

THÈSE

en vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Structure de Recherche : Physique des Hautes Energies Modélisation et Simulation

Discipline : Physique

Spécialité : Physique Médicale et radioprotection

Présentée et Soutenue le : 18 / 05 / 2024

Par :

Essakpa Tomfey BAKOLIA

ETUDE DE L'INFLUENCE DE L'HETEROGENEITE DES TISSUS ET DES NEUTRONS SECONDAIRES SUR LE DEPOT DE DOSE EN HADRONTHERAPIE PAR SIMULATION MONTE CARLO CODE FLUKA

Devant le JURY :

Lalla BTISSAM DRISSI	PES	Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Président
Cherraj MOHAMMED	PES	Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Examineur/Rapporteur
Rachid AHL LAAMARA	PES	Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Examineur/Rapporteur
Halimi ABDELLAH	PES	Université Hassan I ISSS Settat	Examineur/Rapporteur
Abdessamad DIDI	Expert	CNESTEN	Co-Directeur de thèse
Rajaa SEBIHI	PES	Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Directeur de thèse

Année Universitaire : 2023 - 24

DEDICACES

Je dédie cette thèse

A mes défunts géniteurs qui malheureusement ne sont pas là pour vivre l'heureux aboutissement de ce travail qu'ils ont initiés depuis mes premiers pas. J'espère que de là où ils sont, ils seront fiers de ce que devient leur fils.

A mon fils qui durant ces dernières années a subi la charge de cette thèse a travers mes absences répétés à ses côtés.

A ma compagne qui a sue bien jouer le rôle de père et de mère pour notre fils. Merci pour ton amour, ta patience et ta présence dans notre vie

A mes frères et sœurs vous m'avez témoignée votre amour malgré la distance qui vous séparait de moi. Merci d'avoir été toujours disponible pour ma petite famille et moi.

REMERCIEMENTS

C'est avec satisfaction et de joie que je formule ces quelques mots pour témoigner ma reconnaissance à cette équipe dynamique du laboratoire de physique hautes Energie-Modélisation et Simulation pour l'accompagnement durant toutes ces années de recherches

Professeur LALLA BTISSAM DRISSI, Présidente du jury, professeur d'Enseignement Supérieur à la faculté des Science de Rabat, nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissant pour l'intérêt que vous avez porte sur notre travail. Trouvez ici toute notre gratitude.

Professeur CHERRAJ MOHAMMED, rapporteur et examinateur, professeur d'enseignement supérieur à la faculté des sciences de Rabat, je tiens à vous renouveler mes remerciements pour votre enseignement et gentillesse. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

Professeur Rachid AHL LAAMARA rapporteur et examinateur, professeur d'enseignement supérieur à la faculté des sciences de Rabat. A travers ces quelques mots qui viennent du profond de mon cœur je voudrais vous dire un grand merci pour m'avoir permis a ce jour de réalisé mon rêve que le tout puissant dans sa miséricorde vous bénisse.

Professeur Halimi ABDELLAH. Rapporteur et examinateur, professeur d'enseignement supérieur à ISSS Settat. Je ne me trouverai jamais les bons mots pour vous témoigner ma reconnaissance mais j'espère vous toucher par ces quelques mots témoignant mon admiration pour votre amour pour le travail bien fait et la culture de l'excellence. Soyez bénis à la hauteur de vos attentes.

C'est avec la plus grande gratitude et reconnaissance que je souhaite remercier

Mme Rajaa SEBIHI, ma directrice de thèse professeur d'enseignement supérieur à l'université Mohammed Vde Rabat. A ma demande de travailler sous votre direction, sans me connaître vous n'avez pas hésité à m'accorder votre confiance. Durant cette longue aventure vous avez été présente à chaque étape préparatoire de ce travail. Vous étiez là comme une guide, une conseillère éclairée, une encadrante et une tutrice. Je voudrais par ces mots vous témoignez toute ma reconnaissance.

Monsieur Abdessamad DIDI, mon codirecteur, chercheur au Centre National de l'Energie, des Sciences Techniques Nucléaires (CNESTEN) de Rabat. Durant ces années vous avez pu vous rendre disponible pour me transmettre vos expériences et connaissances lors de nos rencontres

d'échanges et discussions téléphoniques ; vous avez toujours fait les choses en considérant mon point de vue sur le sujet. Grâce à votre implication et vos conseils avisés, j'ai pu aujourd'hui aboutir à ce projet qui marquera le début d'une nouvelle aventure dans ma vie. Cette collaboration pour moi sera sans doute la plus marquante de ma vie pour cette confiance que vous m'avez accordée, votre bienveillance, votre grande ouverture d'esprit et votre soutien sans faille. En ces quelques mots, trouver toute la sympathie et le respect que je vous porte.

J'exprime également mes remerciements à Monsieur Kokou ADAMBOUNOU, docteur en médecine spécialiste en radiologie diagnostic et médecine nucléaire, docteur Ès sciences en biophysique spécialiste en télémedecine et radioprotection, professeur titulaire de biophysique et médecine nucléaire, responsable en assurance qualité à la faculté des sciences de la santé de l'université de Lomé et médecin radiologue au centre hospitalier universitaire campus. Cher professeur, malgré vos charges vous avez toujours su composer avec votre emploi du temps pour répondre à mes nombreuses inquiétudes, et partager, au travers de nos échanges et discussions votre expérience. Vos conseils, votre amour pour le travail bien fait, votre rigueur, la discipline que vous m'avez enseignée sont sans doute les principes qui m'ont conduit jusqu'ici à ce jour. Merci pour tous vos enseignements et engagement à mes côtés.

A monsieur Eyakifama HAZOU, docteur en physique nucléaire et physicien médical à l'hôpital Docta Lafia, J'adresse mes plus vifs remerciements pour votre investissement et votre enthousiasme vis-à-vis de ce projet thèse. Votre expérience et implication a été un atout très considérable au bon avancement de chacune des étapes de ce travail. Je vous remercie tout particulièrement pour votre formidable efficacité lors des différentes étapes d'élaboration de cette thèse, que vous avez su rendre plus agréables par votre dynamisme et vos attentions.

Mes sincères remerciements vont également au docteur Komi AMANGA directeur du centre hospitalier universitaire Kara pour son accompagnement.

Aux professeurs ADJENOU et AGODA respectivement chef service d'unité d'imagerie médicale des centres hospitaliers universitaires campus et sylvanus olympio, tous enseignants chercheurs à la faculté des sciences de la santé de l'université de Lomé. Vous avez été pour nous des modèles à suivre. Vos conseils et orientations nous ont amené aujourd'hui à se faire une place dans le monde de la recherche. Nous ne saurons comment vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour nous. Nous demandons seulement au tout puissant de vous accorder longue vie pour que nous continuions à bénéficier de vos expériences, enseignements et vos conseils

Ma reconnaissance va également à l'endroit du professeur N'TIMON, enseignant chercheur à la faculté des sciences de la santé de l'Université de Kara et chef service de l'unité d'imagerie médicale du centre hospitalier universitaire de Kara.

Ma gratitude va également à l'endroit de docteur DAGBE maitre-assistant a la faculté des sciences de la santé de Kara et radiologue au centre hospitalier universitaire de Kara.

Je voudrais également dire merci à ces personnes spéciales qui n'ont pas hésité à m'apporter leur soutien quand j'en avais le plus besoin. Je veux faire cas de Mr BANLA docteur en agronomie à l'ICAT à KARA et Mr DEWA docteur en agronomie à l'ITRA de Lomé. Trouvez ici toute ma marque de reconnaissance.

Un sincère merci à mon tuteur Mr Damtaré DOUTI technicien à l'agence pour la Sécurité de la Navigation Aérienne en Afrique et à Madagascar (ASECNA). Merci pour ton soutien sans faille, et ta présence continue. Tu as été un pilier phare pour l'aboutissement de ce projet. Sache que je suis très heureux de t'avoir à mes côtés.

A tous ces proches qui ont été toujours à mes côtés pour me booster, me donner la force, je veux parler ici de vous ces personnes qui ne sont pas aujourd'hui que des amis pour moi mais des frères, des conseillers, des motivateurs. Il s'agit Ebe TOMEKAN, Anani EGBITRI, Amine KONDO AFO, Magnouréwa TCHAOU, Asmam SIMTAYELE, Kaborabalo PAPRE. Sachez que je manque de mots pour vous témoigner ma gratitude. Dieu vous rende au centuple tous vos bienfaits

A tous mes collègues de l'unité d'imagerie médicale du centre hospitalier universitaire de Kara je vous dis sincère merci. Merci pour votre amour, et mots d'encouragements durant ces années. Vous constitué pour moi une seconde famille.

Résumé

L'objectif premier de la radiothérapie est d'irradier les cellules cancéreuses en administrant à la tumeur une dose suffisamment élevée de rayonnement ionisant, tout en épargnant les tissus sains environnants. Ce double objectif a motivé l'expérimentation des particules chargées et le développement de l'hadronthérapie. Pour une meilleure exploitation de cette modalité nous avons fait recours dans notre étude au code Monte Carlo FLUKA version 4-1.1 et flair 3.1-14. Pour simuler le transport des faisceaux de protons de 100, 150, 200 MeV, d'ions carbone 100, 285, 390 MeV et d'antineutron de 18, 20 et 25 MeV dans un fantôme d'eau. Les résultats montrent la distribution de doses et la profondeur de pénétration de ces différents faisceaux. Les faisceaux de protons et d'ion carbones présentent presque les mêmes caractéristiques de dépôt de dose. Le parcours de ces faisceaux est caractérisé par une dose d'entrée faible et un parcours fini dans le fantôme qui se matérialise par un pic caractérisant un dépôt de dose localisée. Pour un proton de 100 MeV le parcours dans un fantôme d'eau est estimé à 7,6 cm et de 15,7 cm et 25,6 cm respectivement pour des faisceaux mono énergétique de proton de 150 et 200 MeV. Un faisceau d'ion carbone de même intensité que les protons pénètrent moins. Dans un fantôme d'eau, un faisceau de carbone de 100 MeV a une profondeur de pénétration de 2,6 cm, de 15,7 cm et 25,6 cm pour les intensités de 285 et 390 MeV. Contrairement aux protons et aux ions carbones, les antineutrons n'ont pas un parcours fini dans la matière. Ils ont un dépôt de dose similaire à celui des photons, électrons et neutrons. Ils sont caractérisés par un

n dépôt de dose élevé à l'entrée suivi d'une décroissance exponentielle. Cependant, la présence de l'os, l'air, la vessie vide et pleine et l'aluminium, acier inoxydable et le plomb sur le trajet du faisceau, entraîne une modification de dépôt et de distribution de dose dans le fantôme d'eau pour certaines et non pour d'autres. Les matériaux tels que l'os l'air, l'acier inoxydable et plomb ont impactés le profil de dépôt de dose en donnant naissance à un second pic qui se situe soit en avant ou en arrière du pic initial. La vessie quelle que soit sa présentation physiologique (contenance normale, vide ou pleine d'urine) n'impacte pas les parcours des faisceaux. Parmi ces modalités d'hadronthérapie, la protonthérapie est la technique la plus répandue. Ces patients doivent bénéficier des mesures de protection maximale. En protonthérapie la dose indésirable reçue par le patient provient des secondaires notamment des neutrons. Les résultats de cette étude montrent une inégalité dans la répartition des neutrons secondaires. La dose des secondaires reçus par un tissu ou organe dépend de la localisation par rapport à la cible de traitement. Il a été également d'identifier les facteurs influant la production des neutrons secondaires. Les données enregistrées dans cette étude établissent également un rapport entre l'énergie du faisceau primaire et la production des secondaires. Les faisceaux primaires de forte intensité entraînent une importante production des secondaires. Au-delà de l'intensité, plus le faisceau traverse des matériaux, les neutrons secondaires produits sont plus importants. Ceci confirme donc que la procédure passive de mise en forme du faisceau engendre plus de neutron secondaire que la technique active.

Les résultats de cette étude ont clairement exposé les avantages de l'usage des particules chargées dans la prise des affections cancéreuses et relevé l'impact que peut avoir l'hétérogénéité de l'anatomie humaine sur le dépôt de dose en fin éviter une surexposition des tissus sains et une sous exposition de la zone tumorale tout en veillant sur les doses additionnelles dues aux secondaires notamment aux neutrons déposés dans les tissus sains.

Mots : hadronthérapie, dose, hétérogénéité, fluence, Fluka

Summary

The primary objective of radiotherapy is to eradicate cancer cells by administering a sufficiently high dose of ionizing radiation to the tumor, while sparing surrounding healthy tissue. This dual objective motivated the experimentation with charged particles and the development of hadron therapy. For better exploitation of this modality, in our study we used the Monte Carlo FLUKA version 4-1.1 and flair 3.1-14 to simulate the transport of the proton beams of 100, 150, 200 MeV, carbon ions 100, 285, 390 MeV and antineutron beams of 18, 20 and 25 MeV in water ghost. The results show the dose distribution and penetration depth of these different beams. Proton and carbon ion beams exhibit almost the same dose deposition characteristics. The path of these beams is characterized by a low input dose and a finite path in the phantom which is materialized by a peak characterizing a localized dose deposit. For a 100 MeV proton the path in a water phantom is estimated at 7.6 cm and 15.7 cm and 25.6 cm respectively for single energy proton beams of 150 and 200 MeV. A carbon ion beam of the same intensity as the protons penetrates less. In a water phantom, a 100 MeV carbon beam has a penetration depth of 2.6 cm and 15.7 cm and 25.6 cm for the intensities of 285 and 390 MeV. Unlike protons and carbon ions, antineutrons do not have a finite path through matter; they have a dose deposition similar to that of photons, electrons and neutrons. They are characterized by a high dose deposition at the entrance followed by an exponential decay. However, the introduction of materials such as bone, air, empty and full bladder and aluminum, stainless steel and lead into the geometry, results in a change in deposition and dose distribution in the phantom d water for some and not for others. Materials such as bone, air, stainless steel and lead impacted the dose deposition profile by giving rise to a second peak which is located either ahead or behind the initial peak. Unlike these materials, the bladder, whatever its physiological presentation (normal capacity, empty or full of urine), does not impact the paths of the beams. Among these hadrontherapy modalities, proton therapy is the most common technique. Therefore, more patients are going through this therapeutic modality and must benefit from maximum protection measures. In proton therapy, the undesirable dose received by the patient comes from secondaries, particularly neutrons. The results of this study show an inequality in the distribution of secondary neutrons. The dose of secondary substances received by a tissue or organ depends on the situation in relation to the treatment target. It was also necessary to identify the factors influencing the production of secondary neutrons. Our results also prove that the energy of the primary beam is a key factor in the production of the secondaries. The higher the intensity of the primary beam, the greater the production of the secondary beams. The more intense the beam passes through materials, the more secondary neutrons produced. This therefore confirms that the passive beam shaping technique generates more secondary neutrons than the passive technique.

The results of this study clearly exposed the advantages of the use of charged particles in the treatment of cancerous conditions and noted the impact that the heterogeneity of human anatomy can have on the dose deposition in order to avoid overexposure of the healthy tissues and underexposure of the tumor area while monitoring additional doses due to secondary effects, particularly neutrons deposited in healthy tissues.

Keyword: hadron therapy, dose, heterogeneity, fluence, Fluka

Listes des abréviations

FLUKA: FLUktuierende KAskade or FLUctuating CAscade
LET : Transfert d'Énergie Linéique
CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer
GLOBOCAN ou GCO: Global Cancer Obsevatory
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
TDM : Tomodensitométrie
PCI : Produit de Contraste Iodé
TEMP : Tomographie par Emission Mono Photonique
TEP : Tomographie par Emission de Positron
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
CCP : Comité de Concertation Pluridisciplinaire
ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
Gy : Gray
MeV : Mégaélectronvolt
KeV : Kilo électronvolt
IMRT : Radiothérapie par Modulation d'intensité
LBL : Lawrence National Laboratory
HIMAC: Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba
PTCOG: Particle Therapy Co-Operative Group
EBR : Efficacité Biologique Relative
PTV : Volume Clinique de Traitement
TPS : Système de Planification de Traitement
OARs : Organes À Risques
CERN : Organisation Européenne pour la Recherche Nucléaire.
INFN: National Institute for Nuclear Physics
NPTC : Northeast Proton Therapy Center
CAL : Centre Antoine Lacassagne
PSI : Paul Sherrer Institute
NAC : National Accelerator Center
DICOM : Imagerie Numérique et Communication en Médecine
FWHM: Full Width at Half Maximum

Table des matières

Dédicaces.....	i
Remerciements.....	ii
Résumé.....	iv
Listes des abréviations.....	xi
Tables des matières.....	vii
Listes des figures.....	x
Listes des tableaux.....	xiv
Introduction	1
Chapitre I /Généralités et moyens de traitement en cancérologie.....	4
I.1 Définition et épidémiologie.....	4
I.2 Moyens de diagnostics des cancers.....	6
I.2.1 Examen anatomopathologique.....	6
I.2. 2 Imagerie médicale.....	6
I.2. 3. Médecine nucléaire	7
I.3 Traitement des cancers.....	9
I.3.1- la chirurgie.....	9
I.3.2- La chimiothérapie	9
I.3.3- la radiothérapie.....	10
I.3.3.1 La Radiothérapie interne.....	10
I.3.3.1.1 La curiethérapie.....	11
I.3.3.1.2 La radiothérapie interne vectorisée.....	12
I.3.3.3 La radiothérapie externe.....	12
Chapitre II /Rayonnements ionisants et interactions avec la matière.....	14
II .1 Les types de rayonnements.....	14
II. 2 Interactions des rayonnements avec la matière.....	15
II.2.1 Interactions d'un photon avec la matière.....	15
II. 2.2 Interaction d'une particule chargée avec la matière.....	17
II.2.2.1 Particule chargée légère.....	18
II.2.2.2 Particules chargées lourdes.....	19

II.2.2.3 Interaction des neutrons avec la matière.....	21
II.3 Conséquences des radiations sur les tissus.....	22
Chapitre III / Hadronthérapie.....	26
III.1 Etat d'art.....	26
III.1.1 Etudes antérieures sur dépôt de dose en hadronthérapie.....	26
III.1.2 Etudes antérieures sur la problématique des neutrons secondaires.....	28
III. 2 Généralité sur l'hadronthérapie.....	28
III. 2.1 les différentes modalités hadronthérapie.....	30
III 2.2.1. Neutronthérapie.....	31
III. 2.2.2. Protonthérapie.....	32
III.2.2.3. Hadronthérapie par ion carbone.....	32
III.2.2 Particularité de l'hadronthérapie.....	34
III.2.2.1- intérêt physiques.....	34
III.2.2.1.1 Pic de Bragg et Pic de Bragg Étala.....	35
III.2.2.1.2 Technique passive de mise en forme du faisceau.....	36
III.2.2.1.3 Technique active de mise en forme du faisceau.....	37
III.2.2.2 Intérêt radiobiologique.....	38
III.2.3 Les indications de l'hadronthérapie.....	38
III.2.4 Avantage de l'hadronthérapie.....	39
III.2.5 Assurance Qualité en hadronthérapie.....	40
III.2.6 Problématique des rayonnements secondaires crée par protonthérapie.....	42
III.2.6.1 Mécanisme et origine des neutrons secondaires.....	42
III.2.6.2 Risque associé aux doses dues aux neutrons secondaires.....	44
III.2.6.3 Estimation de doses dues aux neutrons secondaires.....	44
III.2.6.3.1. Facteurs influents la production des neutrons secondaires.....	45
III.2.6.3.2. Modèle d'estimation des doses dues aux neutrons secondaire.....	45
III.2.6.3.2.1. Modèle analytique.....	45
III.2.6.3.2.2. Modèle numérique.....	46
Chapitre IV- Simulation MONTE CARLO FLUKA.....	47

IV.1 Présentation du code monte Carlo FLUKA.....	47
IV. 1.1 Entrée FLUKA.....	48
IV.2 Modélisation monte Carlo Fluka du fantôme d'eau de l'étude.....	49
IV.2.1- modélisation fantôme d'eau.....	49
IV.2.2- Modélisation de la source.....	51
IV.3- Condition de simulation Fluka.....	52
IV.4 Validation du modèle.....	53
IV.5 Rendement en profondeur et distribution latérale de profil dose de carbone, proton et antineutron...	55
IV.5.1-Ions carbonés.....	56
IV.5.1.1 Ion carbone de 100 MeV/u.....	56
IV.5.1.2 Ion carbone de 285 MeV/u.....	57
IV.5.1.3 Ion carbone de 390 MeV/u.....	57
IV.5.2 Protons.....	59
IV.5.2.1 Proton de 100 MeV.....	59
IV.5.2.2 Proton de 150 MeV... ..	60
IV.5.2.3Proton de 200 MeV.....	61
IV.5.3- Antineutrons.....	62
IV.5.3.1Antineutrons de 18 MeV.....	62
IV.5.3.1 Antineutrons de 20 et 25 MeV.....	63
IV.5.3.1 Antineutrons et autres sources de rayonnements.....	64
IV. 6 Discussions.....	65
III.7 Conclusion.....	67
IV. 8- Effets cellulaires (hétérogénéités) sur la distribution de doses.....	68
IV.8.1 Matériels et Méthodes.....	68
IV.8.2 Résultats.....	70
IV.8.3 Discussions.....	74
IV.8.4 Conclusion	76
IV.9 Neutrons secondaires en protonthérapie.....	76
IV.9.1 Matériels et méthodes.....	76

IV.9.2 Résultats.....	77
IV.9.3 Discussion.....	83
Conclusion générale.....	85
Références.....	88
Contributions scientifiques.....	101

