-G present an acceptable agreement between "G-Sum-D" and "Exp-D". The fit obtained in the case of 2-G and 5-G was not perfect which lead us to reject these two combinations. This result will be confirmed in the following paragraph.

3.3.2. Spectra as function of absorbed dose and storage time

G-1 and G-2 contributions in the case of 2-G combination show good linearity with absorbed dose as mentioned in Table 2 ($R^2 = 0.997$ and 0.995) but the fit obtained between the experimental spectrum and the simulated one is not perfect (Figs. 1a and Fig.2a). Also, the area under these two contributions is not considered stable with time based on the behavior obtained in Fig. 3a.

In the case of combination 5-G the contributions G-1 and G-4 show weak linearity ($R^2 = 0.967$ and $R^2 = 0.909$ respectively). Besides, according to the data of Fig. 3b, this combination does not reproduce the experimentally observed stability of the total intensity within the post-irradiation time. The results obtained for the combinations 2-G and 5-G confirm once again that they are not appropriate for analysis of the spectrum of glucose.

The three contributions constituting the combination three Gaussian exhibit linear behavior as function of the absorbed dose as presented in Fig. 4a and Table 2. The variation of the area under these contributions with time shows (Fig. 4b) that the surface under G-1 is approximately

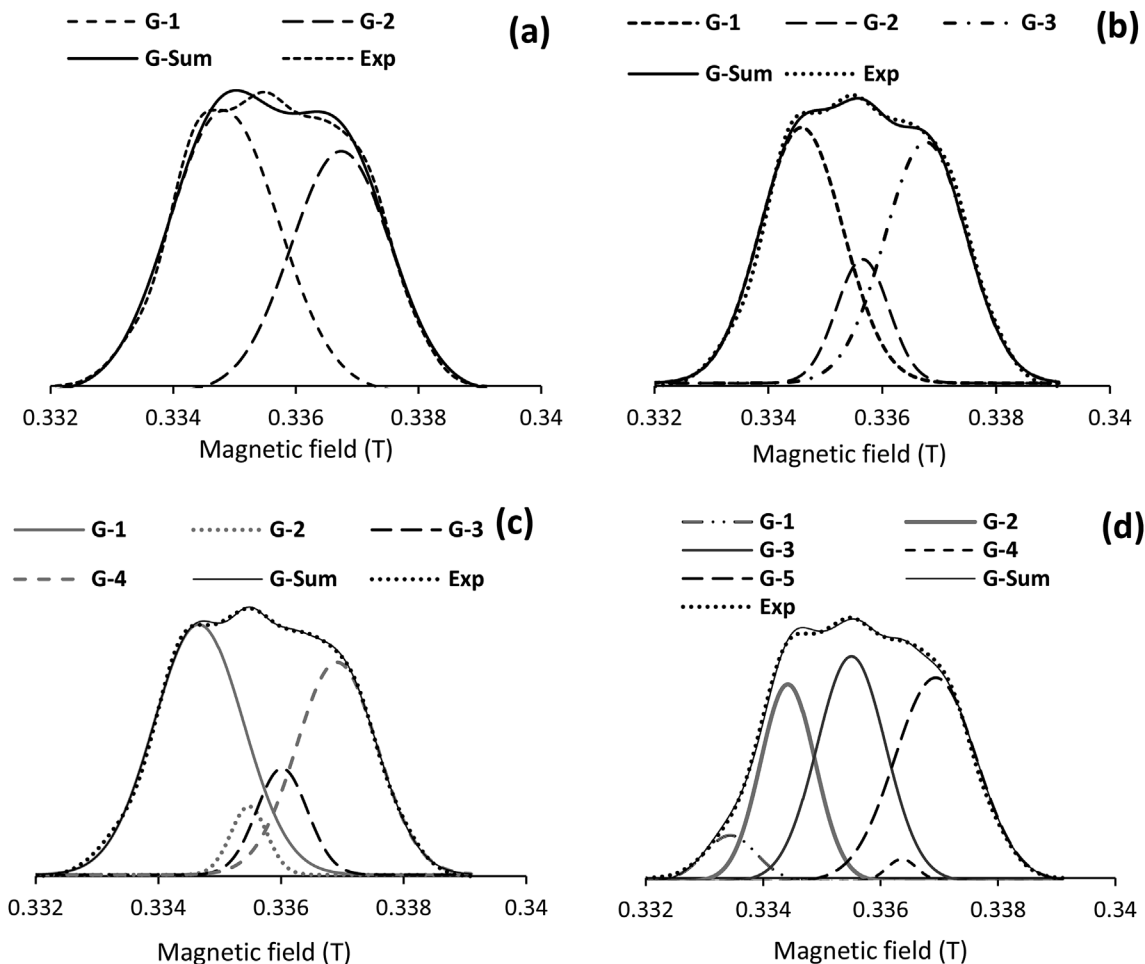


Fig. 1. Deconvolution of the EPR spectrum of glucose using the Gaussian form into 2 lines (a), 3 lines (b), 4 lines (c) and 5 lines (d).

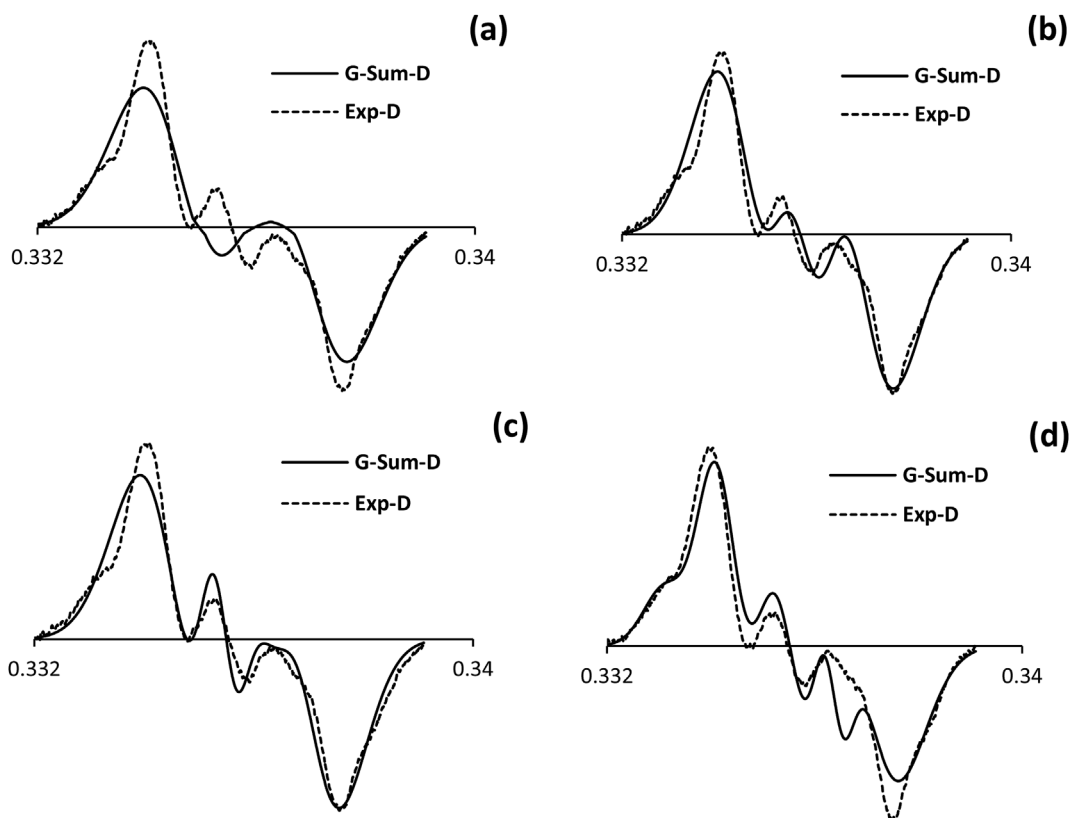


Fig. 2. The experimental EPR signal is compared to the derivative spectrum of G-Sum obtained with 2 lines (a), 3 lines (b), 4 lines (c) and 5 lines (d).