Listes des figures

Figure 1: Formes de cancers les plus diagnostiqués en 2020 dans le monde.....	5
Figure 2: Cancers ayant causés plus de décès dans le monde en 2020.....	5
Figure 3 : Architecture de la radiothérapie.....	11
Figure 4: Phases d'interaction après le passage d'une particule ionisante dans un milieu biologique, suivant l'échelle du temps.....	14
Figure 5 : Effet photoélectrique.....	15
Figure 6 : Effet Compton.....	15
Figure 7 : Création des paires électrons positrons.....	16
Figure 8 : Effet direct et indirect sur la molécule de L'ADN.....	17
Figure 9: Naissance et Évolution de l'hadronthérapie.....	20
Figure 10: Répartition des patients traités en fonction de la modalité utilisés.....	21
Figure 11: cartographie illustrant les centres de protonthérapie dans le monde (PTCOG).....	22
Figure 12: cartographie illustrant les centres de carbone thérapie dans le monde.....	23
Figure 13 : Dépôt de dose d'un faisceau de proton de 200MeV dans un fantôme d'eau.....	27
Figure 14 : Dépôt de dose d'un faisceau d'ion carbone de 300MeV dans un fantôme.....	27
Figure 15 : illustration de la création du Pic de Bragg étalé.....	28
Figure 16 : illustration de la technique de mise en forme passive du faisceau.....	29
Figure 17 : technique dynamique de mise en forme du faisceau.....	30
Figure 18 : illustration d'irradiation d'une tumeur avec les photons X et protons.....	32
Figure 19 : Schéma montrant les principaux éléments techniques de la prise en charge du patient en radiothérapie.....	34
Figure 20 : illustration du mécanisme de production des particules secondaires en protonthérapie.....	36
Figure 21 : illustration de la géométrie dans notre fichier d'entrée Fluka vu à l'interface Flair.....	46
Figure 22 : illustration physique de la géométrie du modèle de notre fantôme d'eau.....	46

Figure 23 : illustration de notre fantôme d'eau avec l'interface flair.....	47
Figure 24 : illustration de notre fichier d'entrée avec l'interface Flair montrant notre modèle conçu irradié par un faisceau mono énergétique de carbone de 200 MeV.....	47
Figure 25 : modèle conçu dont un fantôme d'eau est irradié par faisceau mono énergétique émis a d'un point situé à 100 Cm de la cible en direction de l'axe z.....	48
Figure 26. Dose relative à l'entrée en fonction de la profondeur dans l'eau pour un faisceau d'ion carbone 200 MeV/u.....	49
Figure 27 : mesure de profil de dépôt de dose en profondeur de carbone, photons et cobalt 60.....	50
Figure 28 : mesure de la courbe d'ionisation des ions carbonés dans l'eau.....	50
Figure 29 : Comparaisons du profil de dose dans l'eau pour un faisceau de carbone de 200 MeV mesuré au GSI et calculé par Shardt et al avec la simulation Fluka.....	50
Figure 30 : distribution de dose en profondeur d'un faisceau d'ions de carbone de 100 MeV/u. en (a) la distribution de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	52
Figure 31: distribution latérale de dose d'un faisceau d'ion carbone de 100 MeV/u. en (a) la distribution latérale de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	53
Figure 32 : distribution de dose en profondeur d'un faisceau d'ions de carbone de 285 MeV/u. en (a) la distribution de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	53
Figure 33 : distribution latérale de dose d'un faisceau d'ions de carbone de 285 MeV/u. en (a) la distribution latérale de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	53
Figure 34 : distribution de dose en profondeur d'un faisceau d'ions de carbone de 390 MeV/u. en (a) la distribution de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	53
Figure 35 : distribution latérale de dose d'un faisceau d'ions de carbone de 390 MeV/u. en (a) la distribution latérale de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	54
Figure 36 : Rendement en profondeur de faisceau de carbone de 100, 285 et 390 MeV/u dans un fantôme d'eau. En (a), le rendement de dose en 2D et en 1D en (b).....	54
Figure 37: distribution latérale de dose de faisceau de carbone de 100, 285 et 390 MeV/u dans un fantôme d'eau. En (a), la distribution latérale de dose en 2D et en 1D en (b).....	54
Figure 38 : distribution de dose en profondeur d'un faisceau de proton de 100 MeV. En (a) la distribution de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	55
Figure 39: distribution latérale de dose d'un faisceau de proton de 100Me. En (a) la distribution latérale de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	56
Figure 40 : distribution de dose en profondeur d'un faisceau de proton de 150 MeV/u. en (a) la distribution de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	56
Figure 41: distribution latérale de dose d'un faisceau de proton de 150 MeV. En (a) la distribution latérale de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	56
Figure 42 : distribution de dose en profondeur d'un faisceau de proton de 200 MeV. en (a) la distribution	

de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	57
Figure 43: distribution latérale de dose d'un faisceau de proton de 200 MeV. En (a) la distribution latérale de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	57
Figure 44 : Rendement en profondeur de faisceau de proton 100, 150 et 200 MeV dans un fantôme d'eau. En (a), le rendement de dose en 2D et en 1D en (b).....	57
Figure 45: distribution latérale de dose de faisceau de proton de 100, 150, 200 MeV dans un fantôme d'eau. En (a), La distribution latérale de dose en 2D et en 1D en (b).....	58
Figure 46 : distribution de dose en profondeur d'un faisceau d'antineutron de 18 MeV en (a) la distribution de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	58
Figure 47: distribution latérale de dose d'un faisceau d'antineutron de 18 MeV. En (a) la distribution latérale de dose en 2D dans le fantôme d'eau et en (b) la distribution en 1D.....	59
Figure 48 : Rendement en profondeur de faisceau d'antineutron de 18 MeV, 20 MeV et 25 MeV dans un fantôme d'eau représenté en 2D et 1D.....	59
Figure 49: distribution latérale de dose de faisceau d'antineutron de 18, 20, 25 MeV dans un fantôme d'eau. En (a), La distribution latérale de dose en 2D et en 1D en (b).....	59
Figure 50 : dépôt de dose de certains faisceaux de rayonnements utilisés en radiothérapie.....	60
Figure 51 : configuration du fantôme en 2D et 3D avec en son sein le petit volume hétérogène dans Fluka geoviewer.....	65
Figure 52: profil de dose des ions carbones, protons, et antineutrons dans un fantôme hétérogène d'eau.....	65
Figure 53 : profil de dépôt de doses d'un faisceau d'ion carbone de 285 MeV irradiant un fantôme d'eau avec en son sein des morceaux de tissus hétérogène (air, os compact, tissus adipeux, muscles squelettiques) placé à profondeur de 5cm dans sur l'axe de z.....	66
Figure 54 : profil de dépôt de doses d'un faisceau de proton de 150 MeV irradiant un fantôme d'eau avec en son sein des morceaux de tissus hétérogène (air, os compact, tissus adipeux, muscles squelettiques) placé à profondeur de 5cm dans sur l'axe de z.....	67
Figure 55: profil de dépôt de doses d'un faisceau d'antineutron de 18 MeV irradiant un fantôme d'eau avec en son sein des morceaux de tissus hétérogène (air, os compact, tissus adipeux, muscles squelettiques) placé à profondeur de 5cm dans sur l'axe de z.....	68
Figure 56 : profil de dépôt de doses d'un faisceau de proton de 150 MeV irradiant un fantôme d'eau avec en son sein des morceaux de métaux (Plomb, aluminium, acier inoxydable) placé à profondeur de 5cm dans sur l'axe de z.....	68
Figure 58 : fantôme d'eau modélisé pour étude.....	72
Figure 59 : récapitulative sur le dépôt de dose en profondeur des protons dans un fantôme d'eau.....	72
Figure 60 : la distribution en 2D des neutrons secondaires émis par les faisceaux de proton de 100, 150 et 200 MeV dans un fantôme d'eau.....	73
Figure 61 : mesure de la fluence de neutrons secondaires émis par des faisceaux de protons de différentes intensités (100, 150 et 200 MeV) dans un fantôme homogène d'eau.....	74

Figure 62 : mesure de la fluence des neutrons à hauteur des Pic des faisceaux de proton de 100, 150 et 200 MeV dans un fantôme d'eau homogène.....	75
Figure 63 : position des témoins de mesure et fluence des neutrons mesurés à différentes positions en profondeur (3,18 et 33 cm) dans le fantôme d'eau suivant l'axe Z.....	75
Figure 64 : position des témoins de mesure et fluence des neutrons mesurés à différentes positions en profondeur dans le fantôme (3,18 et 33 cm) et hors le fantôme d'eau (40, 45) suivant l'axe Z.....	76
Figure 65 : position des témoins de mesure et fluence des neutrons mesurés de part et d'autre de l'axe Z (3 cm au-dessus et en dessous de l'axe Z) dans le fantôme d'eau.....	76
Figure 66 : position des témoins de mesure et fluence des neutrons mesurés de part et d'autre de l'axe Z (8,5 cm au-dessus et en dessous de l'axe Z) dans le fantôme d'eau.....	77
Figure 67 : Position d'un morceau de plomb de 1 cm d'épaisseur situé 4cm avant le fantôme d'eau traversé par un faisceau de proton de 200 MeV.....	77
Figure 68 : Position d'un morceau de plomb et d'argent de 1cm d'épaisseur situé à -6,5 et -5cm avant le fantôme d'eau traversé par un faisceau de proton de 200 MeV.....	78
Figure 69 : fluence des neutrons secondaires d'un faisceau de proton de 200 MeV à la surface et à l'intérieur du témoin.....	78

Listes de tableaux

Tableau I : les principales caractéristiques des effets déterministes et stochastiques.....	18
Tableau II : Comparaison des propriétés des hadrons utilisés en radiothérapie.....	24
Tableau III: Etudes sur la dosimétrie des neutrons en protonthérapie avec différents détecteurs	39
Tableau IV : Principale études dosimétriques relative aux neutrons secondaires.....	42
Tableau V : paramétrage et réglages du MC Fluka pour la simulation.....	51
Tableau VI : récapitulatif sur l'intensité, le nombre et la durée de la simulation des ions carbones.....	52
Tableau VII : récapitulatif sur l'intensité, le nombre et la durée de la simulation des ions carbones.....	55
Tableau VIII : position des pics des détecteurs par rapport aux pics de Bragg des différents faisceaux...	74

Introduction

Fondé au début des années 1900 grâce à la découverte des rayons X et de la radioactivité, la radiothérapie reste au côté de la chirurgie et la chimiothérapie les possibilités médicales de traitement des cancers. Très sollicitée, cette modalité de prise en charge locorégionale des affections cancéreuses a connu de profondes mutations au cours de ces dernières décennies et est devenue à ce jour une arme efficace dans la prise en charge des tumeurs. Malgré les avancées technologiques, la radiorésistance et la localisation des certaines tumeurs par rapport aux organes demeurent toujours un sérieux problème pour l'usage des photons X et gamma.

Afin de dépasser les limites physiques et biologiques de la radiothérapie traditionnelle, Wilson a proposé en 1946 l'utilisation de particule chargées (protons) dans la pratique médicale sur la base de ses travaux et ceux de son prédécesseur R. Kleeman [1]-[2]. Connue sous le nom de hadronthérapie, cette nouvelle technique utilise des particules chargées (électrons, protons, deutons, ions) ou neutre (neutrons) comme source de rayonnement pour le traitement des cancers. Elle se démarque de la radiothérapie conventionnelle par les propriétés physiques et biologiques que lui confèrent ces particules. Parmi ces particularité on peut parler entre autres d'une concentration de dose déposée en fin de parcours appelé pic de Bragg, une précision balistique, une efficacité biologique élevée faisant de cette modalité thérapeutique un moyen efficace et idéal dans le traitement des cancers radio résistants, à accès difficile ou à localisation problématique par rapport aux organes à risque et surtout dans la prise en charge des tumeurs pédiatriques pour minimiser la survenue des cancers radio induits en raison de la bonne protection des tissus sains au voisinage des tissus cancéreux[3].

Vu l'avenir qu'offre cette technique thérapeutique, les défis logistiques et économiques n'ont pas été un frein à son expansion. On dénombre une centaine de centres d'hadronthérapie opérationnels, plusieurs dizaines en cours de réalisations et en projet à travers le monde avec plus de 260000 prises en charges [4]. Ces centres n'utilisent uniquement que les faisceaux de proton et d'ion carbone comme source de production de rayonnements. Les faisceaux issus de ces sources de rayonnements sont mise en forme par deux techniques qui sont : la mise en forme passive et active. La mise en forme passive consiste placer différents constituants (les diffuseurs, modulateur et collimateurs) sur la trajectoire du faisceau à obtenir un pic de Bragg étalé sur la profondeur de la tumeur en créant plusieurs pics successifs et la technique dite dynamique qui est le contraire de la technique précédente.

Cependant cette technologie de haute précision dont l'efficacité n'est plus à démontrer en matière de prise en charge des pathologies tumorales notamment radio résistantes, est source de production de particules secondaires comme les neutrons mettant en cause la radioprotection des patients. En effet, le passage des hadrons dans la matière biologique enclenche de multiples

interactions (nucléaire) complexes qui aboutissent à l'émission des particules secondaires constituées majoritairement des neutrons qui sont des particules neutres capables de déposer des doses à distance de la zone cible [5], [6]. Cette dose additionnelle délivrée au patient incluant principalement des neutrons qui ont une efficacité biologique relativement élevée ne peut être sans conséquences à court ou à long termes, ce qui illustre l'attribution de la métaphore « épée à double tranchant » [7].

Au regard des avantages qu'offrent l'utilisation des particules chargées dans la prise en charge des affections cancéreuses, la problématique des doses additionnelles délivrées par les neutrons secondaires issues de l'interaction de ces particules a été passée sous silence pendant de longues périodes. Mais au cours de ces dernières décennies, la tendance s'est inversée, le thème a été abordé sous divers angles. Certains se sont intéressés à l'aspect dosimétrique (équivalent de dose aux organes par le biais de fantômes anthropomorphes ou d'eau et dose ambiante dans les salles de traitement) et d'autres sur l'évaluation des risques qu'encourent les patients en se basant sur les statistiques dosimétriques.

Au côté de la méthode classique de mesure de doses (primaire et secondaire) en radiothérapie en générale et en hadronthérapie en particulier, se figurait également la technique d'évaluation Monte Carlo. La précision et la réduction des incertitudes de cette technique font d'elle un outil très prisé en hadronthérapie en raison de la forte concentration de dose déposée. Cependant malgré son efficacité et sa fiabilité, son utilisation dans la routine clinique reste problématique en raison de sa durée d'exécution trop longue.

Dans ce travail de thèse il sera question de développer un modèle basé sur le code Monte Carlo (FLUKA) pour faire sortir les avantages de certaines de ces particules en explorant leur distribution des doses en profondeur (protons, ions carbone et antineutrons) dans un premier temps et secundo l'impact que peut avoir certains tissus ou organes (ici tumeur) traversée par le faisceau sur la distribution de dose (variation du LET en irradiant des tumeurs de différentes tailles, à des profondeurs variées par protons, ions carbone et antineutrons). Et enfin ressortir l'aspect inquiétant en matière de la radioprotection de cette technique moderne à savoir les doses secondaires due aux neutrons en protonthérapie qui constitue la modalité plus sollicitée et la plus répandue actuellement en hadronthérapie.

Les sous thèmes que nous aborderons dans ce travail suivent la chronologie suivante :

La première partie de ce travail consistera à planter le décor de notre travail. Ce chapitre abordera deux sous grands thèmes pour planter le décor de notre travail. Le premier chapitre de ce sous thème sera axé sur les rappels liés au cancer : les données épidémiologiques, causes et facteurs de risques, diagnostique et traitement. Ensuite les généralités sur la radiothérapie où seront abordés les principes et l'évolution des techniques de la radiothérapie.

Le chapitre II sera consacré à la présentation des avantages, les indications, les aspects techniques de l'hadronthérapie, ainsi que les propriétés physiques et biologiques de ces hadrons. Le chapitre III sera réservé à la modélisation Monte Carlo du fantôme par le code FLUKA qui fera l'objet de notre étude expérimentale. Dans cette partie sera présenté les méthodes Monte Carlo les plus utilisés en hadronthérapie et leurs caractéristiques ensuite les détails de la modélisation ainsi que les résultats suivi d'une discussion et une confrontation avec les données disponibles dans la littérature et un sous chapitre sera consacré à l'étude de l'impact sur l'hétérogénéité du corps humain sur le dépôt et la distribution de dose proton de carbone d'antineutron (effet cellulaire) et le chapitre IV sera consacré à la problématique des secondaires en protonthérapie. Dans ce chapitre des thèmes qui seront abordés sont le processus d'émissions de secondaires. Les paramètres influençant la production des neutrons secondaires ainsi que l'estimation de doses secondaires dans un fantôme d'eau.

Chapitre I/ Généralités et moyens de traitement en cancérologie

Face à une suspicion de cancer, quel que soit le contexte de découverte, un certain nombre d'examens doivent être réalisés pour confirmer le diagnostic et en évaluer son degré d'extension. L'ensemble de ces examens constitue le bilan diagnostique. Il comporte : le bilan initial, qui a pour objectif de confirmer la présence d'un cancer, de le localiser et de définir de quel type de cancer il s'agit ; le bilan d'extension, qui a pour objectif de compléter le diagnostic. Il consiste à évaluer l'étendue du cancer, c'est-à-dire à déterminer jusqu'où il s'est propagé. C'est ce qui permet de définir le stade du cancer. Avant de commencer les traitements, des examens complémentaires peuvent vous être prescrits

I. 1- Définition et Epidémiologie

Le cancer peut être défini comme l'état d'un tissu ou organe vivant caractérisé par une multiplication incontrôlée et une prolifération anarchique d'un groupe de cellules anormales dans l'organisme à la suite d'une altération du patrimoine génétique par des facteurs endogènes ou exogènes. Ces cellules anormales au cours du temps vont évoluer pour former une masse solide appelée tumeur. En cas de retard diagnostique ou de prise en charge adéquate ces cellules cancéreuses peuvent migrer vers d'autres organes et donner naissance à des cancers secondaires encore appelés métastases. L'on ignore la cause exacte de cette pathologie cependant des études établissent des rapports entre sa survenue et certains facteurs. Ces facteurs peuvent être endogènes (une prédisposition génétique) ou exogènes. Les facteurs exogènes sont entre autres le mode de vie (consommation d'alcool, tabagisme, manque d'activités sportives), exposition aux rayonnements ionisants (rayons cosmiques, irradiations d'origine médicale et industrielle).

Le cancer est l'une des pathologies les plus meurtrières dans le monde. Elle constitue la deuxième cause de mortalité dans le monde. Le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) a rapporté en 2020, 19,3 millions de nouveaux cas de cancers diagnostiqués dans le monde avec environ 10 millions de décès [8], [9]. Selon les prévisions de la même institution, le nombre de nouveaux cas passera de 19,3 à 28,4 millions en 2040.

L'Afrique tout comme les autres continents n'est pas épargnée par ce fléau sanitaire. Plus de 1 millions de cas ont été recensés sur le continent. Au Maroc, le cancer représente la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires. En 2020 le Royaume du Maroc a enregistré 50000 nouveaux cas et 6700 décès soit 13,4% des cas [10].

Le Togo quant à lui a recensé 5208 cas selon les estimations de l'Observatoire mondiale du cancer avec une incidence de mortalité évaluée à 66,59% (chiffres publiés par Globocan ou GCO). La cause du taux élevé de mortalité lié au cancer au Togo s'explique d'une part par le manque d'information et de sensibilisation de la population sur la pathologie, le retard diagnostique et le manque de structures adéquates de prise en charge.

Le cancer de sein est au premier rang des cancers diagnostiqués en 2020 avec une prévalence de 11,7%, suivi de celui des poumons avec 11,4% (figure 1.). La mortalité liée au cancer au cours de la même année était attribuée à 18% au cancer du poumons, 9,3% au cancer colorectal et 8,3% au cancer du foie (figure 2) [8], [9].

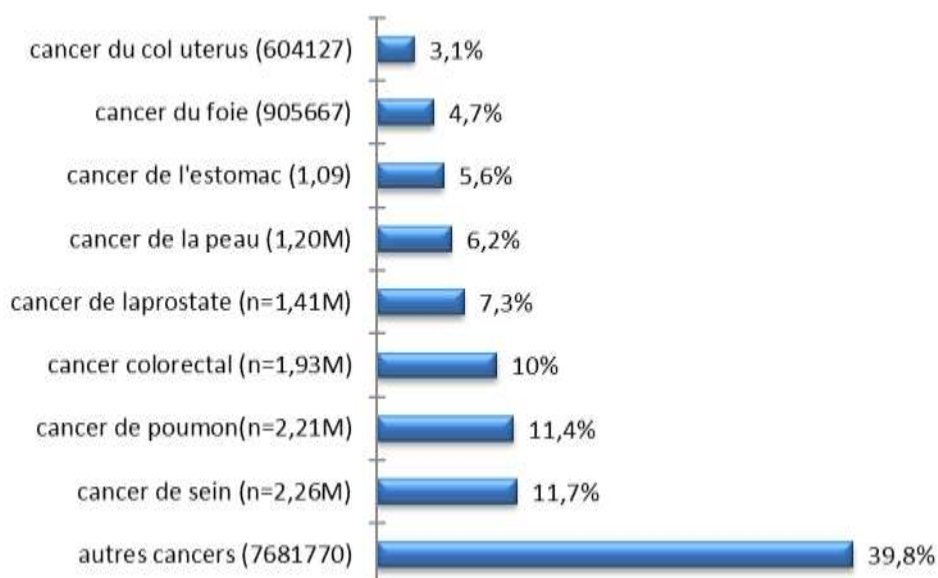


Figure 1: formes de cancers les plus diagnostiqués en 2020 dans le monde.

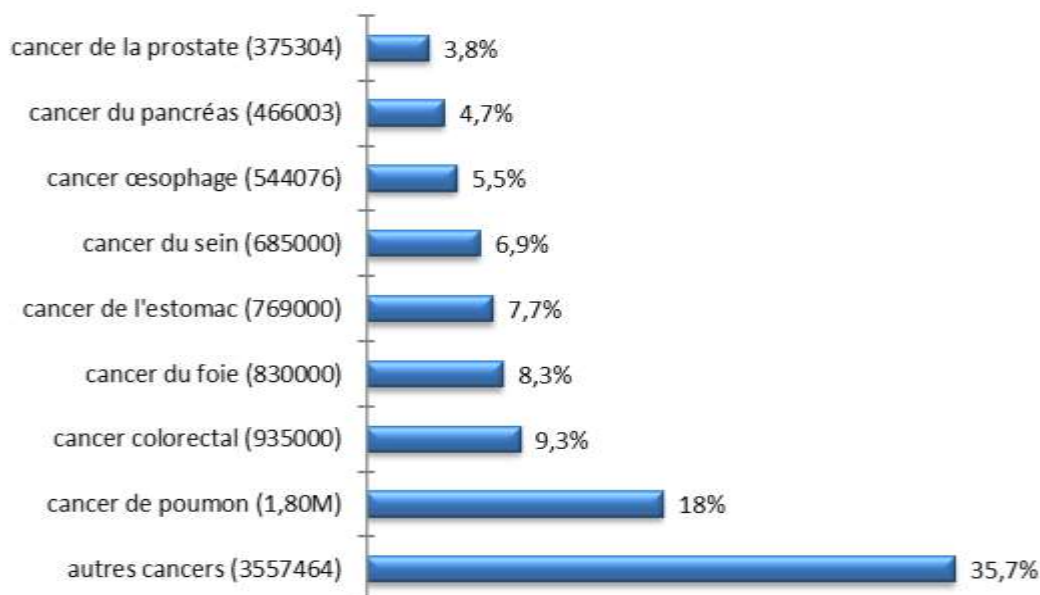


Figure 2 : cancers ayant causés plus de décès dans le monde en 2020.

Cette augmentation exponentielle de nouveaux cas chaque année n'est rien d'autre que la conséquence directe de l'explosion démographique, le vieillissement de la population, le développement technologique et l'incidence élevée des maladies infectieuses à risque cancérigènes dans les pays en voie développements (hépatites, VIH). Cette augmentation est

attribuée à 32,3% à l'accroissement de la population, 28,1% au vieillissement de la population et à 39,6% à l'exposition aux facteurs de risque liés au développement technologique [11].

L'ignorance, l'indigence, les habitudes socioculturelles, l'inaccessibilité des techniques de diagnostiques et de prise en charges sont les causes de la constance voire l'augmentation du taux de mortalité lié aux cancers dans les Etats du tier monde [12], [13].

Quels sont alors les techniques de diagnostiques et de prise en charge des cancers

I. 2- Diagnostic des cancers

Comme toutes pathologies, le cancer se révèle par des signes cliniques ou une découverte fortuite au cours d'un examen ou un bilan médical. L'hypothèse diagnostic d'un cancer est souvent confirmée ou infirmée par un examen anatomopathologique ou un examen d'imagerie médicale plus avancé [14].

I. 2.1 - examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique consiste à étudier des tissus ou des cellules prélevées sur un patient pour repérer et analyser des anomalies liées à une maladie. L'examen se fait d'abord à l'œil nu, puis au microscope, par un médecin anatomopathologiste ou pathologiste. Cet examen permet de préciser le type de cancer et d'orienter vers le choix des traitements. Les progrès technologiques observé dans le domaine de l'imagerie octroient une place de choix à cette technologie en matière de dépistage et traitement.

Cette technologie explore ls couche externe, moyenne et interne du corps humain au millimètre près. Elle est de plus en plus sollicitée dans le diagnostic, la réalisation du bilan d'extension et dans le suivi des affections cancéreuses. L'imagerie communique essentiellement sur la localisation anatomique, le volume et l'évolution de la lésions cancéreuses. Au-delà de leur aspect diagnostic, elle est également utilisée dans la mise en place du plan de traitement [15] – [21]. L'imagerie médicale comprend deux entités : la radiologie et la médecine nucléaire. Ces deux entités permettent l'acquisition et la restitution d'images du corps humains grâce à aux rayons X, la résonance magnétique (IRM), les ultrasons, la radioactivité et bien d'autres techniques.

I. 2.2- L'imagerie médicale

L'imagerie médicale est l'ensemble des techniques diagnostiques et thérapeutiques utilisant les rayons X et autres sources de rayonnements ionisants. La radiologie a été au cours ces dernières décennies au centre de grande mutation technologique, lui permettant d'améliorer ses performances. L'imagerie médicale regroupe la radiographie conventionnelle, la tomodensitométrie, l'IRM, l'échographie et l'endoscopie. Les techniques les plus sollicitées dans le diagnostic ou le bilan d'extension sont :

➤ **La tomodensitométrie (TDM) [22] – [26]**

L'avènement de la tomodensitométrie remonte aux années 1970. Elle a été l'œuvre de Godfrey Newbold H. et Allan M. Cormack, la TDM a été d'un apport très capital dans le système diagnostic en imagerie. Elle a pour principe une tomographie axiale assistée par un ordinateur avec mesure de la densité volumique élémentaire d'un objet à partir de son coefficient d'atténuation par un faisceau de rayons X, généré par un tube radiogène en rotation et enregistré par système de détecteurs. Cette technologie médicale a évolué au cours du temps avec une panoplie d'indications. Des scanners séquentiels, on est à la génération des scanners hélicoïdaux qui permet une acquisition des images de hautes qualités en un temps record. Ce dispositif médical vient résoudre le problème de confusion de plan et perte d'information liée à la projection des formes et des densités sur les clichés radiologiques posés par la radiographie standard et permet de faire des acquisitions dans tous les plans en coupe fine. L'acquisition d'images scanographiques peut se faire accompagner ou pas d'injection d'un produit appelé produit de contraste iodé (PCI).

➤ **Imagerie par Résonance magnétique.**

L'IRM est une technique d'imagerie médicale non invasive inventée par Paul Lauterbur et Peter Mansfield en 1980 permettant d'obtenir des vues 2D ou 3D du corps vivant. C'est une technique bien indiquée dans l'examen des organes mous et riches en eau. Cet outil diagnostic mesure le signal recueilli par une antenne lors de la relaxation de l'aimantation nucléaire induite dans un milieu par un champ magnétique intense et temporairement en résonance avec une onde de radiofréquence. Comme l'examen TDM, la réalisation d'un examen IRM peut nécessiter parfois l'injection d'un produit de contraste (PC) appelé produit de contraste gadoliné. Les Pacemakers, Valves cardiaques d'ancienne génération, Clips chirurgicaux vasculaires ferromagnétiques d'ancienne génération, Neuro simulateur, implants cochléaires, dispositif d'injection automatisée type pompe à insuline constituent des contre indications absolues pour la réalisation de l'examen IRM.

D'autres examens d'imagerie médicale peuvent permettre de poser le diagnostic du cancer autres ceux que nous avons cités. C'est le cas de l'échographie dont le principe consiste à analyser un objet par un faisceau d'ultrasons émis par un transducteur et secondairement réfléchis à l'interface de deux milieux matériels d'impédances acoustiques différentes. L'onde réfléchie est recueillie par le même transducteur, numérisée, traitée et adressée sur un moniteur. Ou encore l'endoscopie

I. 2.3 - la médecine nucléaire

La médecine nucléaire est une spécialité médicale dont le principal domaine d'action primordiale est le diagnostic, le pronostic et le suivi thérapeutique d'un grand nombre de pathologies dont les cancers grâce à deux grands types d'examens : les scintigraphies (ou TEMP pour tomographie

d'émission mono photonique) et les tomographies par émission de positons (TEP). Cette pratique a vu le jour grâce découverte de la radioactivité naturelle par Becquerel, Pierre et Marie Curie à la fin du XIXe siècle, et surtout la découverte de la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie en 1934. Elle a été intégrée dans la pratique hospitalière en 1971 aux États-Unis [27], [28]. Outre l'aspect diagnostique la médecine nucléaire présente également une composante thérapeutique appelée radiothérapie interne vectorisée présenté dans la suite de ce travail.

✓ **Scintigraphie** [29] – [31]

La scintigraphie est une technique d'imagerie médicale simple et indolore utilisée pour faire le diagnostic. Elle consiste à introduire par la voie intraveineuse une très faible dose d'un produit radioactif appelé radio traceur ou radio pharmaceutique qui va se distribuer, fixer par l'organe cible et permettre l'étude de son fonctionnement. Une machine dotée d'une ou deux caméras appelé gamma caméra permettra d'enregistrer les signaux de rayonnement émis par l'organe cible. La radio pharmaceutique est choisie en fonction du problème médical. Les organes comme les os, le cœur, le cerveau ou la thyroïde peuvent être explorés. Aucune préparation particulière n'est requise pour sa réalisation.

✓ **Tomographie par Émission de Positons (TEP)**

La TEP est un examen d'imagerie médicale en médecine nucléaire au cours duquel un sucre radioactif (18 Fluoro-Desoxy-Glucose) est introduit par voie intraveineuse dans l'organisme d'un patient. Ce traceur injecté va se fixer au niveau des cellules en forte activité métabolique (cellule cancéreuse) et émettre de façon temporaire des rayonnements. Une fois émis, le positon entre en collision avec un électron du cortège, ce qui conduit à une réaction d'annihilation et à la production de deux photons de 511 keV, émis à 180° l'un de l'autre. Ceux-ci sont détectés par coïncidence à l'aide d'une caméra TEP possédant des détecteurs en couronne, en utilisant une collimation électronique. Les coïncidences sont converties en images tomographiques par des techniques mathématiques de reconstruction qui sont corrigées pour l'atténuation des tissus et pour la demi-vie physique du traceur, ce qui permet l'obtention d'images en 3D [32].

La TEP permet de visualiser les activités du métabolisme des cellules (d'imagerie fonctionnelle). La tomographie par émission de positons est un outil diagnostique qui permet de déceler certaines pathologies qui se traduisent par une altération de la physiologie normale comme les cancers, et plein d'autres pathologies.

Depuis quelque temps les caméras TEP sont couplées à d'autres moyens d'imagerie comme les scanner (TEP scan) ou l'IRM (TEP-IRM). Cette association d'imagerie permet la localisation anatomique de l'organe émetteur du rayonnement [33]. Cette technique d'imagerie permet de poser le diagnostic, faire un bilan d'extension dans le cas du cancer, suivre l'évolution du traitement.

I. 3- Traitement des cancers

Il existe plusieurs types de traitement contre le cancer. Les traitements les plus sollicités sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. En fonction des éléments diagnostics, le comité de concertation pluridisciplinaire (CCP) décide de la stratégie thérapeutique à adopter pour le bien-être du patient. En dehors des résultats diagnostics (la nature de la tumeur, la forme, la localisation, l'évolution), la décision thérapeutique prend également en compte l'état général et les antécédents du patient. Ces modalités peuvent être utilisées en association ou seules. La chirurgie et radiothérapie sont plus indiquées dans le traitement loco régional. Le but des prises en charge des affections cancéreuses est de freiner l'évolution de la tumeur, la détruire, dans le cas contraire soulager les symptômes (douleurs) [34], [35].

I. 3.1- la chirurgie

La chirurgie est la plus ancienne forme de traitement curatif des cancers couramment utilisés. Dans ce cas de traitement, les tissus touchés par les cellules cancéreuses sont enlevés. Elle est souvent réalisée en premier, avant les autres traitements, mais peut aussi précéder un traitement néo adjuvant (une chimiothérapie ou une hormonothérapie). La chirurgie intervient à divers niveaux de la prise en charge d'une tumeur selon le stade et l'évolution. Il s'agit notamment chirurgie diagnostique, curative, de réduction tumorale, métastatique, la chirurgie prophylactique, la chirurgie reconstructive et la chirurgie palliative. Cette technique est efficace dans les cancers locorégionaux diagnostiqués tôt. L'émergence des nouvelles techniques de traitement des cancers, surtout l'aspect mutilant et alitant de cette technique thérapeutique fait régresser sa sollicitation dans les prises en charge des cancers [34], [36] – [38].

I. 3.2- La chimiothérapie

La chimiothérapie est une prise en charge médicamenteuse des affections cancéreuses. Ces médicaments agissent en bloquant l'évolution des cellules cancérogènes ou en les détruisant. Contrairement à la radiothérapie et la chirurgie, la chimiothérapie est un traitement systématique et généralisé dont l'action s'étend simultanément sur tous les sites cancéreux. Il existe diverses gammes de médicaments de chimiothérapie qui peuvent être associés entre eux. Le choix ou la combinaison de médicaments dépend de la nature, le stade et du développement de la tumeur. La chimiothérapie est souvent associée à d'autres formes de traitement de cancer, notamment la chirurgie. Elle peut intervenir avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur : on parle de la chimiothérapie néo adjuvante, après la chirurgie pour réduire les risques de récurrences : c'est la chimiothérapie adjuvante ou encore en cas de récurrence pour traiter les cellules cancéreuses qui se sont migrées vers d'autres parties du corps on parle de chimiothérapie métastatique. La chimiothérapie est généralement administrée par voie intra veineuse, intra musculaire, voie orale, ou plus rarement, directement dans une tumeur ou dans une cavité corporelle envahie par les

cellules cancéreuses sur plusieurs jours selon la gravité [39] – [41]. Ces médicaments ne sont pas spécifiques. Leurs actions s'étendent également aux cellules saines, surtout celle qui ont une multiplication rapide (moelle, sang ou cellules, épithélium intestinal) provoquant ainsi des troubles de fonctionnement (anémies, hémorragies, diarrhées ou vomissements) [42]

I. 3. 3- la radiothérapie

A ce jour, la radiothérapie reste la technique la plus sollicitée dans la prise en charge des cancers. Plus de 50% des patients atteints de cancers dans le monde sont traités par radiothérapie [43]. L'engouement que suscite la radiothérapie en termes de traitement des tumeurs, nous amène à fournir plus de détails sur cette technique thérapeutique.

Radiothérapie est une technique qui utilise les rayonnements ionisants pour ralentir l'évolution ou détruire des cellules cancéreuses. Ces rayonnements traversent la matière, libérant de l'énergie par ionisation et excitation due à l'interactions de photon ou de particules avec l'atomes de la matière. L'énergie cédée à la matière induit des réactions physico-chimiques qui agissent directement ou indirectement (radiolyse ou effet oxygène) sur l'ADN en occasionnant la rupture des brins de ce dernier. Malheureusement, cette modalité thérapeutique ne laisse pas indifférent les tissus sains se trouvant sur le trajet du faisceau. Face à cette situation, la radiothérapie se veut de protéger au mieux les tissus sains et organes à risque en déposant la dose la plus élevée possible dans la cible. Tout comme les autres modalités, le traitement des cancers par la radiothérapie se déroule en plusieurs séances en fonction de la gravité et de la technique utilisée. Cette modalité de prise en charges des cancers est constituée de deux entités : la radiothérapie interne et la radiothérapie externe (figure 3).

I. 3. 3.2- La Radiothérapie interne

La radiothérapie interne est l'utilisation des éléments radioactifs (iode 125, césium 137 et iridium 192) émetteurs des rayonnements de courte onde (alpha et bêta) placée directement dans l'organisme. Ces éléments radioactifs placés soit en contact avec la tumeur soit dans la tumeur elle-même émettent des rayonnements qui délivrent une dose et un débit de dose élevés de façon continue dans la tumeur qui altère l'ADN des cellules. La baisse communication et le manque de valorisation a entraîné une baisse de sa sollicitation dans la sphère des traitements des cancers cours de cette dernière décennie [44]. Les techniques de radiothérapie interne varient en fonction de la nature et de la localisation de la tumeur.

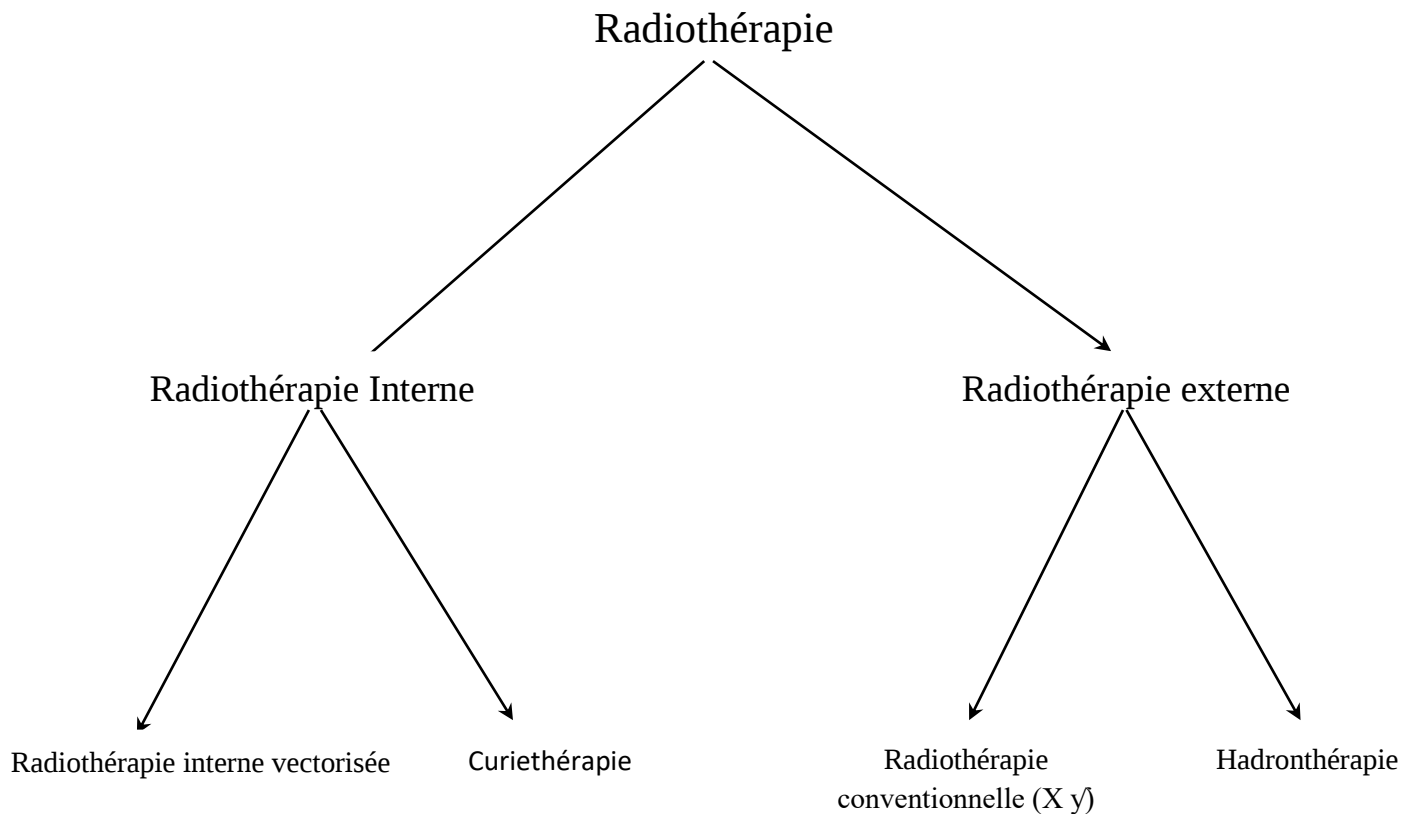


Figure 3 : illustration de l'architecture de la radiothérapie

I. 3.3.2.1- La curiethérapie

La curiethérapie a été la première forme de radiothérapie découverte [45]. Elle consiste à l'utilisation des éléments radioactifs en sources non scellées, introduits à l'intérieur ou à proximité immédiate des tumeurs. La curiethérapie est sollicitée essentiellement dans le traitement des cancers de la sphère ORL, la peau, des seins ou des organes génitaux [46] – [48]. Les sources radioactives sont choisies en fonction de l'affection cancéreuse. L'iode 125 dans le traitement du cancer de la prostate, l'yttrium 90 pour le cancer du foie multi métastatique, l'iridium 192 pour le cancer du sein. Il existe plusieurs techniques de curiethérapie qui varient en fonction de la nature et de la localisation de la tumeur :

➤ La curiethérapie endocavitaire :

La radiothérapie endocavitaire consiste à introduire un tube spécial ou un fourreau dans la zone tumorale (disposant d'une cavité naturelle qui doit regorger le produit radioactif), avant de le charger avec une source radioactive. Le tube sera retiré à la fin du traitement. Cette technique est souvent utilisée dans le traitement du cancer du col de l'utérus et de l'œsophage.

➤ La curiethérapie interstitielle

On distingue de deux types de curiethérapies interstitielles. La curiethérapie interstitielle à chargement différé qui se réalise comme la curiethérapie endocavitaire avec de petits tubes

synthétiques mais en absence d'une cavité naturelle et La curiethérapie interstitielle avec implants permanents réalisée avec des aiguilles creuses contenant des grains d'iode radioactif implantées sur le site tumoral libérant de petites doses de rayonnement pendant plusieurs semaines. L'intensité des sources décroît graduellement. La curiethérapie interstitielle est utilisée dans le traitement des carcinomes cutanés, cancer des seins, prostate, de la verge.

I. 3.3.2- La radiothérapie interne vectorisée

La radiothérapie interne vectorisée ou radiothérapie métabolique consiste à administrer les rayons par le biais d'un médicament porteur d'un élément radioactif souvent ingéré par voie orale ou par voie veineuse. La radiothérapie interne vectorisée repose sur l'utilisation des radiopharmaceutiques qui sont des isotopes radioactifs liés à des molécules biologiques capables de cibler certaines cellules, tissus et organes du corps. Cette technique a débuté vers la fin des années 2000. Ces produits étaient sectionnés en fonction de la cible tumorale. L'iode 131 était prédisposé pour les tumeurs de la thyroïde, Le radium 223 pour traiter les métastases osseuses des cancers de la prostate.

I. 3.3.3- La radiothérapie externe

La radiothérapie externe est le traitement des cancers par des rayonnements ionisant produit par des accélérateurs situés à une certaine distance de la peau en direction de la zone cible. C'est le moyen de traitement le plus couramment. La moitié des patient atteint du cancer sollicite cette prise en charge. Deux types de rayonnement sont généralement utilisés en radiothérapie externe : électromagnétiques (photon X, gamma) et particuliers (protons, électrons, ions lourds et neutrons) qui feront l'objet de la suite de notre travail. Les rayonnements émis traversent la peau et interagissent (directe ou indirecte) avec la matière par divers mécanismes (excitation et ionisation) aboutissant à un dépôt de dose dans la tumeur. Cette technique permet d'irradier de volumes un peu plus grands que la radiothérapie interne. Contrairement à la radiothérapie interne, les séances de traitement s'étalent plusieurs jours où le patient reçoit en moyenne 2Gy par jour pendant 30 ou 50 séances. Chaque séance est séparée d'au moins 6h d'intervalles le temps qui permet aux tissus sains atteints de se réparer.

La radiothérapie est une méthode locale de traitement du cancer apparue au début du XXe siècle avec la découverte des rayons X par W. Röntgen en 1895 et de la radioactivité et H. Becquerel en 1896.