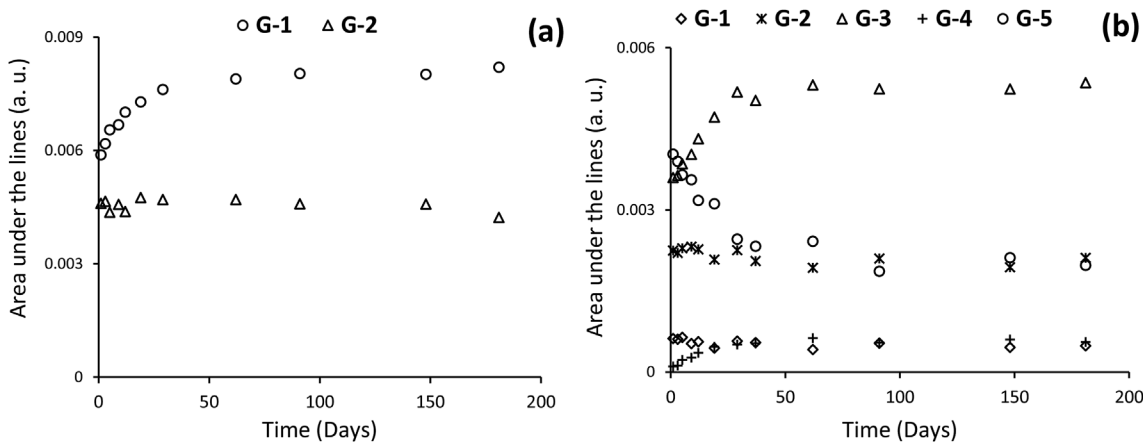


Fig. 3. Post-irradiation evolution of spectral lines isolated by deconvolution in the period of storage of six months after irradiation using the combinations 2-G (a) and 5-G (b).

stable, the area under G-2 increases significantly in the first two months and then stabilizes and G-3 shows a remarkable decrease in the first two months before it starts to stabilize. The sum of the surface under these three lines is approximately stable with small fluctuations, which means that there is some sort of compensation between G-2 and G-3.

In the case of four-contributions combination, G-1, G-3 and G-4 show a linear comportment with the dose, their variations with time exhibit a behavior identical to the three contributions obtained with the combination 3-G (Fig. 5). The area under G-2 is too small, its variation with the dose is not perfectly linear ($R^2 = 0.988$) and exhibits an unusual comportment with time (it starts to increase after 12 days).

Fig. 6 shows a comparison between the values of area measured under the absorption signal 'Exp' and areas under G-Sum spectra for the combinations 3-G and 4-G as function of time in the first two months of

storage. As expected, the gap between the values obtained in the case of the combination 4-G and the Exp values is large due to the variations of the line G-2 of this combination, especially in the first month of storage (Fig. 5b). 3-G presents an acceptable agreement with the Exp values. We can confirm from all these tests that the combination 3-G simulates correctly the behavior of the spectrum of glucose and responds generally to all criteria cited.

4. Conclusion

Several tests were conducted in order to find the most appropriate form of the contributions that constitute the spectrum of glucose. Taking into account the behavior observed for the experimental spectrum, it was concluded that three principal Gaussian contributions