Le progrès de la radiologie a motivé le succès du traitement du professeur Léopold Freund des maladie de la peau chez un enfant de 5ans, démontrant l'efficacité de la radiothérapie ionisante [49]. Les résultats encourageants obtenus lors de cette expérimentation vont mobiliser la communauté scientifique à chercher une solution afin de canaliser et à disposer à volonté des rayonnements de hautes énergies pour traiter les tumeurs aussi profondes qu'elles soient. Ces

efforts sont à l'origine de l'invention, en 1955 de l'appareil Télécobalthérapie qui pouvait produire des rayonnements d'une énergie de 1,25 MeV augmentant ainsi le pouvoir de pénétration des rayonnements dans les tissus. Cette technique innovante était dotée de collimateurs qui permettaient de diriger les rayonnements vers la tumeur et protéger les tissus sains. En 1960 une technologie encore plus innovante voit le jour : la présentation des premiers accélérateurs linéaires d'électron. Ces accélérateurs avaient la possibilité d'accélérer les électrons d'une énergie comprise entre 6 à 25 MeV ou de les transformer en photon X en les dirigeant vers une cible (tungstène). Cette nouvelle technique permet de traiter les tumeurs plus profondes et assure une bonne protection des tissus sains avec l'arrivée des collimateurs multi lames en 1965. L'arrivée de tomодensitométrie en 1974 va faire naître le système de planification de traitement qui permettrait de mieux définir les contours de la tumeur et définir une zone de sécurité en fin d'assurer une bonne protection des organes à risques entourant la tumeur et la naissance de la radiothérapie conformationnelle 3D. Cette nouvelle technologie dotée des collimateurs multi lames pilotés par un ordinateur. Ceci permet une meilleure adaptation du faisceau au volume tumoral et une limitation de l'exposition des organes sains. Les nouvelles technologies utilisées aujourd'hui telles Cyber nife, IMRT ont vu le jour dans les années 2000. Elles permettent des irradiations suivant de multiples incidences (Cyber nife) ou avec des intensités variables (IMRT). La dose déposée devrait être homogène dans le but de maximiser le rapport entre la dose déposée à la tumeur et celle déposée sur les tissus sains.

Pendant que les accélérateurs linéaires étaient en pleines mutations, les accélérateurs de particules faisaient l'objet de l'expérimentation d'autres particules plus précisément les hadrons. Cette nouvelle technique de traitement des cancers qui est l'hadronthérapie n'a réellement décollé qu'en 1946 grâce à l'idée de Wilson [2] qui proposa officiellement pour la première fois l'utilisation des protons dans la pratique médicale. Cette recommandation découle de l'étude de la courbe d'ionisation de cet hadron. En 1954 commencent les premiers traitements des cancers par proton et ions lourds LBL Berkeley (Lawrence Berkeley National Laboratory) [50]. Le succès rencontré par ces premiers essais va aboutir à l'ouverture du premier centre de protonthérapie dédié uniquement à la clinique en 1990 et un centre de carbonethérapie en 1994.

Conclusion

Le diagnostic et la prise en charge précoces des cancers permet d'obtenir une satisfaction totale en matière de la récupération. Cependant le choix de la technique de prise en charge est primordial. Surtout en radiothérapie la maîtrise des différents types de rayonnements et les interactions avec la matière est très capitale pour le choix thérapeutique.

Chapitre II/ Rayonnement ionisant et interactions avec la matière.

D'une manière générale, on peut définir un rayonnement ou radiation comme un mode de propagation de l'énergie dans l'espace, sous forme d'ondes électromagnétiques ou de particules. Les rayonnements ne peuvent être détectés et caractérisés que grâce à leurs interactions avec la matière dans laquelle ils se propagent. Ils peuvent céder au milieu qu'ils traversent, la totalité ou une partie de leur énergie au cours de ces interactions. Un rayonnement est dit ionisant quand il est susceptible d'arracher des électrons à la matière. Parmi ces rayonnements, on distingue ceux qui sont directement ionisants, particules chargées, de ceux qui sont dits indirectement ionisants car n'étant pas chargés.

II. 1- Les Types de rayonnements

➤ Les rayonnements directement ionisants :

Ce sont des particules chargées capables d'arracher des électrons des atomes et donc induire leur ionisation. C'est le cas des protons, électrons, positrons, les particules α , β .

➤ Les rayonnements indirectement ionisants :

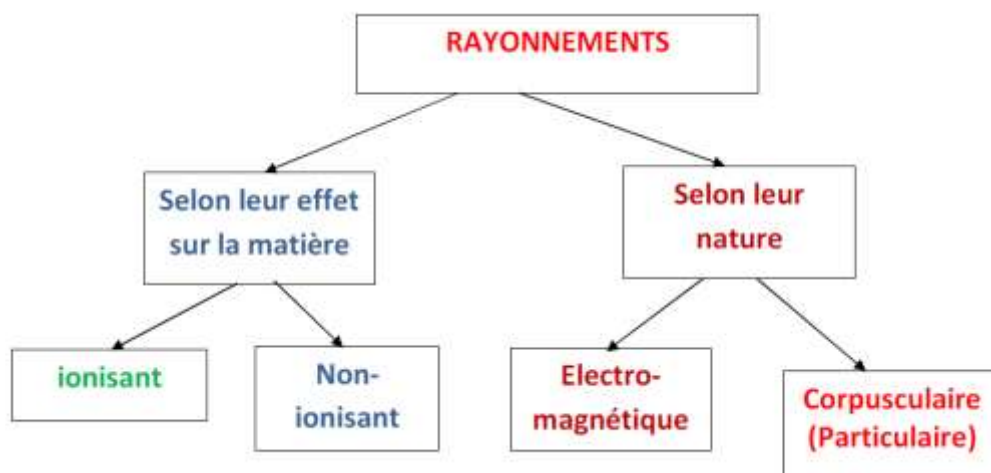
Un rayonnement est dit indirectement ionisant lorsqu'il est constitué de particules non chargées électriquement mais possédant une énergie suffisante pour produire l'ionisation de la matière. Ce processus d'ionisation implique plusieurs types d'interactions. Comme exemple nous avons les photons X, gamma et les neutrons.

➤ Les rayonnements particuliers :

Sont des rayonnements émis par des particules atomiques ou subatomiques possédant une énergie cinétique. Ces rayonnements proviennent des protons, des particules α et β , des neutrons.

➤ Les rayonnements électromagnétiques :

Ce type de rayonnement est composé d'un champ électrique et magnétique. Ces rayonnements englobent toute une gamme d'onde allant des ondes radio au rayons γ . en radiothérapie seulement les Photon X et gamma sont utilisés.



II. 2 -Interactions des rayonnements ionisants avec la matière.

L'interaction des rayonnements avec la matière intervient dans de nombreux domaines à la fois en recherche fondamentale (physique des particules, physique nucléaire, physique atomique...) et en recherche appliquée (physique médicale, physique des matériaux, techniques d'analyse de surface...) ainsi que dans le domaine de la radioprotection. Les rayonnements traités dans ce travail sont des rayonnements ionisants : ions, électrons, photons et neutrons

II. 2.1- Interaction d'un photon avec la matière.

Les photons ionisants sont surtout représentés par les rayons X et les rayons gamma qui sont des rayonnements indirectement ionisants (ne portant pas de charge électrique). Ils ne sont détectés que grâce à leurs interactions avec la matière. Ils cèdent leur énergie en totalité ou en partie au milieu qu'ils traversent et la matière traversée subit des modifications dues au passage des radiations. Les rayons X et les rayons gamma interagissent avec la matière par plusieurs processus : l'effet photoélectrique, l'effet Compton, la création de paire.

✓ L'effet photo électrique.

L'effet photo électrique est provoqué par l'absorption complète du photon, i.e. il communique toute son énergie au système, contrairement à l'effet Compton. Cet effet se produit sur un électron interne fortement lié par un photon dont l'énergie est supérieure à l'énergie de liaison de l'électron et donne un spectre de raies pour les électrons ou provoque un recul de l'ion.

Cet ion, dont un électron interne a été retiré et qui laisse une place vacante, se désexcite, i.e. un électron d'une couche de plus haute énergie vient la remplir, ce qui provoque :

- Soit l'émission d'un photon X ou rayon de fluorescence X,
- Soit la transmission directe de cette énergie à un autre électron d'une couche quelconque, dit électron Auger, qui est alors éjecté en emportant une énergie cinétique est faible.

L'effet photoélectrique est plus important pour les photons ayant une énergie inférieure à 1 MeV. (Figure 5).

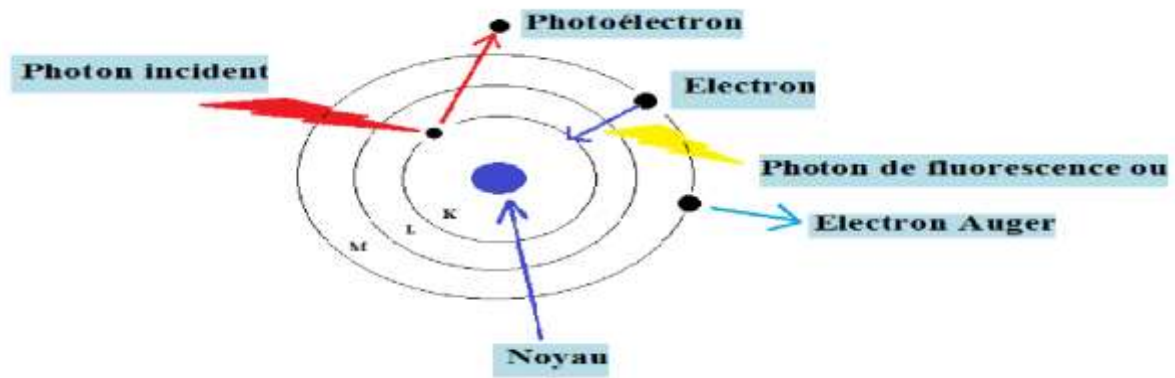


Figure 5 : Effet photoélectrique [53]

✓ L'effet Compton

L'effet Compton ou la diffusion Compton est une diffusion inélastique reposant sur la conservation de l'énergie cinétique globale du système étudié. Le spectre des électrons Compton est un spectre continu. La diffusion Compton est plus importante pour les photons ayant une énergie comprise entre 0.2 et 5.0 MeV

Dans ce cas de figure l'énergie de liaison électronique est supérieure à celui du photon. L'électron sera éjecté plus tard après son passage de la couche interne à la couche périphérique avec émission d'un photon diffusé d'énergie inférieure à celle du photon initiale (figure 6)

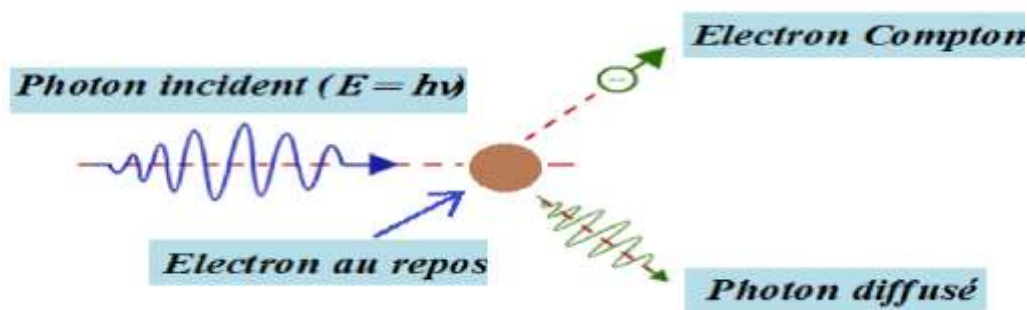


Figure 6 : Effet Compton [53]

✓ La création de paires

C'est un processus aboutissant à la matérialisation d'un électron et d'un positon. Ce phénomène est observé lorsqu'un photon de très haute énergie ($\geq 1,02$ MeV) passe à proximité d'un noyau. Une fois l'excédent d'énergie des deux particules finis, ils se combinent par une annihilation pour donner naissance à deux photons de 511 KeV émis selon un angle de 180° (figure 7).

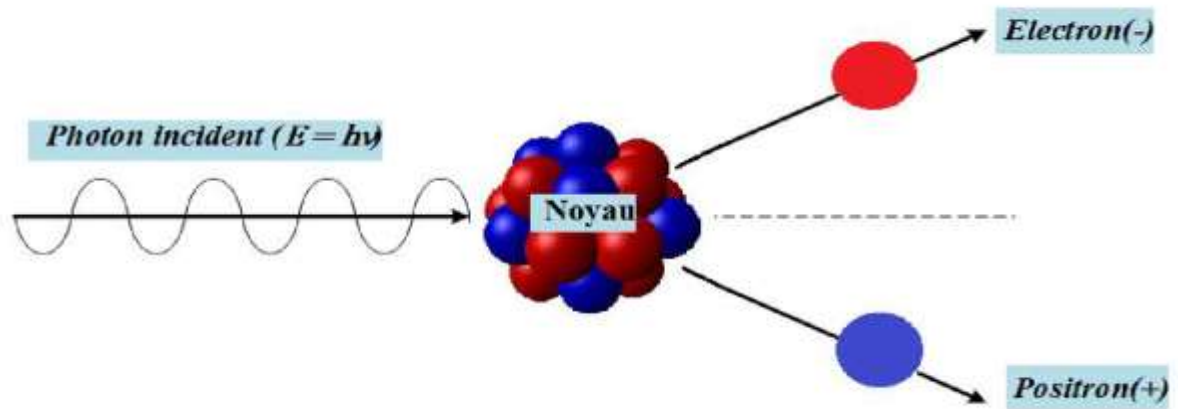


Figure 7 : Création des paires électrons positrons [53]

II. 2- Interaction d'une particule chargée avec la matière.

Une particule chargée pénétrante dans un milieu, interagit par la force coulombienne, avec les noyaux ou les électrons orbitaux des atomes cibles. Quel que soit le mécanisme d'interaction entre les particules chargées et la matière, il y a transfert progressif d'énergie et ralentissement des particules incidentes. Les caractéristiques de l'interaction sont :

✓ Pouvoir d'arrêt

Le pouvoir d'arrêt S est la perte moyenne d'énergie de la particule par distance parcourue, mesurée par exemple en $\text{KeV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$

$$S = sf + SC$$

✓ Pouvoir d'arrêt par collision

Le pouvoir d'arrêt par freinage est défini comme la perte de l'énergie cinétique de la particule chargée incident par le processus collision avec les électrons atomique le long de son parcours

$$S = \Delta E_c / \Delta x$$

ΔE_c : L'énergie cinétique perdue lors de collision avec les électrons atomiques.

ΔX : la longueur du parcours de la particule incidente dans la matière.

✓ Pouvoir d'arrêt par freinage :

Le pouvoir d'arrêt par freinage est défini comme la perte de l'énergie cinétique de la particule chargée incident par le processus de freinage (radiation) le long de son parcours.

$$sf = \Delta E_f / \Delta x$$

ΔE_f : L'énergie cinétique perdue lors de l'émission par freinage.

ΔX : la longueur du parcours de la particule incidente dans la matière.

✓ Transfert d'énergie linéaire (TEL) :

On appelle Transfert d'énergie linéaire : la quantité d'énergie transférée au milieu cible par la particule incidente, par le processus de collision, par unité de longueur de parcours. Le TEL s'exprime en $\text{KeV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$.

$$\text{TEL} = S_c$$

✓ **Densité linéique d'ionisation (DLI) :**

On définit la densité linéique d'ionisation comme le nombre d'ionisations produit par une particule incidente, par unité de longueur de trajectoire. La DLI s'exprime en (paires d'ion). μm^{-1}

$$\text{DLI} = \text{TEL} / W_i$$

W_i : est l'énergie moyenne transférée pour chaque ionisation.

✓ **Le parcours :**

Les électrons ont une trajectoire très sinueuse : en effet, on observe généralement une déviation lors de chaque mode d'interaction (ionisation, excitation, freinage). Certains peuvent même subir une déviation de 180° (phénomène de rétrodiffusion). Pour caractériser la trajectoire d'électrons ou de rayonnements électroniques, deux grandeurs peuvent être définies.

– le parcours : il s'agit de la longueur réelle de la trajectoire de l'électron. Cette grandeur est peu utilisée en radioprotection.

– la portée : elle représente la profondeur maximale atteinte par un faisceau d'électrons dans un milieu considéré. Cette grandeur est très utilisée en radioprotection lors de la conception d'écran.

II. 2. 2.1 particules chargées légères : électrons (négatons et positons) :

Les électrons en mouvement rapides sont obtenus par :

- l'émission β des radioéléments
- des accélérateurs d'électrons
- la projection d'électrons secondaires par des photons X ou γ .

Leur énergie cinétique, E_c , se situe entre quelques keV et quelques MeV.

Les interactions des électrons peuvent être divisées selon le rayon de l'atome cible (a) et la distance entre la particule incidente et le noyau (b) de cet atome en 3 catégories : Collision radiative, Collision dure, Collision mou

✓ **Collision radiative, $b \ll a$:**

L'électron interagit avec le noyau de l'atome cible est subit soit une diffusion élastique ou inélastique, accompagnée d'un changement de sa direction.

La majorité de ces interactions sont élastiques ; où l'électron ne perd qu'une quantité d'énergie cinétique insignifiante. Cependant un faible pourcentage de ces interactions est inélastique, où la perte d'énergie.

✓ **Collision dure (hard collision), $a \approx b$:**

Les électrons peuvent avoir des interactions coulombiennes directes avec les électrons orbitaux.

L'énergie communiquée à ces électrons leur permet soit :

- De les déplacer de leur niveau à un niveau supérieur (excitation).
- Ou de s'éjecter avec une énergie cinétique (ionisation).

Le nombre de collisions dures est généralement faible, mais l'énergie transférée associée à cette collision est relativement importante (50% de l'énergie cinétique d'électron incident).

✓ **Collision molle (soft collision), $b \gg a$:**

L'électron incident est affecté par la force coulombienne de l'atome entier. L'énergie transférée aux électrons orbitaux est très faible. Cependant le nombre de collisions mous est généralement important.

✓ **Cas particulier de positons :**

L'interaction d'un positon dans la matière commence par une phase de ralentissement très rapide (3 à 6 picosecondes) au cours de laquelle, il perd son énergie par les mêmes processus que l'électron et se comporte de façon similaire.

Une fois thermalisme (énergie cinétique de quelques 10-2eV), le positon continue sa pénétration dans la matière par une phase de diffusion ; au cours de laquelle il passe la plupart du temps dans les régions interatomiques où il est repoussé par le potentiel positif des noyaux.

En fin de diffusion, au bout de quelques centaines de picosecondes, il s'annihile avec un électron libre du milieu (la paire électron-positon disparaît). L'énergie correspondante, soit 1,022MeV ($2m_e.c^2$), apparaît sous forme de deux photons, émis dans des directions opposées et emportant chacun une énergie de 511keV.

II. 2. 2 particules chargées lourdes (proton, α)

Une particule chargée lourde (la masse d'un proton est environ 1840 fois plus grande que celle d'un électron) ; pénétrant dans un milieu, interagit avec les atomes du milieu et se ralentit. La force d'interaction dominante est la force coulombienne entre la particule incidente, chargée positivement, et les électrons atomiques, chargés négativement. Les interactions avec les noyaux, que ce soit par l'intermédiaire des forces coulombiennes ou des forces nucléaires, sont exceptionnelles (environ 10 fois moins fréquentes qu'avec les électrons) et peuvent être négligées dans le processus de ralentissement. On distingue alors trois processus d'interaction majoritaires :

-Si l'interaction est assez intense, le transfert d'énergie peut être suffisant pour arracher un électron de l'atome auquel il était lié : c'est le phénomène d'ionisation. Il y a création d'une paire d'ions (ion positif et électron) dans le milieu.

-Si l'interaction est insuffisante pour créer une ionisation, il y a seulement excitation : l'électron change d'état quantique, l'excitation le fait passer d'un état initial, d'énergie de liaison E_0 , à un état final moins lié, d'énergie E_1 .

-Un troisième type de processus concerne la capture électronique au cours de laquelle le projectile capture, sur une de ses orbitales externes, un électron de l'atome cible.

Le passage des hadrons dans la matière est souvent marqué par une perte d'énergie et une modification de la trajectoire du faisceau. Cette modification résulte de l'interaction entre la matière et la particule chargée. L'énergie utilisée en radiothérapie (≥ 50 MeV) permet d'observer trois principales interactions : les collisions élastiques, les collisions inélastiques nucléaires et les collisions inélastique électronique.

Dans cette gamme d'énergie la perte d'énergie est dominée par l'interaction inélastique électronique. Cette interaction constitue le processus dominant pour la perte d'énergie des particules. Cette perte d'énergie se traduit soit par l'ionisation soit par excitation [50]. La supériorité massique des protons (1800 fois) par rapport aux électrons, rend la perte l'énergie ΔE par collision inélastiques électroniques insignifiant. Cette énergie notée ΔE est déduite par la formule :

$$\Delta E = \frac{4m M E}{(m+M)^2} \quad \text{où}$$

m est la masse de l'électron au repos.

E est l'énergie cinétique de la particule incidente.

M est la masse au repos de la particule incidente.

En simplifiant la formule précédente la perte d'énergie lors de l'interaction peut être ainsi réduite à la formule :

$$\Delta E = \frac{4mE}{M}.$$

Ainsi au cours de la traversée de la matière les particules chargées conservent leur trajectoire rectiligne et ne perdent qu'une infime quantité de leur énergie.

Cette perte d'énergie au cours du déplacement de la particule est appelée pouvoir d'arrêt et est traduite en littérature comme : dE/dx ; de constitue l'énergie perdue par la particule dans une collision inélastique en parcourant la distance dx. Le pouvoir est également déductible par la formule de Bethe-Bloch [22]. Cette formule est utilisée dans technique d'évaluation numérique monte Carlo FLUKA pour évaluer la perte d'énergie.

$$\frac{dE}{dx} = 2\pi r_e^2 m_e c^2 n_{el} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{up}}{I^2}\right) - \beta^2 \left(1 + \frac{T_{up}}{T_{max}}\right) - \delta - \frac{2C_e}{Z} + F \right]$$

Dans ce modèle r_e , représente le rayon de l'électron, m_e l'énergie de l'électron, n_{el} constitue la densité électronique du milieu, et I la charge d'ionisation moyen.

Z représente le numéro atomique du matériau absorbant, z la charge particulaire, T_{up} est le minimum entre T_{cut} , T_{max} , avec T_{cut} est le seuil en énergie pour la production des particules

secondaires et $T_{\max}$ est l'énergie maximale transférée à un électron, $\gamma = E/\delta$, C_e et F sont des facteurs de corrections

Cette formulation démontre la nature unique du mouvement des particules chargées dans la matière :

- à mesure que vitesse de l'ion incident diminue, la perte d'énergie par unité de longueur augmente (le pouvoir d'arrêt est proportionnel $1/v^2$)
- A énergie identique, les ions carbones déposent toute leur énergie avant les protons (Le pouvoir d'arrêt est proportionnel à z^2)
- Plus la densité du milieu est élevée, plus les particules sont arrêtées rapidement.

En revanche, une particule chargée repérée au voisinage d'un noyau, subit une force répulsive de coulomb qui lui fait perdre son énergie cinétique avec une modification de sa trajectoire : c'est la diffusion coulombienne multiple et détermine la pénombre latérale de la distribution de dose Cette interaction connue sous la dénomination de collisions élastiques est due à la grandeur massique du noyau.

Contrairement aux deux premières interactions, la collision inélastique nucléaire consiste au franchissement de la barrière coulombienne par la particule chargée primaire. Face à cette modification de la configuration, le noyau par des mécanismes physiques fera disparaître la particule primaire et émettre des particules secondaires (protons, neutrons, ions hélium, rayonnement γ) pour retrouver son état initial.

Comme conséquence de cette réaction en hadronthérapie on notera une diminution de la fluence et de la dose due aux particules primaires qui sont absorbées le noyau. Cependant cette perte peut être compensée par la création des ions plus lourds qui contribuent à la dose délivrée. Au-delà de ces principales interactions observées en hadronthérapie, d'autres interactions sont identifiables avec les particules de basses énergies comme le rayonnement de Tcherenkov et Bremsstrahlung. Ces interactions des particules chargées avec la matière offrent une particularité à cette modalité thérapeutique par rapport aux autres modalités de radiothérapie que nous allons présenter dans le paragraphe suivant.

II. 2.2 .3 Interaction des neutrons avec la matière.

Le neutron est l'un des constituants élémentaires du noyau, c'est une particule dont la charge électrique totale est nulle. Un neutron à l'état libre (non lié) est une particule instable. Il se transforme en un proton selon la désintégration bêta moins suivante : $n \rightarrow p + e^- + \bar{\nu}$; sa durée de vie de 925 secondes.

Les neutrons pénètrent facilement dans la matière car ils sont insensibles à la barrière coulombienne. Lors de leurs interactions avec les noyaux, les produits de réactions peuvent être

des particules chargées lourdes ou des photons. L'interaction d'un neutron avec la matière peut conduire à son absorption ou à une modification importante de sa trajectoire et de son énergie.

Quand un neutron est capturé par un noyau AX , son énergie est répartie dans tout le noyau, il y a formation d'un noyau composé (^{A+1}X) * qui reste pendant un temps relativement long ($\sim 10^{-22}$ s) dans un état excité d'énergie E_{ex} reliée à l'énergie cinétique E_n du neutron incident :

Donc selon les énergies des neutrons incidents, on peut observer :

- Diffusion élastique (n,n)
- Diffusion inélastique (n,n')
- Transmutation (n,x)
- La capture radiative (n, γ) qui est la réaction la plus importante et qui est utilisée dans l'analyse par activation neutronique (NAA).

Les interactions neutron électron sont négligeables car, d'une part, la section efficace est infime (seule une interaction faible est possible entre ces deux particules) et, d'autre part, le rapport des masses est tel qu'une collision d'un neutron avec un électron ne modifierait guère sa trajectoire.

Conséquence : le parcours des neutrons est très long (à leur échelle), typiquement de l'ordre du centimètre ; autrement dit : un neutron traverse environ cent millions d'atomes avant de rencontrer, par hasard, un noyau avec lequel il a une interaction.

Les interactions neutron sont également négligeables, non pas pour une question de section efficace, mais pour une question de densité. En ordres de grandeur, on trouve 1022 noyaux atomiques par cm^3 dans la matière usuelle et seulement 108 neutrons par cm^3 dans un réacteur de grande puissance : un neutron voyageant dans le système a donc, en gros, 1014 fois plus de chances de rencontrer un noyau qu'un autre neutron et cette dernière éventualité peut ainsi être négligée.

On peut dire que 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. De par sa nature même, le neutron n'a pas d'interaction d'origine coulombienne avec les électrons du cortège. La seule forme d'interaction importante est donc celle du neutron avec les noyaux.

Elle se manifeste de plusieurs manières : par diffusion élastique, diffusion inélastique, capture radiative, transmutation ou fission

II. 3- Conséquences des radiations sur les tissus

Comme déjà annoncé dans la partie précédente, il existe plusieurs types de rayonnements ionisants. L'exposition à ces différents rayonnements aboutit à la production d'une cascade d'effets. Ces effets sont de la même nature mais produits par différents mécanismes. Les rayonnements indirectement ionisant comme les rayons X, gamma ou les neutrons transmettent

leur énergie en induisant la formation des particules secondaires. Les particules secondaires émises vont exciter et ioniser la matière. Les particules chargées quant à elles sont capables d'exciter et ioniser la matière sans obligatoirement passer par des particules secondaires. L'action des rayonnements ionisants sur les tissus biologiques se résume en trois phases illustrées par la figure 4

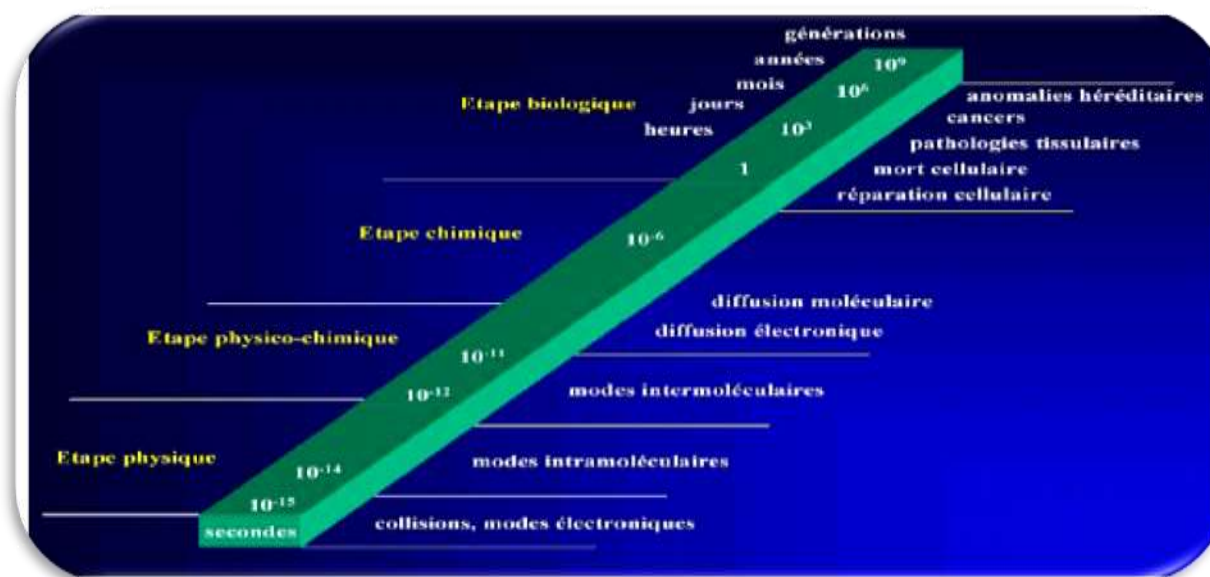


Figure 4 : Les phases d'interaction d'une particule ionisante dans un milieu biologique, suivant l'échelle du temps [51].

- **Les étapes physiques et physico-chimiques.**

Elle est très brève et ne dure que quelques centièmes de seconde.

Cette phase regroupe un ensemble de phénomènes physiques, physico-chimiques et chimiques [52]. Le processus physique est décrit comme un transfert d'énergie de la particule incidente vers l'électrons d'un matériau.

- **Etape chimique**

Cette phase marque le début de l'action des rayonnements ionisants sur l'ADN. Cette action se présente sous deux formes : directe ou indirecte.

- ❖ **Action directe du rayonnement ionisant sur l'ADN :**

L'ADN de nos cellules est continuellement exposé à des agents génotoxiques, par exemple, le rayonnement ultraviolet, des composés chimiques mutagènes d'origine naturelle ou industrielle et des espèces réactives de l'oxygène produites par le métabolisme respiratoire oxydant et les rayonnements ionisants. Lorsque les cellules sont exposées à des rayonnements ionisants, des dommages radio induits surviennent par action directe ou indirecte. On parle d'action directe

lorsque des particules alpha ou bêta ou des rayons γ créent des ions qui séparent physiquement l'un des deux ou les deux squelettes sucre-phosphate ou brisent les paires de base de l'ADN.

❖ Action indirecte du rayonnement ionisant sur l'ADN :

Les rayonnements ionisants peuvent aussi causer indirectement des dommages ou des lésions aux cellules en créant des radicaux libres. Les radicaux libres sont des molécules extrêmement réactives en raison de la présence d'électrons libres (ions), créés par la séparation des molécules d'eau. Ils peuvent former des composés comme le peroxyde d'hydrogène ou le superoxyde, qui peuvent induire des réactions chimiques nocives au sein des cellules. Par suite de ces changements chimiques, les cellules peuvent subir divers changements structuraux qui entraînent leur mort ou transforment leur fonction comme indiqué sur la figure 8

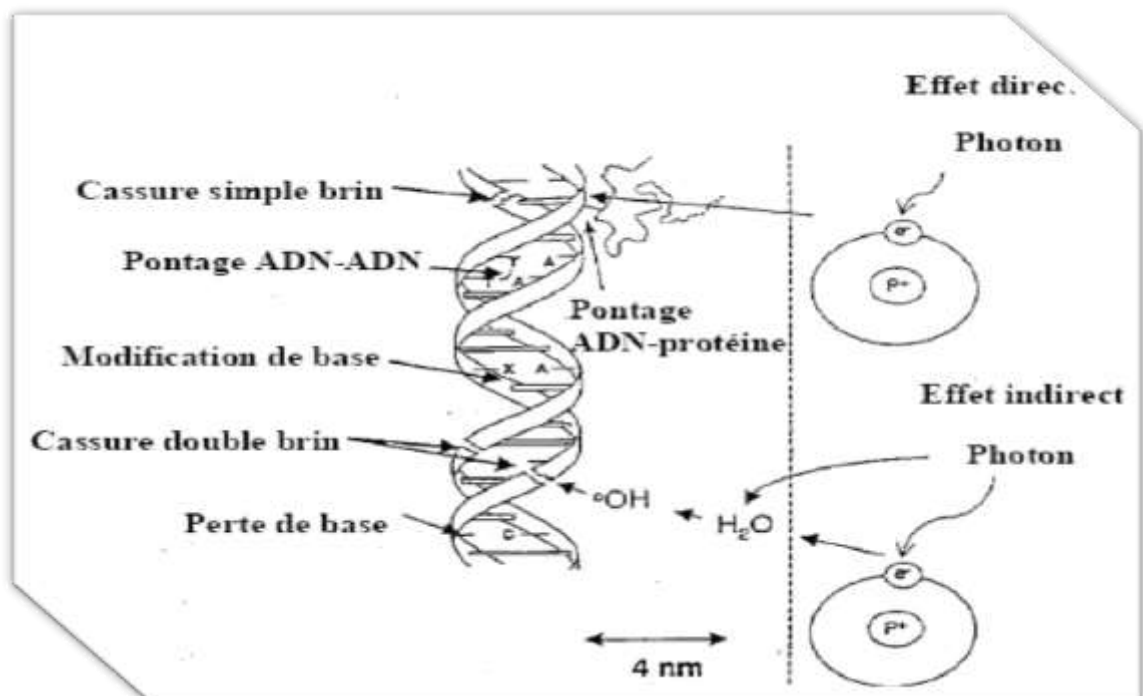


Figure 8 : illustration de l'effet direct et indirect sur la molécule de L'ADN [54]

○ Etape biologique

Les dommages tissulaires sont la conséquence directe de l'action des rayonnements sur l'ADN. En effet la molécule d'ADN est dotée d'un pouvoir de réparation des lésions. En fonction des dégâts causés par le rayonnement, la lésion peut être irréparable entraînant la mort cellulaire (effets recherchés en radiothérapie) ou une mauvaise réparation occasionnerait des mutations génétiques ou une réparation fidèle. Ces dommages tissulaires peuvent être immédiats si le seuil est atteint on parle d'effets déterministes ou après une longue durée

➤ Effets déterministes

Les effets déterministes sont des effets qui apparaissent immédiatement une fois que le seuil est atteint. Sont considérés comme des effets déterministes les effets qui apparaissent juste après l'exposition. La gravité de l'apparition des effets est proportionnelle à la dose reçue. Ces effets sont observables à tous les niveaux de l'organisme. Ils peuvent affecter le système respiratoire, circulatoire, hormonal. Mais les effets les plus observés sont d'origine cutanée. Ils vont d'un simple changement de couleur de peau à des brûlures grave.

➤ Effets stochastiques

Ce sont des effets aléatoires qui apparaissent à long terme. Les effets stochastiques apparaissent sans seuil. La probabilité d'apparition de ces effets est proportionnelle à la dose mais la gravité des lésions n'est pas dépendant de la dose reçue. Les effets stochastiques des rayonnements ionisants sont soit somatiques, soit héréditaires. Les effets somatiques sont observables chez la personne exposée mais les effets héréditaires au niveau de la descendance. Le développement est le risque principal des effets stochastiques des rayonnements ionisants. D'autres risques comme des malformations congénitales et la réduction du coefficient intellectuel sont également à mentionner.

Cependant, les lésions engendrées dépendent des types de tissus irradiés, de l'énergie des particules, et sont aussi fonction de la phase de développement cellulaire dans laquelle les cellules se trouvent. Le tableau I ci-dessous résume les principales caractéristiques des effets déterministes et stochastiques.

Tableau I : les principales caractéristiques des effets déterministes et stochastiques.[55]

Effets déterministes	Effets stochastiques
Cause : Destruction massive des cellules	Cause : Lésions non réparés de l'ADN
Obligatoires (ils sont obligatoires)	Aléatoires
Diverses pathologies	Cancers et effets héréditaires
Seuil d'apparition : 0,2 à 0,3 Gy	Pas de seuil d'apparition
Manifestations précoces	Manifestations tardives
La gravité dépend de la dose reçue	La gravité est indépendante de la dose
Syndromes sont clairement décrits	Syndromes sont non spécifiques

II. 4- Conclusion

La découverte des rayonnements notamment les rayons X a été d'une importance capitale. Il a favorisé l'essor de plusieurs telle la médecine, l'industrie et la technologie. En médecine les rayonnements ionisants sont utilisés à des fins curatives comme diagnostics. L'approfondissement des connaissances sur ces rayonnement telles les interactions et effets ont conduit à l'amélioration de leur usage en matière de prise comme le cas de l'hadronthérapie qui est l'une de ces nouvelles inventions dans le domaine du traitement des cancers

Chapitre III/ Hadronthérapie

L'hadronthérapie est l'utilisation des hadrons comme source de rayonnement dans le traitement des cancers. Cette modalité thérapeutique qui a vu le jour vers la fin de la première moitié du XX^e siècle et avait pour objectif de pallier certains problèmes rencontrés par l'utilisation des photons X et gamma. La précision balistique et l'efficacité biologique élevée sont les qualités qui font la particularité de cette pratique de traitement des tumeurs radio résistantes et situation anatomique critiques par rapport aux organes à risques

III. 1- Etat d'art.

Depuis l'initiation de l'utilisation des hadrons en radiothérapie en 1938 pour la première par les neutrons en raison de leur efficacité biologique, cette source thérapeutique n'a souffert d'aucune carence évolutive. Au contraire, grâce à la mise en évidence de la courbe d'ionisation des particule alpha de la matière par Henri W. Bragg, l'usage des hadrons était une évidence d'où la promulgation de son introduction dans la pratique cancérologique en 1946 Wilson. Dès lors cette modalité a fait objet de grand débat scientifiques et travaux pour le mettre à la lumière et suscité son émergence. Diverses études ont été réalisées sur l'hadronthérapie. Parmi ces travaux certains ont exposé clairement les avantages de cette nouvelle pratique de prise en charge. D'autres études trouvent au côté de ces avantages certains inconvénients.

III. 1. 1- Etudes antérieures sur le dépôt de dose en hadronthérapie.

L'efficacité de la prise en charge attribuée à l'hadronthérapie a été rendu possibles grâce aux travaux de recherches entrepris depuis la découverte de cette pratique médicale. La plupart de ces études ont largement expliqué ou démontrés les avantages dosimétrique, radiobiologique ou encore dans le contrôle qualité. Depuis 1946 des centaines de publications ont été faite et plusieurs dizaines de sujet de thèses ont été défendus. Depuis la mise en évidence de la courbe d'ionisation des particules alpha et des protons dans la matière par Bragg et Wilson bien d'autres travaux ont été effectués. D. Schardt et al ont effectué la mesure précise de la courbe de Bragg des faisceaux d'ion léger dans l'eau au GSI [118]. Dans cette étude, la position des courbes de Bragg des faisceaux des ions carbone de 100, 200, 300, 400MeV ont été mesuré dans l'eau. G

Noël [99] a aussi abordé le thème dans le traitement par faisceaux de particules : hadronthérapie partie I : bases physiques et expérience clinique de la protonthérapie, où il démontre avec précision la différence existentielle entre l'usage des protons et les photons X et gamma. A. Didi et al. [90] [156] dans « Thérapie ionique à l'hélium par rapport à la protonthérapie et calculer la dose primaire et secondaire en protonthérapie », ont à l'aide du code monte Carlo MNCP simuler le transport dans particules telles l'hélium et le proton dans la matière et ont assorti la courbe de dépôt de dose en profondeur de ces derniers. M. Yijou et al [155] ont travaillé également sur le rendement en profondeur de certaines particules chargées utilisé en hadronthérapie telles ion carbone, protons. Outre ces études montrant clairement le profil avantageux de dépôt de dose en hadronthérapie, d'autre étude explorent les avantage physique et biologique de ces particules. C'est le cas des travaux de R. Orecchia et al.[107] dans Thérapie par faisceau de particules (hadronthérapie) : base d'intérêt et expérience clinique, D. Schardt [117], Thérapie des tumeurs aux ions lourds : avantages physiques et radiobiologiques, P Jalade dans Mesures et modélisation des effets radiobiologiques des ions légers sur des cellules tumorales humaines : application à l'hadronthérapie ont exposé les avantages de l'utilisation des ions dans la cancérologie. Etienne Testa [113] dans sa thèse Contribution au contrôle de l'hadronthérapie et à la modélisation de la dose biologique, a également identifié les avantages de l'hadronthérapie par rapport a la radiothérapie conventionnelle.

Malgré ces avantages déjà remarquable, l'hadronthérapie peut également offrir d'autres avantage aux patients et aux prestataires en exploitant d'autres principes secondaires. Des études ont également révélé que les particules lors de leur passage dans la matière subissent des actions qui provoque la création des particules secondaire qui sont exploité pour assurer une efficacité du traitement en temps réels. Les travaux tels que Mesures physiques pour la vérification du parcours des ions en hadronthérapie de Mauro Testa [151], Marie-Hélène Richard [99] dans ces travaux de thèse Conception d'une caméra Compton pour le contrôle en ligne en hadronthérapie, Xavier Lojacono [152] dans Reconstruction d'images pour la caméra Compton avec application en hadronthérapie et Valérian Reithinger [89] à travers sa thèse Assurance qualité des traitements par hadronthérapie carbone par imagerie de particules promptes chargées ont présenté les avantages de l'hadronthérapie par rapport a l'exploitation des particules secondaires. Les avantages largement bien exposés par ces auteurs ne souffrant d'aucune incertitude peuvent parfois être vulnérable d'une manière et d'une autre pouvant impacter les résultats attendus. Les sources de cette vulnérabilité peuvent être interne (interactions) ou externe (présence des matériaux sur la trajectoire du faisceau). Pour une meilleure connaissance de cet aspect M.-C. Ricol [153] avec « contribution à l'étude des processus nucléaires intervenant en hadronthérapie et de leur impact sur la délocalisation du dépôt de dose », Clovis Divay [154] dans « étude de la

fragmentation du ^{12}C pour la hadronthérapie », Estelle Batin [126] Influence de la composition chimique des tissus humains sur les dépôts de dose en hadronthérapie et M. Goitein [125] ont traité cette thématique.

III. 1. 2- Etudes antérieures sur la problématique des neutrons secondaires

Cependant avec cette modalité d'autres inquiétude pertinente notamment celles de dose secondaire reçu par des organes non ciblés lors du traitement a ont été identifier. C'est cas des neutrons secondaires. Diverses ont été entreprise comme résumé dans le tableau 20 tiré de la thèse sur la problématique des neutrons secondaire en protonthérapie. Outres ces travaux énumérés dans le tableau bien d'autre études ont été faites. C'est le cas A. Didi et al. [156] dans « calculer la dose primaire et secondaire en protonthérapie », ont à et M. Yijou et al [155] ont en plus de travailler sur le dépôt de dose en hadronthérapie ont également abordé l'aspect des neutrons secondaire. [72] R. Sayah, dans sa thèse sur l'évaluations des doses dues aux neutrons secondaires reçues par des patients de différents âges traités par protonthérapie pour des tumeurs intracrâniennes a aussi fait cas de la production de neutrons secondaires.