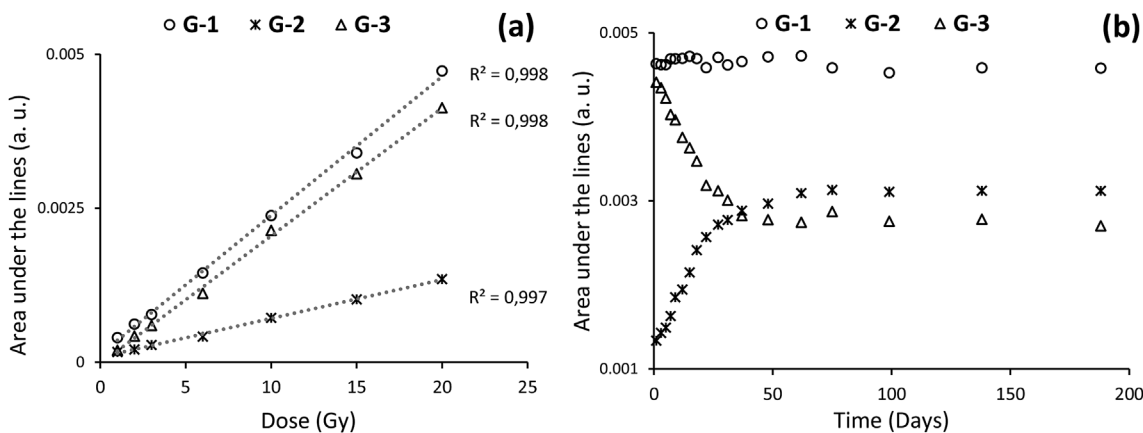


Fig. 4. Area response as a function of absorbed dose of G-1, G-2 and G-3 (a), post-irradiation evolution of spectral lines isolated by deconvolution using the combination 3-G (b).

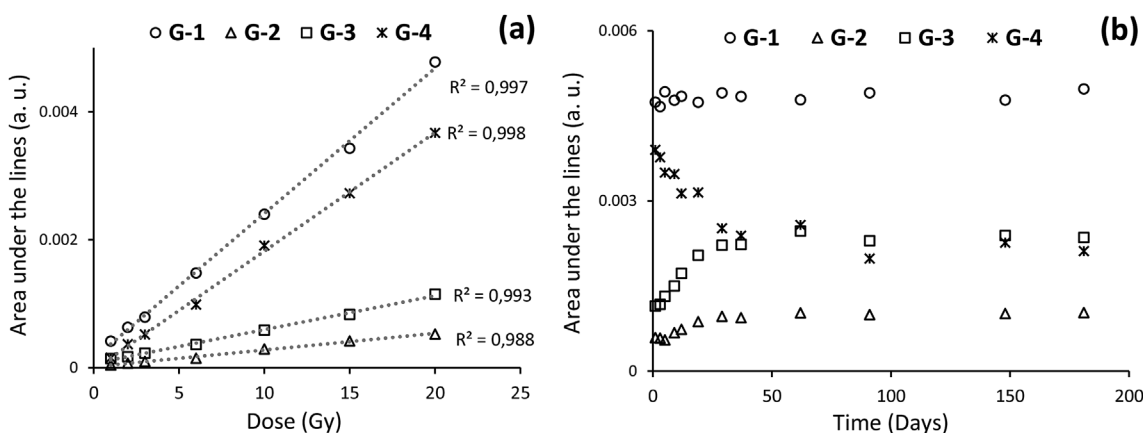


Fig. 5. Area response as a function of absorbed dose of the combination 4-G (a), post-irradiation evolution of spectral lines isolated by deconvolution using the combination 4-G (b).

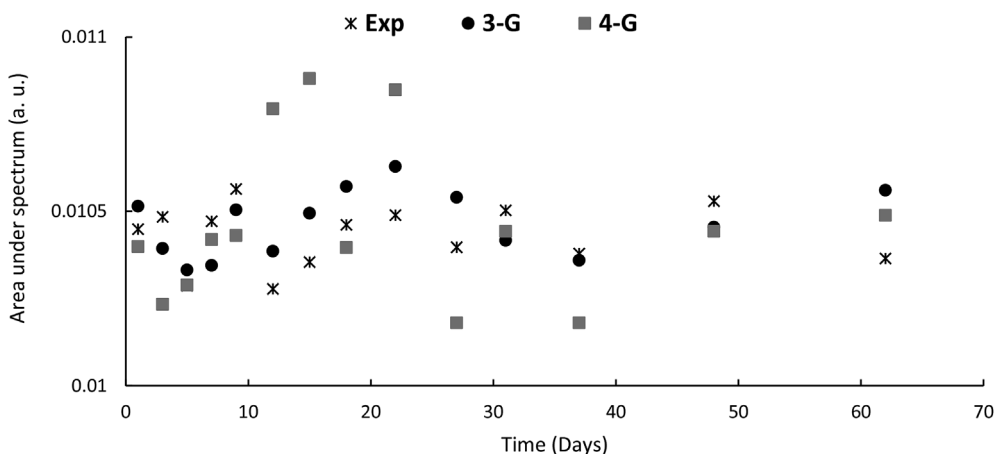


Fig. 6. Comparison between the values of area measured on the EPR absorption signal of glucose and the simulated spectra obtained in the case of the combinations 3-G and 4-G as function of storage time after irradiation.