Tableau IV : Principales études dosimétriques relatives aux doses dues aux rayonnements secondaires en protonthérapie [114]

Auteurs	Année	Installation - Pays	Energie [MeV]	Méthode dosimétrique
Binns et Hough	1997	NAC - Afrique du Sud	200	Mesures
Agosteo et al.	1998	CAL - France	65	MC FLUKA
		PSI -Suisse	200	MC FLUKA
		NAC - Afrique du Sud	200	MC FLUKA
Yan et al.	2002	HCL - Etats-Unis	160	Mesures
Schneider et al.	2002	PSI -Suisse	177	Mesures / MC FLUKA
Roy et Sandison	2004	IUCF - Etats-Unis	198	Mesures
Polf et al.	2005	HCL - Etats-Unis	160	MC MCNPX
Polf et Newhauser	2005	HCL - Etats-Unis	160	MC MCNPX
Jiang et al.	2005	NPTC - Etats-Unis	235	MC GEANT4
Mesoloras et al.	2006	MPRC - Etats-Unis	205	Mesures
Tayama et al.	2006	PMRC - Japon	200	Mesures / MC MCNPX
Wroe et al.	2007	LLUMC - Etats-Unis	225	Mesures
Zheng et al.	2007a	MD A. Cancer - Etats-Unis	250	MC MCNPX
Zheng et al.	2007b	MD A. Cancer - Etats-Unis	250	MC MCNPX
Zheng et al.	2008	MD A. Cancer - Etats-Unis	250	MC MCNPX
Zacharatou et al.	2008	NPTC - Etats-Unis	235	MC GEANT4
Fontenot et al.	2008	MD A. Cancer - Etats-Unis	250	MC MCNPX
Moyers et al.	2008	LLUMC - Etats-Unis	250	Mesures / MC MCNPX
Wroe et al.	2009	NPTC - Etats-Unis	235	Mesures

III. 2 - Généralité sur l'hadronthérapie

Depuis la mise en évidence de l'efficacité des rayonnements ionisants dans le traitement des cancers en 1896 par le professeur Léopold Freund, deux préoccupations ont été au centre des recherches dans le domaine. La première était l'amélioration de la précision balistique et la

seconde l'augmentation des effets biologiques sur les tissus tumoraux. La solution à ces inquiétudes fut apportée en 1946 par la proposition de l'utilisation des particules chargées. Bien avant cette date, les neutrons étaient utilisés en radiothérapie. Ce furent les premières particules hadroniques utilisées en radiothérapie. Découverts en 1932 par James Chadwick, les neutrons ont été utilisés pour la première fois dans le traitement des cancers en 1938. La neutron thérapie a permis la prise en charge de deux cent vingt-six patients. Le succès de cette thérapie qui était plus biologique que balistique sera de courte durée. Une étude randomisée sur un groupe de patients estime le rapport bénéfice/risque non favorable. Une précision balistique médiocre provoque une irradiation massive de tissus sains avoisinants dont l'efficacité biologique relative élevée pourrait occasionner des dégâts collatéraux sur les tissus notamment les cancers radio induits. Les travaux de recherche sur cette modalité seront rapidement mis en suspens [3]. La théorie de H. W. Bragg et R. Kleeman, les travaux de Wilson et surtout le développement du premier cyclotron avec une capacité d'accélérer des protons de 160 MeV, marque le début de l'essor de l'hadronthérapie. Cette hypothèse a été confirmée quelques années plus tard (1954) par des essais au laboratoire Lawrence Berkeley Laboratory (LBL). Les résultats satisfaisants obtenus après les premières irradiations à base de faisceaux de proton suscitent une curiosité vers l'utilisation des ions plus lourds. En 1957 dans le même laboratoire, des essais ont été réalisés avec l'ion hélium et quelques années plus tard (1977) des ions plus lourds tels que l'argon, le silicium et le néon furent leur entrée [56]. Les premiers traitements de cancers par les protons ont été réalisés en 1957 à Uppsala en Suède, en 1961 au LBL aux Etats Unis et en 1967 à Dubna en Russie [56]. Pendant ce temps (1975) au japon l'essai sur l'utilisation des ions carbone était en cours et sera reconnu comme une autre modalité efficace qu'en 1990. Le couronnement de toutes ces années de recherches ne se fera sentir qu'à partir des années 1990 avec l'ouverture du premier centre de protonthérapie dédié à la prise charge clinique en Californie. Quatre ans plus tard (1994), la société savante nippon développe son premier centre pour le traitement par ions carbone à Chiba au Japon dédié uniquement au traitement. Depuis lors, les centres d'hadronthérapie n'ont cessé d'accroître dans le monde. Quel est l'état des lieux de l'hadronthérapie dans le monde ?

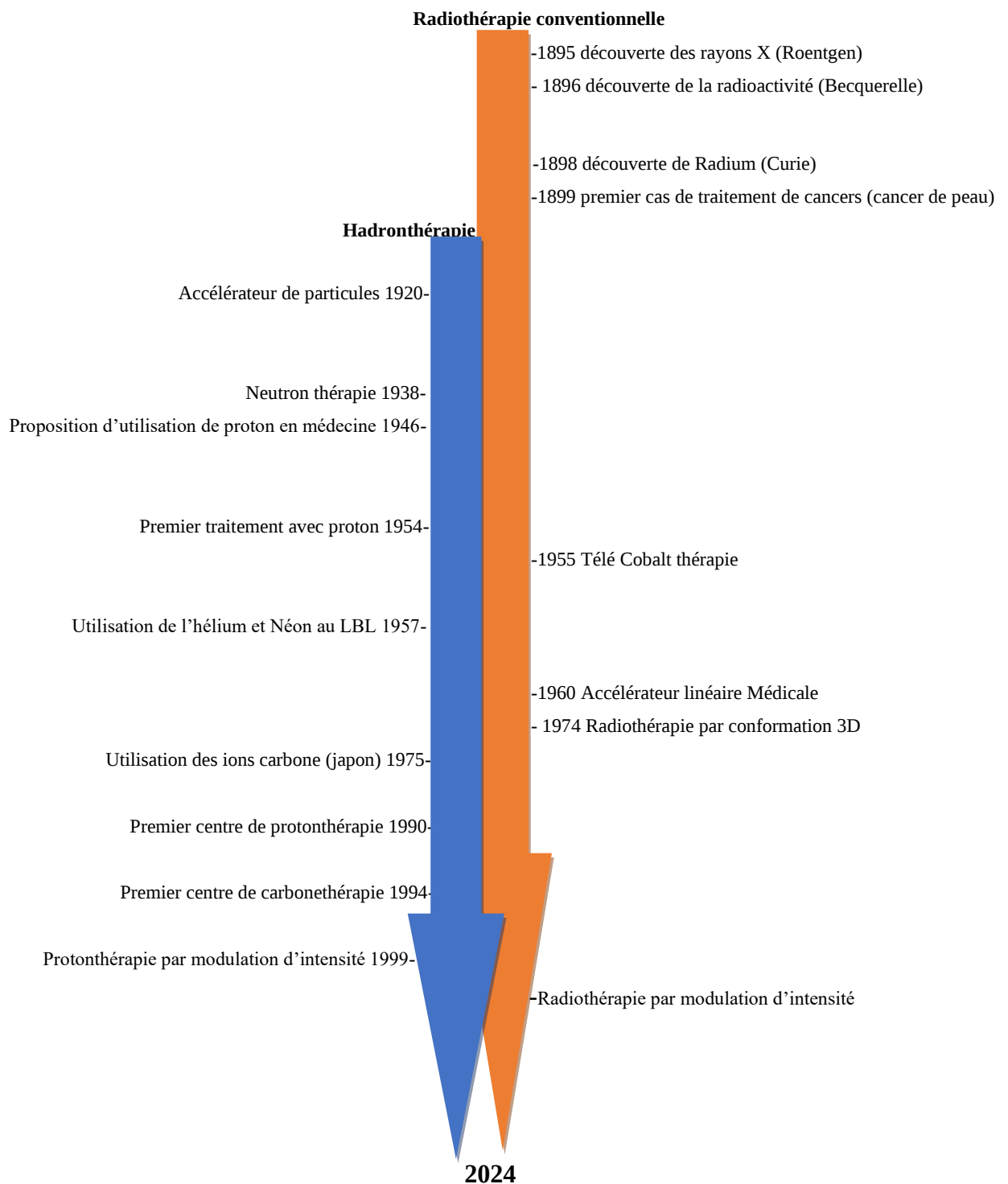


Figure 9 : Naissance et Évolution de l'hadronthérapie [57]

III. 2. 1 -Les différentes modalités hadronthérapie

La phase d'expérimentation de l'hadronthérapie a été marquée par l'utilisation des plusieurs particules. L'évaluation du rapport risque/bénéfice a conduit à l'abandon de certaines de ces particules. Les particules faisant aujourd'hui partie de la pratique quotidienne de l'hadronthérapie sont les protons (protonthérapie), carbone (carbonothérapie) et parfois les

neutrons (neutron thérapie). Depuis quelques années, les antiparticules sont sur le point de marquer leur entrée dans cette nouvelle technique de traitement des cancers. Des études réalisées sur les antiprotons montrent que ces derniers en plus d'avoir les mêmes propriétés balistiques que les protons ont également l'avantage de déposer plus de dose que les protons et une EBR supérieur à celui des protons [58], [59]. Le cas de l'antineutron sera abordé dans notre travail.

En 2019 selon le rapport annuel de PTCOG, Pour toute catégorie confondue, l'hadronthérapie depuis 1954 a permis la prise en charge de plus de 260000 patients. Ces patients ont été traité dans la majorité des cas par la protonthérapie comme l'illustre la figure 10

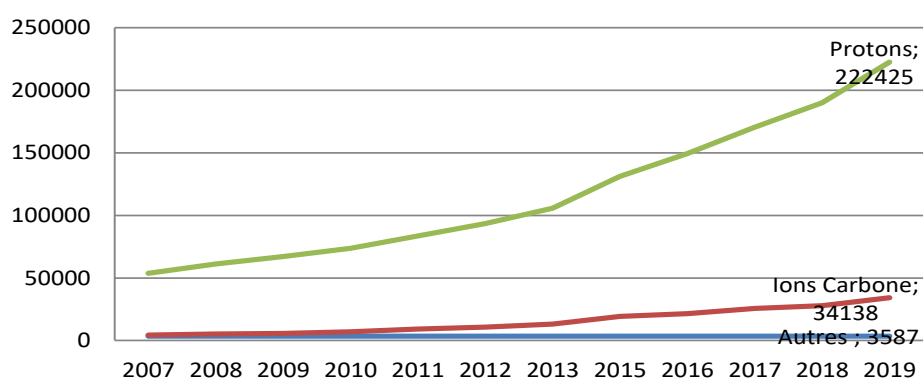


Figure 10 : Patients traités en fonction de la modalité utilisés (chiffres tirés de PTCOG)

III. 2. 1. 1-Neutron thérapie

Les neutrons sont des particules neutres. Ils constituent avec les protons le noyau de l'atome. Découverts en 1932 par James Chadwick, ils ont été utilisés en radiothérapie six ans plus tard. L'usage des neutrons en radiothérapie repose plus sur l'avantage radiologique que balistique. Le rendement en profondeur des neutrons est comparable à celui des photons. Les neutrons utilisés en radiothérapie sont généralement obtenus par des cyclotrons qui bombardent des cibles de Béryllium par des protons énergétiques.

En tant que particules indirectement ionisant les neutrons interagissent avec les noyaux de la matière et émettent diverses particules secondaires qui sont responsables de la dose déposée dans la matière. La diversité des particules secondaires est de ce fait responsables du TEL élevé des neutrons qui est 50 fois supérieur à celui des photons. L'utilisation des neutrons en radiothérapie est en régression à cause de la balistique médiocre dont aucun développement technologique n'est en mesure de compenser pour l'instant. A l'inverse des centres de protonthérapie et carbonethérapie, les centres de traitement de cancers par les neutrons sont en abandon. De vingt-trois (23) en 1988 le nombre de ces centres est passé à 10 en 2003[60], [61].

III. 2. 1. 2-Protonthérapie

Annoncé en 1946, les protons ne rentreront dans l'histoire du traitement des cancers qu'en 1954. Les protons présentent les propriétés inverses des neutrons. Ils sont sollicités plus pour l'avantage balistique que radiobiologie. Ils sont la deuxième particule hadronique utilisée en radiothérapie. Les protons ont un parcours fini dans la matière. Ils perdent progressivement leur énergie au fur et à mesure qu'ils progressent dans la matière par interaction électromagnétique. La supériorité massique des protons par rapport aux électrons permet aux protons de ne céder qu'une infime partie de leur énergie lors des interactions. Ce qui leur permet ainsi de déposer une forte dose localisée en profondeur et par conséquent d'engendrer des dommages significatifs sans toucher les tissus sains. A ce jour la protonthérapie est la modalité la plus répandue de la sphère de l'hadronthérapie. Les chiffres présentés en janvier 2021 par Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) [62], sur les cent quatre (104) centres d'hadronthérapie fonctionnelle à travers le monde, quatre-vingt-douze (92) étaient à base de proton. Les faisceaux utilisés provenaient des cyclotrons ou synchrotrons et mises en forme par la technique de diffusion passive ou active. La figure 11 est l'illustration de la répartition géographique des centres de protonthérapie. L'Amérique est le continent possédant plus de centres de protonthérapie suivie de l'Europe. L'Afrique du sud est le seul pays Africain détenteur d'un centre de protonthérapie ; cependant un projet est en cours de réalisation pour doter l'Afrique d'un second centre qui sera implanté en Egypte.



Figure 11 : cartographie illustrant les centres de protonthérapie dans le monde (PTCOG)[63].

III. 2. 1.3- Hadronthérapie par ion carbone

C'est une technique de prise des cancers basée sur l'utilisation des ions carbonés. Rentrée en phase expérimentale en 1957, il sera approuvé en 1990 comme une modalité de prise en charge. La carbonethérapie combine la précision balistique des protons et l'EBR des neutrons. Donc une excellente arme pour le traitement à moindre risques des tumeurs. Les ions carbonés permettent non seulement de cibler les tumeurs situées à proximité des organes à risques mais aussi de vaincre les tumeurs radio résistantes. La mise en place de cette modalité nécessite une

technologie de pointe, des équipements lourds et d'énormes moyens financiers. Cet aspect constitue un frein à son expansion. Sur 104 centres d'hadronthérapie, la carbonothérapie ne représente que 11,5%. Comme la protonthérapie les faisceaux sont produits par les cyclotrons ou synchrotrons et mise en forme par la technique passive ou dynamique. Cette modalité est contrairement plus développée sur le continent Asiatique que sur les continents Américains et Européens (figure 12)



Figure 12 : cartographie illustrant les centres de carbone thérapie dans le monde (PTCOG) [63]
Le tableau ci-dessous présente une comparaison entre les trois modalités de l'hadronthérapie (neutron thérapie, protonthérapie et carbonothérapie). La suite de notre travail ne tiendra que compte de la protonthérapie et de carbonothérapie.

Tableau II : Comparaison des propriétés des hadrons utilisés en radiothérapie

	Ions carbone	Protons	Neutrons
Balistiques	Précis	Précis	Incertain/imprécis
Dépôt de dose	Localisé	Localisé	Diffuse
Trajectoire	Rectiligne	Rectiligne	Curviligne
TEL /EBR	Élevé (>1)	Faible (≥ 1)	Élevé (>1)
Dose aux tissus sains	Faible	Faible	Elevé
Protections tissus	Bonne	Bonne	Médiocre
Type ionisation	Directe	Directe	Indirecte
Interaction dominante	Electromagnétique	Electromagnétique	Nucléaire
Source de production en médecine	Cyclotron/synchrotron	Cyclotron/synchrotron	Cyclotron/synchro/réacteurs nucléaire

III. 2. 2- Particularité de l'hadronthérapie

La différence entre l'hadronthérapie et la radiothérapie conventionnelle par photon ou électron réside dans les différents mécanismes. Le rendement en profondeur des photons est dominé par une forte concentration d'énergie dans les premiers centimètres de profondeur suivie d'une décroissance exponentielle. De ce fait les tissus sains font l'objet d'une irradiation au même titre que les tissus tumoraux plus précisément dans la prise en charge des tumeurs profondes. En plus des tissus sains situés en avant de la tumeur, les tissus sains se trouvant après la tumeur reçoivent également des doses du fait de l'incapacité de perte totale et spontanée de l'énergie des photons dans la matière. Ce phénomène est également observable dans le cas de l'usage des électrons comme source de rayonnement. Contrairement à ces deux premiers, le rendement en profondeur et les propriétés biologiques des particules chargées nous permet de dégager des particularités telles énumérées par Zara Mohammed Nabil [50] :

- La propriété physique des particules chargées se traduisant par un dépôt de dose localisée en fin de parcours appelé pic de Bragg.
- La capacité de modifier la position du Pic de Bragg à différente profondeur pour les conformer aux besoins
- L'effet biologique plus important pour les ions lourds est l'avantage principale par rapport aux protons

III. 2. 2. 1- intérêt physiques

En opposition aux photons, le parcours des particules chargées est marqué par une perte totale et brusque de l'énergie la matière. Accéléré à une grande vitesse, les particules chargées interagissent peu ou presque pas avec les électrons de la matière qu'elle traverse. Elles conservent ainsi la quasi-totalité de leur énergie. Cette particularité associée au parcours finis de ces dernières dans la matière occasionnent un dépôt de dose localisé en fin de parcours qui se matérialise par le pic de Bragg (zone de concentration de l'énergie) [1]. Cette zone de concentration de l'énergie est déterminée par l'énergie initiale du faisceau et de la composition de la matière. Il est possible de moduler le pic de Bragg pour le conformer à la taille de la zone d'intérêt par différente méthode de mise en forme de faisceaux décrite en sous paragraphe. L'hadronthérapie se caractérise également par une dose d'entrée relativement faible et une trajectoire rectiligne dans la matière. En effet, la supériorité massique des particules chargées et la gamme d'énergie utilisée en radiothérapie limitent les interactions électroniques avec les électrons de la matière et la diffusion coulombienne multiple avec le noyau, assurant ainsi sa propagation rectiligne. La combinaison de la concentration de dose en une zone cible (tumeur), la chute brusque de 100% à 0% après quelque mm et la trajectoire rectiligne des particules dans la matière définissent la précision balistique de cette modalité thérapeutique.

Les figures 13 et 14 illustrent le dépôt de dose des particules chargées en particulier celui du proton à la figure 13 et de l'ion carbone à la figure 14.

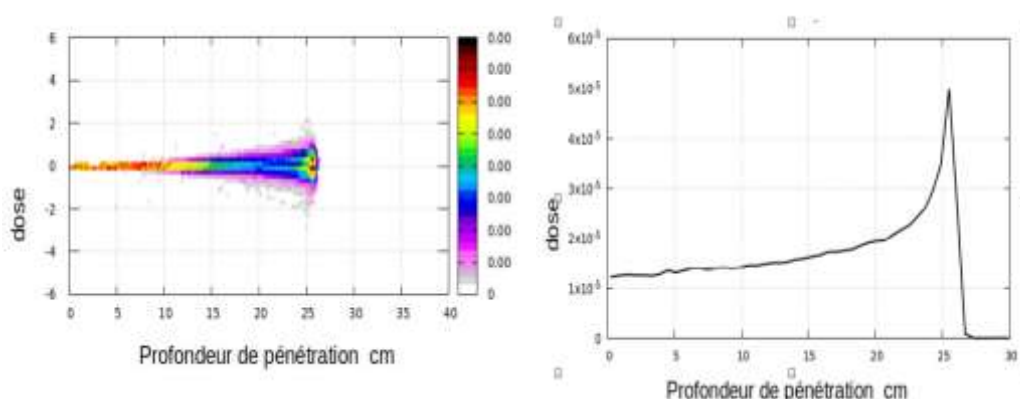


Figure 13 : Dépôt de dose d'un faisceau de proton de 200MeV dans un fantôme d'eau

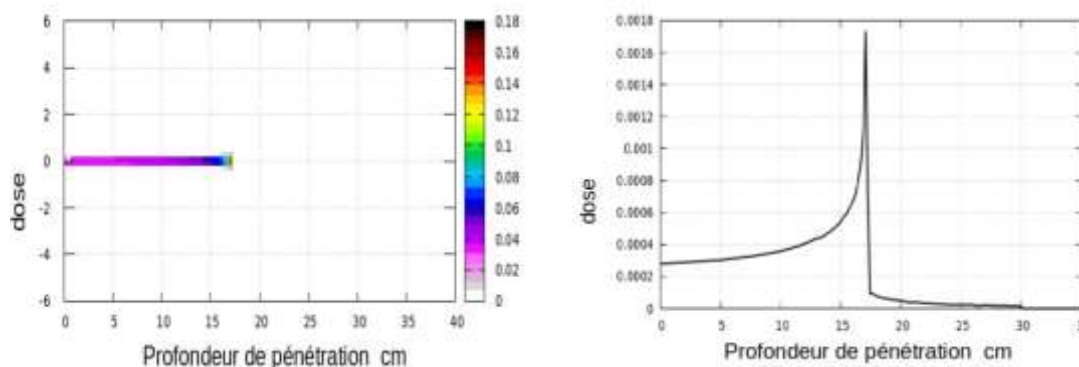


Figure 14 : Dépôt de dose d'un faisceau d'ion carbone de 300MeV dans un fantôme.

Cependant au regard de la finesse du pic qui matérialise le dépôt de dose et le volume des tumeurs, il est impossible de couvrir toute la tumeur. Il fallait ainsi créer plusieurs pics successifs très rapprochés pour la couverture de toute la tumeur. Ce procédé est appelé Pic de Bragg étalé ou SOPB

III. 2. 2. 1.1-Pic de Bragg et Pic de Bragg Étale

Le Pic de Bragg est une caractéristique de dépôt de dose des particules chargées dans la matière. Elle a été mise en évidence en 1903 par le chercheur Bragg en étudiant l'ionisation de la matière par les particules α et confirmée en 1946 par Wilson [64]. Elle se caractérise par une concentration de dose en fin de parcours de la particule dans la matière. La position du pic de Bragg dépend fortement de l'intensité du faisceau incident et la composition de la matière. Cependant au regard de la finesse du Pic de Bragg et son incapacité de répondre au besoin de la radiothérapie en couvrant la totalité des tumeurs, il a été pensé de créer plusieurs pics rapprochés

afin de pouvoir couvrir la totalité de la tumeur. Cette superposition de plusieurs pic successifs rapprochés est appelé Pic de Bragg étalé (figure 15).

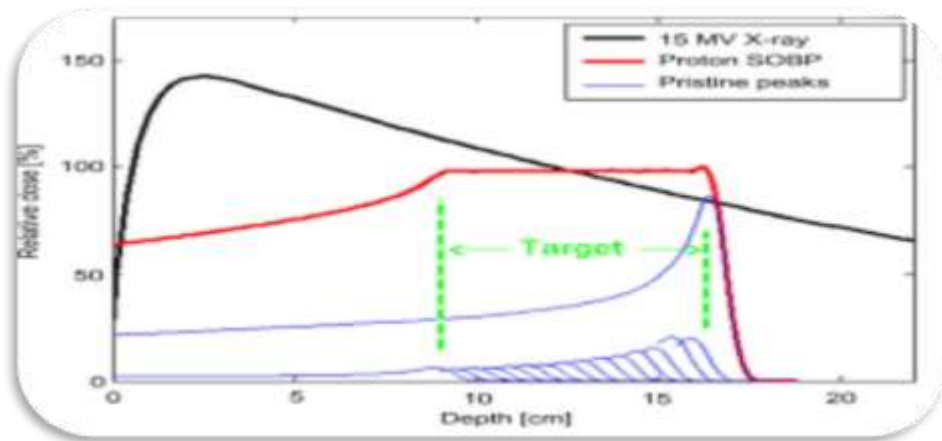


Figure 15 : Illustration de la création du SOPB [65].

Dans la pratique clinique le pic de Bragg étalé se matérialise de deux manières : la technique passive et active de mise en forme de faisceaux

III. 2. 2. 1. 2-Technique passive [66], [67]

C'est le procédé le plus répandue dans les centres d'hadronthérapie.

La diffusion passive consiste à placer plusieurs dispositifs sur la voie de la source. Ce dispositif vise à modifier latéralement et longitudinalement le faisceau et le conformer à la forme et la taille de la tumeur comme l'indique la figure 16. Cette technique fait appel à :

- Un diffuseur. C'est le premier élément rencontré par le faisceau. Il est constitué d'un matériau à Z élevé. Son but est de diffuser latéralement le faisceau lors de sa traversé
- Un modulateur de parcours. Le faisceau diffusé est freiné par le réducteur pour atteindre la profondeur souhaitée dans le patient. Il combine plusieurs plaques d'épaisseur et compositions variées, souvent à Z faible ((lexan, plomb, plexiglas), il permet de cumuler plusieurs pics de Bragg à différente profondeur afin d'assurer une couverture totale et homogène de la tumeur. Le choix du modulateur dépend de l'intensité du faisceau incident et de la profondeur du traitement souhaité.
- Un collimateur primaire, les faisceaux diffusés et modulés n'étant pas tous utiles, le collimateur primaire permet de faire un tri et d'éliminer les faisceaux inutiles.
- Un moniteur de faisceau. Placé avant ou après le collimateur, il garantit l'intensité et le centrage du faisceau.
- Un compensateur, c'est un accessoire personnalisé pour adapter les faisceaux à la forme de la lésion. Son rôle consiste à ajuster la profondeur de pénétration du faisceau en chaque point de la tumeur. Il permet de protéger les tissus sains.

La technique de traitement par diffusion passive présente des nombreux désavantages dont le principal est la production des neutrons secondaires qui peuvent induire des cancers radio induits.

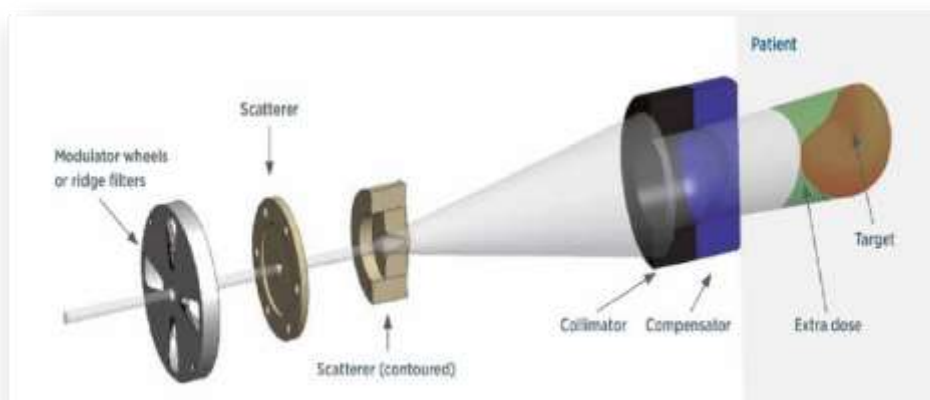


Figure 16 : Illustration de la technique passive [68]

III. 2. 2. 1. 3-Technique active de mise en forme du faisceau

Cette technique est l'opposée de la première. Aucun dispositif n'est placé sur la trajectoire du faisceau [69]. Elle a été développée en 1995 [70]. La diffusion latérale (verticale et horizontale) est assurée par deux dipôles magnétiques qui permettent d'irradier la cible en chaque point. Cependant la pénétration longitudinale est régulée par une variation de l'intensité du faisceau [71]. La figure 17 est l'illustration de la technique active de mise en forme. Cette technique par l'absence des dispositifs sur son parcours engendre moins de rayonnements secondaires par contre, le calcul de la dose, l'assurance qualité sont complexes rendant plus long l'exécution du traitement [72]. En plus de la réduction de la production des particules secondaires, la technique active assure une meilleure protection des tissus sains que la technique passive.

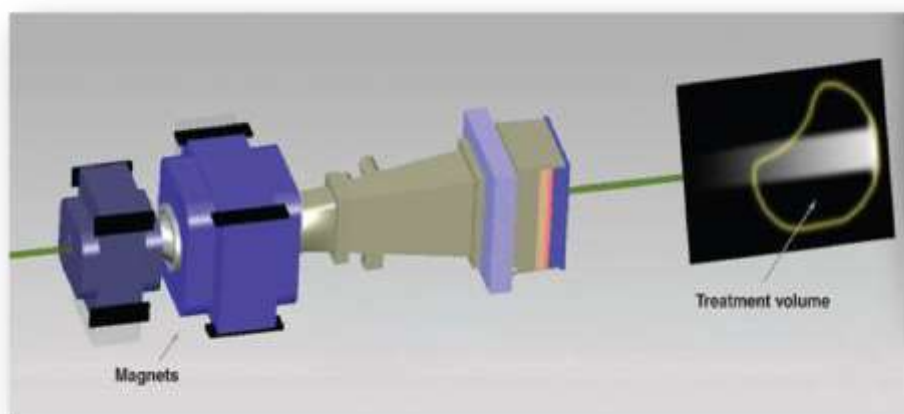


Figure 17 : Technique active de mise en forme du faisceau [68].

III. 2. 2. 2- Intérêt radiobiologique.

L'ADN est la principale cible des rayonnements ionisants. L'intérêt radiobiologique de l'hadronthérapie se définit par rapport aux dégâts causés par les particules chargées sur l'ADN. La création de ces dommages commence par la dose physique déposée par la particule dans la matière. Les dommages de l'ADN peuvent empêcher la survie ou la duplication de la cellule.

Cependant la dose déposée n'est pas le seul facteur déterminant la gravité des dégâts perpétrés par les rayonnements ionisants d'où la nécessité d'entrer en jeu d'autres paramètres évaluatifs des dommages tels que : le transfert d'énergie linéique (TEL), l'efficacité biologique relative (EBR) et bien d'autres tel que l'effet oxygène. La mesure qui importe véritablement est l'efficacité biologique relative (EBR). Elle est introduite pour estimer avec plus de précision l'effet biologique du rayonnement. En pratique, elle se définit comme le rapport entre la dose d'un rayonnement donné sur la dose des rayons gamma pour un même effet biologique [73]. L'EBR dépend de la nature des cellules irradiées, de l'énergie (transfert linéique d'énergie des particules) et de la proportion d'oxygène dans les cellules. Les particules utilisées en hadronthérapie à l'exception des protons sont des particules à haut TEL (neutrons et ions carbonés). Ces particules produisent des dommages plus groupés de l'ADN, ce qui rend difficile le mécanisme de réparation de l'ADN. Plus le TEL est élevé, plus l'EBR est important. Ceci permet donc à l'hadronthérapie d'engendrer des dommages importants et souvent irréparables sur l'ADN [74] comme l'illustre la figure 18. Les hadrons agissent plus efficacement que les photons X ou gamma. C'est un atout qui permet à cette modalité de venir à bout des tumeurs dites radio résistantes ayant été pendant longtemps un obstacle à la radiothérapie conventionnelle.

. Si les protons sont plus utilisés pour des avantages balistiques, les neutrons sont sollicités plus pour l'avantage radiobiologique que balistique. Les ions carbonés répondent à la fois ces deux spécificités

Ces spécificités que présente l'hadronthérapie orientent son champ d'actions dans la prise en charge d'une certaine catégorie de tumeurs bien définies. Quelles sont alors les indications de l'hadronthérapie.

III. 2. 3 - Les indications de l'hadronthérapie.

Malgré ces avantages, l'hadronthérapie ne se voit pas s'offrir un vaste champ d'action. Les études menées par U. Amaldi et al.[75] et R. Mayer et al.[76] révèlent que seulement 1% des patients atteints du cancer bénéficient de la radiothérapie par proton. Parmi les patients traités par la radiothérapie conventionnelle, 12% devraient bénéficier de l'hadronthérapie par proton et 3% par carbonothérapie [77], [78]. L'usage des faisceaux de particules sont à priori réservés pour les tumeurs radio résistantes [79], les tumeurs des organes sensibles ou à proximité d'organes

sensibles comme l'œil le crâne et la base du cou [80] – [83], et bien d'autres tumeurs telles que les carcinomes du poumon, les tumeurs du système nerveux central, les tumeurs digestives, de la prostate, la vessie et du col utérus [84] et des tumeurs non résécables.

Ces indications ont été récapitulées dans le rapport 2010 de la Haute Autorité de Santé (HAS).

- Carcinomes adénoïdes cystiques ;
- Tumeurs des sinus de la face et des glandes salivaires ;
- Mélanome muqueux ;
- Chondromes et chondrosarcomes de la base du crâne ;
- Sarcomes du squelette axial et des tissus mous, non résécables ou en résection incomplète
- Récidives locales non résécables des cancers du rectum ;
- Hépatocarcinomes de grande taille (diamètre supérieur à 4-5cm) ;
- Mélanomes choroïdiens et tumeurs oculaires ;
- Tumeurs de la prostate ;
- Tumeurs du col de l'utérus ;
- Tumeurs pulmonaires non à petites cellules de stade
- Tumeurs pédiatriques.

III. 2. 4- Avantage de l'hadronthérapie

La précision balistique, l'EBR élevé qu'offre l'hadronthérapie ont été d'un intérêt particulier dans la prise en charge des affections cancéreuses au cours de ces dernières décennies. Par sa particularité, cette nouvelle forme de thérapie a impacté la prise en charge et le quotidien dans le travail.

Cette pratique a révolutionné le traitement des cancers par les rayonnements ionisants. La radiorésistance et la localisation critique de certaines tumeurs ne constituent plus une contre-indication pour la radiothérapie. Par sa précision balistique due à son dépôt de dose localisé comme l'indique la figure 8, l'hadronthérapie permet ce jour de prendre en charge des tumeurs à localisation critiques par rapport aux organes à risque autres fois d'accès impossible au risque de causer des dommages collatéraux. C'est le cas des mélanomes choroïdiens, et tumeurs oculaires, Chondromes et chondrosarcomes de la base du crâne [79], [81], [82], [84] – [86]. Le dépôt localisé de dose permet d'épargner les organes à risque ou de limiter le seuil de la dose au plus bas niveau possible [42] contrairement à la radiothérapie conventionnelle comme indiqué sur la figure 8. Outre les organes à risque, la trajectoire des faisceaux dans la matière (faible déperdition latérale de dose) permet de protéger les tissus sains avoisinant comme l'illustre la figure 19 et de réduire les risques de survenue de cancers radio induits.

L'efficacité biologique relative des ions carbonés et les neutrons a été d'un apport considérable. Cette propriété a permis non seulement de vaincre la radio résistance de certaines tumeurs mais

contribue à une réduction importante des séances de traitement et la réduction des dépenses liée à la prise en charge. L'équipe japonaise de l'Institut National des Sciences Radiologiques a confirmé la possibilité de passer de 30 ou 40 séances en 15 séances avec la carbonothérapie [87]. La réduction des séances de traitement radiothérapique par usage des ions carbones ou neutrons a pour conséquences directes, l'augmentation de l'effectif des patients traités, réduisant ainsi le taux de mortalité et les complications liés aux cancers.

L'interaction des particules chargées utilisées en hadronthérapie et la matière émettent des particules secondaires dont les particules β^- . Ces particules secondaires β^- sont exploitées pour localiser la position exacte du pic en temps réel dans le patient au cours du traitement en hadronthérapie en utilisant la technique d'imagerie TEP [88], [89]

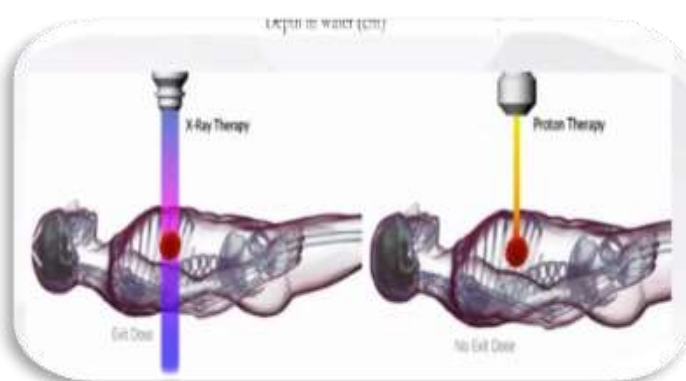


Figure 18 : Illustration d'irradiation d'une tumeur avec les photons X et protons [90]

III. 2. 5- Assurance Qualité en hadronthérapie

La mise en œuvre de l'exécution du plan de traitement en radiothérapie est un processus long et complexe. L'élaboration du plan du traitement comprend plusieurs étapes comme l'illustre la figure 19. Ces étapes sont entre autres l'acquisition anatomique du patient, réalisée par le scanner, l'IRM ou le TEP scan et permet de délimiter la zone d'intérêt et les zones à épargner, la planification et l'exécution du traitement. Ces différentes étapes sont jonchées d'incertitudes pouvant entraîner une délocalisation de la dose (de la zone d'intérêt). Les incertitudes souvent observées sont liées à la délimitation du volume clinique de traitement (PTV) sur les images de scanner disponible du patient, les incertitudes liées à la conversion des unités Hounsfield et celles liées au parcours des ions. En raison des fortes doses localisées déposées en hadronthérapie, des erreurs aussi minimes qu'elles sont, peuvent engendrer des conséquences néfastes sur les tissus sains (sur irradiation des tissus sains et une sous exposition des tissus tumoraux avec des risques de récives). Pour assurer une confiance dans la précision du traitement en radiothérapie, en particulier en hadronthérapie, la société savante a édité un certain nombre de tâches ou opérations systématiques, quotidiennes ou périodiques à effectuer à chaque étape de l'élaboration du plan de traitement pour réduire ces incertitudes. L'ensemble de tâches

ou opérations systématiques quotidiennes ou périodiques dénommés assurance qualité vise à garantir et à maintenir une cohérence entre la prescription médicale et son exécution en toute sécurité.[91] – [93]. Ce contrôle concerne les éléments représentés sur la figure 19 : l'accélérateur de particule, la table de traitement, le système d'acquisition de l'anatomie du patient, le système de planification de traitement (TPS) et système de vérification et d'enregistrement des données, les modules d'imagerie des TPS ou logiciels de simulation indépendants.

Une bonne planification du traitement passe par une bonne définition de la zone d'intérêt et organes à risques à partir de l'imagerie anatomique du patient. Une imagerie de qualité nécessite des contrôles qualité préventif et curatif. Les points pouvant faire l'objet du contrôle sont, le système de sécurité et d'immobilisation, constance du débit de dose (contrôle quotidien ou hebdomadaire). Les contrôles mensuels sont principalement d'ordre mécanique et dosimétrique ainsi qu'une évaluation plus générale du fonctionnement de la machine chaque trimestre ou année [94].

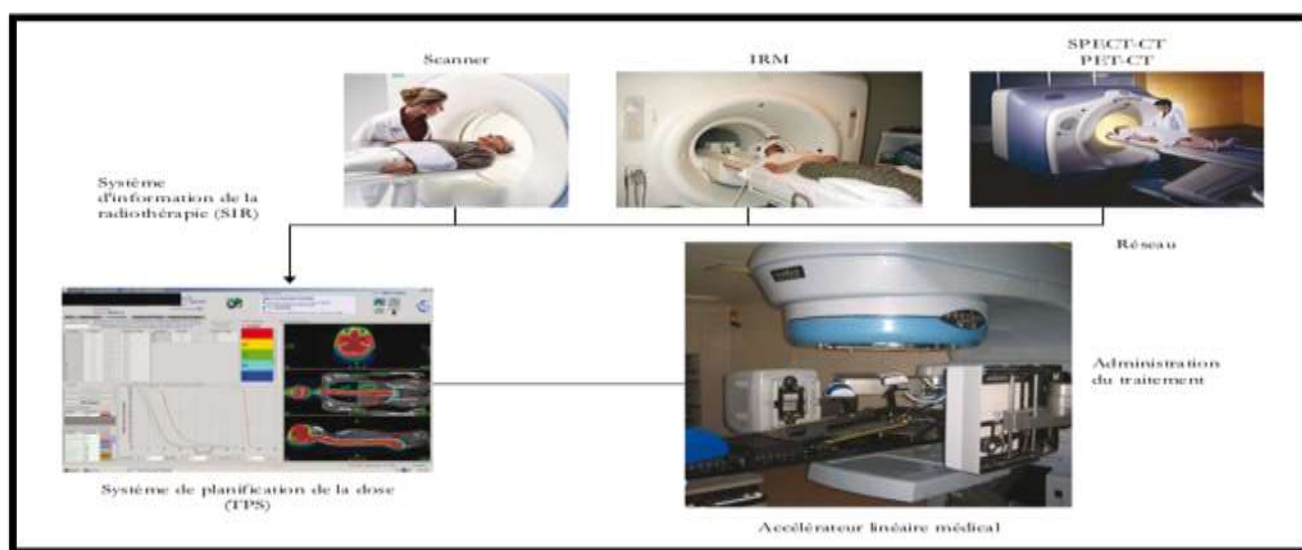


Figure 19 : Schéma montrant les principaux éléments techniques de la prise en charge du patient en radiothérapie [92].

La procédure de contrôle qualité du système de planification du traitement consiste à vérifier la correspondance entre unités Hounsfield et la densité électronique ; le contrôle global de constance du calcul d'unité moniteur dans les différentes conditions (forme et taille du champ, présence ou non de filtre en coin. Un contrôle global des constantes du transfert des paramètres font l'objet de suivi au niveau du système de vérification et d'enregistrement des données. Les points de contrôle sur l'accélérateur de particules s'articulent autour du système de sécurité, les caractéristiques mécaniques des accélérateurs, les caractéristiques des faisceaux (proton,

carbone, ions), le contrôle du débit de dose de référence, le système de surveillance de la dose et les dispositifs de centrage (lasers) et parcours des ions [95], [96].

En dehors de ces standards, l'hadronthérapie offre une excellente possibilité de contrôler le dépôt de dose en temps réel dans le patient. Cette technique est basée sur la détection des particules secondaires comme les émetteurs β^+ , les gammas prompts et les protons émises lors de l'interaction nucléaires à l'aide de la tomographie par émission de positrons et les caméras Compton [42], [88], [89].

Malgré ces avantages, ces indications pertinentes et les mesures prises pour un traitement efficaces (assurance qualité), l'hadronthérapie souffre de présente certaines insuffisances dont la plus marquante est la production des secondaires notamment les neutrons issus de la collision inélastique nucléaire.

III. 2. 6- Problématique des rayonnements secondaires créé par la protonthérapie.

Le dépôt de dose est impératif en radiothérapie. La règle de base consiste à délivrer la dose la plus élevée aux cellules cancéreuses et la limiter au plus bas niveau dans les tissus sains proches de la zone d'intérêt sans se soucier des régions situées à distance.

Avec l'avènement de l'hadronthérapie plus précisément la protonthérapie, ce principe est plus ou moins respecté. Cependant ces régions situées à distance de la zone d'intérêt font l'objet d'exposition à des doses provenant des particules secondaires issues de l'interaction des protons primaires et les matériaux traversés. Ce dépôt de dose non négligeable appelé dose secondaire ou secondaires, est constitué majoritairement des neutrons. Les effets biologiques connus des neutrons sur les tissus biologiques attirent l'attention de la société scientifique sur cette modalité thérapeutique d'où une nécessité indispensable d'une étude approfondie sur l'origine, les facteurs influents la production des neutrons secondaires et leur impact sur les tissus sains.

III. 2. 6. 1-Mécanisme et origine des neutrons secondaires.

La traversée des faisceaux de proton dans la matière est suivie d'une multitude de réactions complexes. Avec la gamme d'énergie utilisée dans la routine clinique de la protonthérapie, trois mécanismes fondamentaux sont observables. Les collisions inélastiques électroniques avec les électrons des atomes de la cible (réaction est responsable de la perte d'énergie continue tout au long du trajet du faisceau par excitation ou ionisation). Les collisions élastiques avec les noyaux des atomes de la cible ou diffusion coulombienne (contribue à l'élargissement du faisceau primaire ou à la diffusion latérale) et les collisions inélastiques nucléaires conduisant à la fragmentation des ions. L'interaction inélastique nucléaire est l'absorption de la particule incidente par le noyau de l'atome. Cette réaction dite nucléaire est responsable de la production de plusieurs particules secondaires notamment les neutrons d'énergie variable [127], [128]. Ces neutrons sont issus de deux réactions successives. La première réaction dite collision nucléaire a

une durée de 10^{-22} s ; dans ce cas de réaction, le proton incident interagit avec le noyau en initiant une réaction nucléon-nucléon menant à l'émission des protons, neutrons deutrons, tritons, et ions légers [127] comme indiqué sur la figure 20.

La seconde réaction est celle de la désexcitation dont la durée est comprise entre 10^{-18} - 10^{-16} s. Lors de cette phase les fragments créés durant la première réaction vont se désexciter en émettant également des particules secondaires telles les protons, neutrons et gammas prompts.

Les neutrons sont particulièrement préoccupants en protonthérapie car ils n'ont pas de charge et sont l'un des plus grands contributeurs de dose secondaire (seulement 1% de dose avant le PB) [6] et un EBR élevé.

Ces neutrons sont issus de la ligne du transport du faisceau de protons, du dispositif de mise en forme du faisceau, des murs, sol, plafond de la salle du traitement, de l'air, des dispositifs présents dans la salle du traitement et du patient lui-même. Ces neutrons ainsi produits sont répartis en deux groupes selon leur source de provenance. On parlera de neutrons internes et externes [109].

Les neutrons internes sont générés par le patient lui-même [129]. Ces neutrons internes sont détectables en protonthérapie active comme passive car les protons doivent traverser le patient avant d'arriver à la cible.

Les neutrons externes sont créés à l'extérieur du patient. Ils sont créés par la technique de diffusion passive en raison des composants de la modulation dans le trajet du faisceau avant le patient. Les protons interagissent avec ces différents éléments en émettant des neutrons [109].