made up properly this spectrum. In first two months of the sample storage, the first contribution increases and the second one decreases by the same extent, so the both effects cancel, while the third contribution remains stable. This result clarifies the fact that the area under the entire spectrum is relatively constant. Also, it is possible to use the third contribution separately for dosimetry measurements.

Variations in the shape of glucose spectrum with time after irradiation could be correlated with the variation of the concentrations of

different free radical species. The next phase of this study could be the determination of the chemical nature of the radicals produced after irradiation of glucose based on the compartment observed on the different contributions.

References

Alecu, R., Loomis, T., Alecu, J., Ochran, T., 1999. Guidelines on the implementation of

- diode in vivo dosimetry programs for photon and electron external beam therapy. *Med. Dosim.* 24, 5–12. [https://doi.org/10.1016/S0958-3947\(98\)00045-4](https://doi.org/10.1016/S0958-3947(98)00045-4).
- BAMPI, M., SERENO, A.M., SCHMIDT, F.C., LAURINDO, J.B., 2016. Evaluation of different software tools for deconvolving differential scanning calorimetry thermograms of salted beef. *Food Sci. Technol.* 36, 694–700. <https://doi.org/10.1590/1678-457x.10016>.
- Belahmar, A., Mikou, M., El Ghalmi, M., 2018a. Analysis by EPR measurements and spectral deconvolution of the dosimetric properties of lithium formate monohydrate. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* 431, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2018.06.028>.
- Belahmar, A., Mikou, M., Saidou, A.M., Baydaoui, R. El, Bougteb, M., 2018b. EPR study of dosimetric properties of glucose irradiated by X-photons and electrons: analyse of storage effect on produced free radicals. *Radiat. Phys. Chem.* 152, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2018.07.010>.
- Bradshaw, W.W., Cadena, D.G., Crawford, G.W., Spetzler, H. a, 1962. The use of alanine as a solid dosimeter. *Radiat. Res.* 17, 11–21. <https://doi.org/10.2307/3571206>.
- Brudvig, G.W., 1995. Electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Magn. Reson. X-RAY Spectrosc.* 246, 536–554. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(95\)46024-1](https://doi.org/10.1016/0076-6879(95)46024-1).
- Brunetti, A., Baffa, O., 2000. New deconvolution procedure for ESR spectra. *Radiat. Meas.* 32, 361–369. [https://doi.org/10.1016/S1350-4487\(00\)00045-7](https://doi.org/10.1016/S1350-4487(00)00045-7).
- Gavin, H.P., 2019. The Levenberg-Marquardt algorithm for nonlinear least squares curve-fitting problems. <https://people.duke.edu/~hpgavin/ce281/lm.pdf>.
- Grun, R., 2000. Methods of dose determination using ESR spectra of tooth enamel. *Radiat. Meas.* 32, 767–772. [https://doi.org/10.1016/S1350-4487\(99\)00281-4](https://doi.org/10.1016/S1350-4487(99)00281-4).
- Grun, R., 1998. Dose determination on fossil tooth enamel using ESR spectrum deconvolution with Gaussian and Lorentzian peak shape. *Anc. TL* 16, 51–56.
- Gustafsson, A.H., Olsson, S., Lund, A., Lund, E., Gustafsson, H., Olsson, S., Lundc, A., Lunda, E., 2004. Ammonium formate, a compound for sensitive EPR dosimetry. *Radiat. Res. Soc.* 161, 464–470. <https://doi.org/10.1667/RR3142>.
- Khoury, H.J., da Silva, E.J., Mehta, K., de Barros, V.S., Asfora, V.K., Guzzo, P.L., Parker, A.G., 2015. Alanine-EPR as a transfer standard dosimetry system for low energy X radiation. *Radiat. Phys. Chem.* 116, 147–150. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2015.03.015>.
- Krivokapić, A., Sanderud, A., Aalbergjø, S.G., Hole, E.O., Sagstuen, E., 2015. Lithium formate for EPR dosimetry (2): secondary radicals in X-irradiated crystals. *Radiat. Res.* 683, 675–683. <https://doi.org/10.1667/RR14046.1>.
- Lund, E., Gustafsson, H., Danilczuk, M., Sastry, M.D., Lund, A., Vestad, T.A., Malinen, E., Hole, E.O., Sagstuen, E., 2005. Formates and dithionates : sensitive EPR-dosimeter materials for radiation therapy. *Appl. Radiat. Isot.* 62, 317–324. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.08.015>.
- Marralle, M., Carlino, A., Gallo, S., Longo, A., Panzeca, S., Bolsi, A., Hrbacek, J., Lomax, T., 2016. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B EPR/alanine dosimetry for two therapeutic proton beams. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* 368, 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2015.12.022>.
- Mikou, M., Baydaoui, R. El, Zirari, Z., Bougteb, M., 2014. Analysis by electron paramagnetic resonance of dosimetric properties of glucose irradiated by X-rays 18MV produced by a linear accelerator " clinac2300DHX. *Phys. Chem. News* 72, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejimp.2015.10.050>.
- Mikou, M., Ghosne, N., El Baydaoui, R., Zirari, Z., Kuntz, F., 2015. Performance characteristics of the EPR dosimetry system with table sugar in radiotherapy applications. *Appl. Radiat. Isot.* 99, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.02.010>.
- Pauwels, E., Speybroeck, V.V.A.N., Waroquier, M., 2004. DFT-EPR study of radiation-induced radicals in . - 99. 102, 108.
- Pauwels, E., Speybroeck, V. Van, Waroquier, M., 2006. Radiation-induced radicals in ??-d-glucose: comparing DFT cluster calculations with magnetic resonance experiments. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 63, 795–801. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.10.027>.
- Piroonpan, T., Katemake, P., Panritdam, E., Pasanphan, W., 2017. Alternative chitosan-based EPR dosimeter applicable for a relatively wide range of gamma radiation doses. *Radiat. Phys. Chem.* 141, 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2017.06.001>.
- Ramani, R., Russell, S., O'Brien, P., 1997. Clinical dosimetry using mosfets. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 959–964. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00600-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00600-1).
- Regulla, D., 2000. From dating to biophysics—20 years of progress in applied ESR spectroscopy. *Appl. Radiat. Isot.* 52, 1023–1030. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00043-9](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00043-9).
- Sholom, S.V., Chumak, V.V., 2003. Decomposition of spectra in EPR dosimetry using the matrix method. *Radiat. Meas.* 37, 365–370. [https://doi.org/10.1016/S1350-4487\(03\)00013-1](https://doi.org/10.1016/S1350-4487(03)00013-1).
- Vanhaelewyn, G., Sadlo, J., Callens, F., Mondelaers, W., De Frenne, D., Matthys, P., 2000. A decomposition study of the EPR spectrum of irradiated sucrose. *Appl. Radiat. Isot.* 52, 1221–1227. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00075-0](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00075-0).
- Vestad, T.A., Malinen, E., Olsen, D.R., Hole, E.O., Sagstuen, E., 2004. Electron paramagnetic resonance (EPR) dosimetry using lithium formate in radiotherapy: comparison with thermoluminescence (TL) dosimetry using lithium fluoride rods. *Phys. Med. Biol.* 49, 4701–4715. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/20/003>.
- Viamonte, A., Rosa, L.A.R., Buckley, L.A., Cherpak, A., Cygler, J.E., 2008. Radiotherapy dosimetry using a commercial OSL system Radiotherapy dosimetry using a commercial OSL system 1261. .
- Yordanov, N.D., Georgieva, E., 2004. EPR and UV spectral study of gamma-irradiated white and burned sugar, fructose and glucose. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 60, 1307–1314. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2003.10.027>.