Plusieurs études ont démontré l'avantage de la technique de mise en forme active des protons par rapport à la diffusion passive. En conclusion de ces études la diffusion active fournit en effet une distribution de dose secondaire globale plus faible et donc un risque induit attendu plus faible. La diversification des sources de production des neutrons secondaires pose un sérieux problème de radioprotection des patients et du personnel, donc un potentiel risque pour les tissus sains et les OAR.

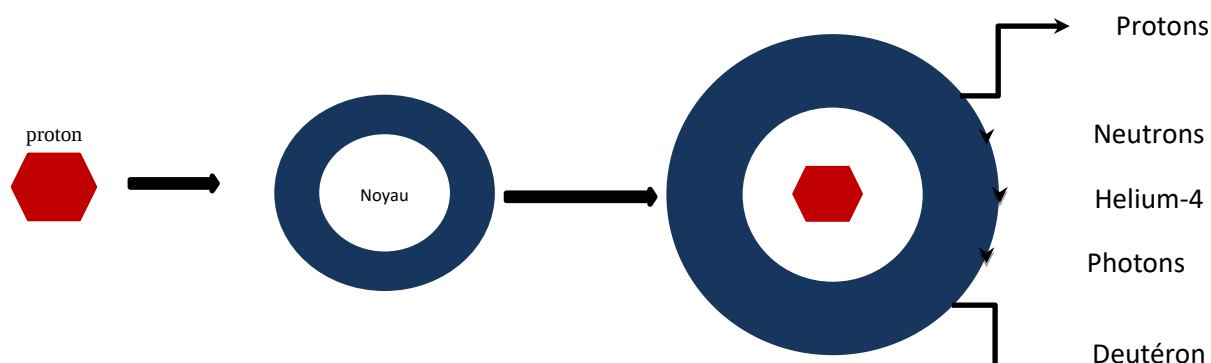


Figure 20 : Illustration du mécanisme de production des particules secondaires en protonthérapie

III. 2. 6. 2- Risque associé aux doses dues aux neutrons secondaires.

La planification du traitement en protonthérapie répond à deux impératifs : la stérilisation de la tumeur et la protection des tissus et OARs autour de la tumeur. Cependant les particules secondaires notamment les neutrons à haut TEL engendrés au cours du traitement sont hors de contrôle. Ces particules déposent des doses additionnelles non négligeables dans certains organes sensibles situés à distance de TPV. Ses doses additionnelles considérées comme faibles (considération par rapport aux effets bénéfiques de la protonthérapie) sont susceptibles de créer des effets stochastiques plus précisément le développement des cancers secondaires. Ce risque est plus important chez l'enfant que l'adulte et diminue avec l'âge du patient [133]. Ce risque accru chez les enfants est dû à leur longue espérance de vie, l'état de croissance des organes et la taille (petite) de ces derniers [134]. Cette théorie concorde avec la conclusion des études réalisées par Zacharatou et al. et Athar et Paganetti sur des fantômes voxelisés pédiatriques à l'université de Floride. Selon les résultats de cette étude les doses équivalentes dues aux neutrons diminuent avec l'augmentation de l'âge du patient [135], [136]. Pour mettre à lumière les avantages de la protonthérapie et minimiser les risques associés aux neutrons secondaires, des études comparatives par rapport à d'autre modalité thérapeutique ont été réalisées dans le but d'évaluer la gravité du risque associé aux neutrons secondaires engendrés par le traitement par les ions protons. Dans une étude, Miralbell et al.[137] ont démontré que les secondaires engendrés par un faisceau de proton était inférieure à celle déposée par les photons d'où le risque réduit de développements de cancer radio induit en protonthérapie. Cette théorie soutenue par plusieurs d'autres études telles que celle de Gottschalk et Paganetti [138], n'était pas perçue de la même façon par Hall et al [140]. En opposition à la théorie précédente Hall et al. Dans leurs études ont retrouvé des doses de neutrons secondaires reçues par les tissus sains supérieurs pour la protonthérapie utilisant la technique de diffusion passive que la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI). Tessa et al. [141] dans une étude réalisée au HIMAC et au GSI ont trouvé que la fluence des neutrons générés par la carbonothérapie était égale ou légèrement inférieur à celle de la protonthérapie utilisant la même technique de mise en forme du faisceau.

III. 2. 6. 3- Estimation de doses dues aux neutrons secondaires

La dosimétrie des neutrons secondaires était à l'ordre de plusieurs études au cours de ces dernières décennies. Ces études ont pour objectif d'une part d'évaluer les doses ambiantes, équivalent de dose ou encore la fluence des neutrons secondaire dans la salle de traitement et d'autre part d'évaluer les doses reçues par les patients ou d'en aller plus loin en étudiant les risque de survenu de cancers secondaire due ces doses additionnelles. Ces différentes études

réalisées ont utilisé soit la méthode dosimétrique expérimentale, soit la méthode numérique (Monte Carlo). Les résultats issus de ces différentes études ont également permis de dégager certains facteurs influents la production des neutrons secondaires donc les doses additionnelles

III. 2. 6. 3. 1- Facteurs influents la production des neutrons secondaires

La revue littéraire a montré une variabilité des résultats dus aux neutrons secondaires d'un centre à l'autre. Ces études ont permis d'identifier un certain nombre des facteurs dont dépend la production des neutrons secondaires. Mise à part l'énergie du traitement [103], [142], [143] et la technique de mise en forme de faisceau [141] qui ont été tenu responsable au premier rang, les données enregistrés ont également permis d'établir un rapport entre la largeur de la modulation [102], [113], l'ouverture du collimateur [144], l'incidence du traitement [99], l'âge/ taille du patient [99], [129] et la variabilité dans la production des neutrons secondaire.

III. 2. 6. 3. 2- Modèle d'estimation des doses dues aux neutrons secondaires.

Les doses primaires ou secondaires en radiothérapie peuvent être évaluées par la méthode analytique ou numérique (Code Monte Carlo). Ces deux techniques peuvent s'appliquer simultanément pour la validation des résultats

III. 2. 6. 3. 2. 1-Modèle analytique

L'évaluation des doses secondaires par la méthode expérimentale se fait à l'aide des détecteurs appelés des radiamètres. Ces détecteurs sont placés dans la zone d'intérêt. Deux grandeurs dosimétriques sont évaluées à savoir la dose ambiante mesurée dans l'aire et l'équivalent de dose déterminée dans un tissu ou organe. La taille de ces détecteurs varie selon les besoins. Les détecteurs de dose ambiante sont volumineux et ont été utilisés dans la spectrométrie des neutrons secondaires par Moyer, Sayah, Martinetti et leurs collaborateurs respectifs [123], [145], [146]. Contrairement aux détecteurs de dose ambiante, les détecteurs d'équivalent de dose sont de petites tailles facilitant leur insertion dans les fantômes. On dénombre plusieurs types. Ces différents radiamètres ont été sollicités dans la réalisation de diverses études sur les neutrons secondaires en protonthérapie. Schneider et al [6] ; ont utilisé la sphère de bonner pour la spectrométrie des neutrons autour des centres de protonthérapie, Yan et ses collaborateurs, ont fait recours aux sphères de bonner et aux détecteurs BF₃ pour évaluer l'équivalent de dose autour de la voie de faisceau de 152 MeV de Harvard cyclotron Laboratory de Cambridge. Tayama et al. se sont servi des Compteur Proportionnel Équivalent Tissus (CPET) pour mesurer l'équivalent de dose due aux neutrons secondaires au Proton medical research center de japon. Bien d'autres détecteurs tels que les détecteurs de traces nucléaires de type CR-39, les détecteurs Thermo luminescents, les scintillateurs, les détecteurs diamants et les détecteurs à bulles ont été

utilisés pour estimer les doses dues aux neutrons secondaires. Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous sont tirés de la revue littéraire.

Tableau III : quelques études sur la dosimétrie des neutrons en protonthérapie avec différents détecteurs.

Auteurs	Année	Types de détecteurs Utilisés
Binns et Hough	1991	CPET
Schneider et al	2002	Sphère de bonner et CR-39
Yan et al.	2002	Sphère de bonner et BF ₃
Roy et Sandison	2004	détecteurs à bulles
Tayama et al	2006	CPET
Mesoloras et al	2006	détecteurs à bulles
Yonai et al	2008	CP cylindrique à ^3He
Moyers et al	2008	CR-39
Gunzert-Marx et al	2008	scintillateurs
Kaderka et al	2012	détecteurs à diamants
Tassa et al	2014	détecteurs Thermo luminescents

III. 2. 6. 3. 2. 2-Modèle numérique

La quantification numérique des doses secondaires neutronique est également réalisée à l'aide de code de calcul basé sur le principe aléatoire monte Carlo. La méthode Monte Carlo qui consiste à calculer des grandeurs numériques à partir des nombres aléatoires a été utilisée pour la première fois par le comte de Buffon en 1777[97].

Les méthode Monte Carlo offre une grande précision car ils peuvent suivre toutes les particules et utiliser des données théoriques et expérimentales pour appliquer la physique des interactions à chaque particule à chaque étape. Cette précision dépend également du nombre de particules suivies réduisant les incertitudes statistiques. Cependant la durée de simulation MC est très longue rendant leur application dans la routine clinique impossible à cause de l'affluence des patients devant bénéficier des soins d'où l'usage des systèmes commerciaux de planification de traitement (TPS). Les codes les plus rencontrés dans la revue littéraire en dosimétrie neutronique de la protonthérapie sont le MCNPX [100], GEANT4 [106], [107], SHIELD-HIT [110], FLUKA [111].

III. 2. 7- Conclusion

Le traitement des cancers par la radiothérapie a connu des progrès notables au cours de ces dernières décennies. Parmi ces progrès captivants se figure l'hadronthérapie qui par la précision balistique et son efficacité biologique élevée a permis de venir à bout des tumeurs radio résistantes et à localisation délicate par rapport aux OARs. Ces progrès remarquables ont été possible grâce à une parfaite maîtrise de la distribution des doses des différents rayonnements dans la matière et aussi l'apport des simulations Monte Carlo.

Chapitre IV/ Simulation Monte Carlo en hadronthérapie

La méthode Monte Carlo consiste à calculer des grandeurs numériques à partir des nombres aléatoires. Elle a été utilisée pour la première fois par comte de Buffon en 1777[97]. La méthode Monte Carlo a été vraiment existentielle pour la mise sur pied de la bombe nucléaire [98], vers la fin de la deuxième guerre mondiale dans le cadre du projet « Manhattan » période qui faisait route avec l'apparition des premiers ordinateurs.

En radiothérapie, elle permet de suivre le parcours et les interactions de particules. Elle permet de calculer le parcours de la particule entre deux interactions, déterminer le type d'interaction, évaluer l'énergie transférée, estimer l'angle de déviation et les particules secondaires créées [99].

La méthode Monte Carlo offre une grande précision car ils peuvent suivre toutes les particules et utiliser des données théoriques et expérimentales pour appliquer la physique des interactions à chaque particule à chaque étape. Cette précision dépend également du nombre de particules suivies réduisant les incertitudes statistiques. Cependant la durée de simulation MC est très longue rendant leur application dans la routine clinique impossible à cause de l'affluence des patients devant bénéficier des soins d'où l'usage des systèmes commerciaux de planification de traitement (TPS). Les codes les plus rencontrés dans la revue littéraire en dosimétrie radiothérapique sont le MCNPX [100] [101] - [105], GEANT4 [106] - [107],[109], SHIELD-HIT [110] [101] et FLUKA [111] ;[112]

IV. 1-Présentation du code monte Carlo FLUKA.

FLUKA est l'abréviation de FLUktuierende KAskade. C'est un code de simulation basée sur la technique aléatoire Monte Carlo. Développé au CERN, le code est écrit en langage Fortran et peut simuler plus de 60 particules dans un matériau. Cet outil est utilisé dans plusieurs domaines tels que la radioprotection, évaluation de dose, validation de parois de confinement (blindage), dosimétrie, calculs d'activation résiduels, production de radionucléides. L'efficacité et l'efficience du fonctionnement repose sur la précision dans la description de la géométrie de manière a représenté les plus fidèlement possible le réel avec une bonne attribution du matériels et une bonne définition de la source. Ce code est doté d'une bibliothèque de modèle microscopique qui applique les lois de conservation à chaque étape de la réaction et à chaque

type réaction lorsque cela est possible pour assurer une cohérence. Fluka est pris en charge par une interface graphique appelée Flair qui facilite son utilisation et l'attraction des nouveaux utilisateurs.

Le développement de l'interface Flair a été un atout non négligeable du code dans sa sollicitation. Cette interface assure une gestion de haut niveau de l'ensemble du processus de la simulation telle que la construction de la géométrie et l'assignation des matériaux et la gestion des résultats de la simulation.

IV. 1. 1- Entrée FLUKA

Les données d'entrée d'utilisateur sont lues par FLUKA à partir d'un fichier d'entrée écrit en format ASCII. L'entrée se compose de différentes commandes spécifiées via des cartes standard FLUKA. Ces cartes offrent une variété d'options pour faire appel à la plupart des centres d'intérêt possibles de manière que les utilisateurs soient libres de construire leur propre fichier d'entrées. Le fichier d'entrée FLUKA est généralement structuré de la façon suivante

- Les paramètres généraux qui comportent :
 - Le titre de la simulation
 - Le réglage par défaut c'est-à-dire le type de simulation (précision, hadronthérapie...)
 - Initialisation de la suite de nombres aléatoire
 - Arrêt
 - Définition du faisceau primaire
 - Caractéristique du faisceau
 - La position du faisceau
 - Début de simulation avec le nombre de particules primaires
 - Construction de la géométrie du problème
 - Définition des corps et transformation par des plans
 - Définition des régions
 - Assignation des matériaux aux régions
 - Définition des paramètres du problème tels que les coupures de transport, coupures d'énergies, tailles des pas, les effets physiques non stimulés par défauts
 - Définitions des schémas de biais
 - Définitions des détecteurs recommandés pour marquer les grandeurs physiques (dose fluence ou énergie).

Outre les corps disponibles dans la librairie, Fluka offre la possibilité à l'utilisateur d'importer des images CT pour créer des géométries complexes. Fluka incorpore en son sein également une Imagerie Numérique et Communication en Médecine (DICOM). DICOM est un standard qui permet de stocker, manipuler, imprimer et transmettre des informations en imagerie médicale.

Un fichier DICOM contient toutes les informations nécessaires sur la radiothérapie des patients telles l'anatomie, les coordonnées des régions d'intérêt, les angles portiques, les paramètres d'entrée du faisceau facilitant ainsi l'importation et l'exportation de données médicales.

Comme dans la plupart des études relatives à l'évaluation dosimétrique en protonthérapie, l'expérimentation sur les patients réel nécessite une procédure complexe d'où leur substitution dans la plupart des études disponible par de simples fantômes parallélépipédiques d'eau ou équivalents. Les doses sont mesurées ou calculées en des points choisis comme étant représentation de la zone d'intérêt ou de la position des organes sensibles. Peu d'étude ont été réalisé au moyen réaliste [113], [114].

IV. 2- Modélisation monte Carlo Fluka du fantôme d'eau de l'étude.

IV. 2. 1-Modélisation fantôme d'eau.

Le but visé dans cette étude étant de développer des modèles qui deviendront un outil utile pour étudier et améliorer l'efficacité de l'ion thérapie, notre fantôme d'eau s'apparente donc à celle utilisée dans les services de radiothérapie en générale et particulièrement dans les services d'hadronthérapie. Comme mentionné plus haut la plupart des études relatives à l'évaluation dosimétrique en hadronthérapie se fait sur des de simples fantômes d'eau ou équivalents en lieu et place des patients. Tel sera également le cas dans notre étude.

La géométrie modélisée dans cette étude est un modèle simple formé de trois figure ou formes simple à savoir :

➤ Un parallélépipède rectangle RPP

De coordonné $X_{min} : -10, X_{max} : 10 ; Y_{min} : -10, Y_{max} : 10 ; Z_{min} : 0, Z_{max} : 35$; cette forme est un parallélépipède rectangle de 20Cm de largeur, 20 cm de hauteur et 35cm de profondeur soit $(20 \times 20 \times 35) \text{Cm}^3$ suivant l'axe de Z

➤ Une première sphère SPH

De coordonnées (0, 0, 0) et de rayon 230 cm. Cette sphère volumineuse de 20000 cm de diamètre regorge en son sein forme parallélépipédique.

➤ Une seconde sphère SPH

Plus volumineuse que les deux précédentes formes, cette sphère a pour de coordonnée (0, 0, 0) et de rayon 250 Cm. Cette dernière enveloppe les deux géométries sus décrites.

La combinaison et La superposition de ces figures permet de définir 3régions à savoir « TARGET » ici notre fantôme dont le matériel attribué est l'eau, ensuite une région intermédiaire « AVOID » vide et enfin une région périphérique « BLACK HOLE » ou trou noir remplit d'air.

- « TARGET » ou la cible

Cette région est constituée seulement de l'intérieur de notre forme parallélépipédique. C'est la cible de notre irradiation dont la contenance en matériel est l'eau. Dans la suite de ce travail, cette région sera nommée fantôme d'eau. De mesure de 20 cm de largeur, 20 cm de hauteur et 35cm de profondeur soit $(20 \times 20 \times 35) \text{ cm}^3$, une géométrie de même caractéristique a été utilisée par Eidi Helland pour étudier les caractéristiques des neutrons secondaire induit par un proton mono énergétique [115].

- « VOID » ou vide
- Cette région est la combinaison de l'intérieur de la première sphère et l'extérieur du parallélépipède rectangle. Cette région est vide. Dans notre étude nos particules mono énergétiques sont émises à partir de cette région en direction du fantôme suivant l'axe de propagation de z.
- « BLACK HOLE » ou trou noir

Cette région est définie par l'intérieur de la deuxième sphère et l'extérieur de la première sphère. Rempli d'air, le trou Noir ou blackhole a pour rôle de neutraliser toutes particules pénétrant dans la zone par absorption. Cette région doit impérativement être constituée d'un volume fermé (sphère, parallélépipède). Il est recommandé de lui donner des dimensions beaucoup plus grandes que le minimum requis pour ne pas interférer avec d'éventuelles évolutions de la géométrie par la suite. En figure 22 ci-dessous le fichier d'entrée FLUKA par l'interface Flair de notre géométrie.

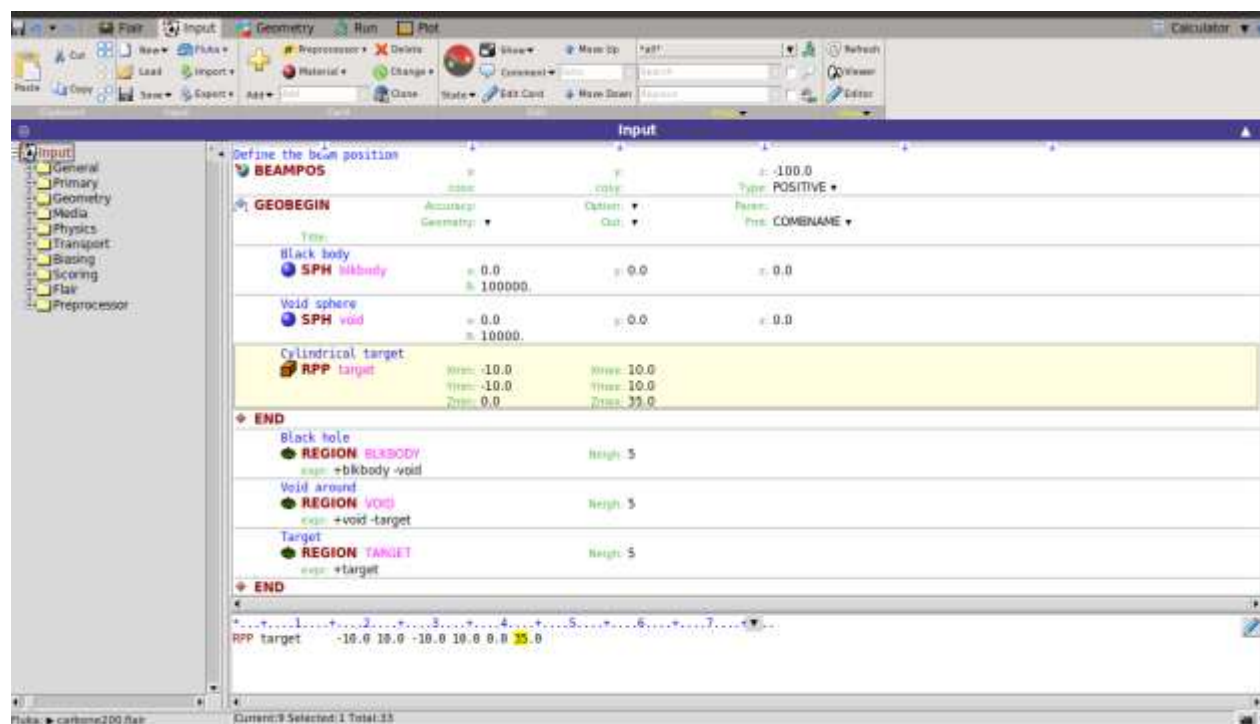


Figure 22 : Illustration de la géométrie dans notre fichier d'entrée Fluka vu à l'interface Flair.

La représentation géométrique de notre modèle écrit et décrit en entrée Fluka se présente en version physique comme l'illustre la figure 23 et dans l'interface flair comme l'indique la figure 24.

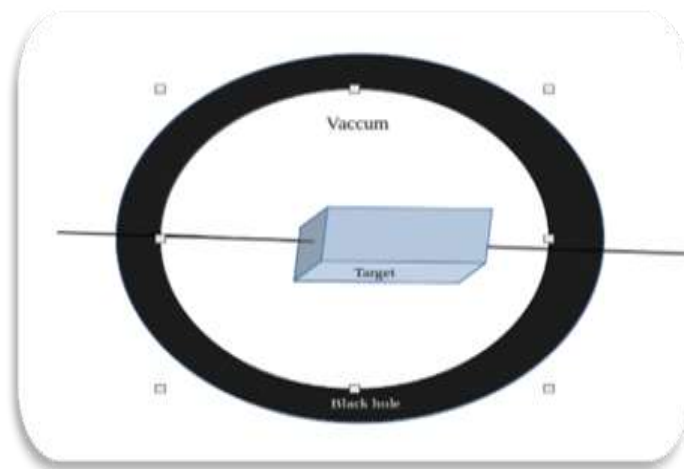


Figure 23 : Illustration physique de la géométrie du modèle de notre fantôme d'eau.

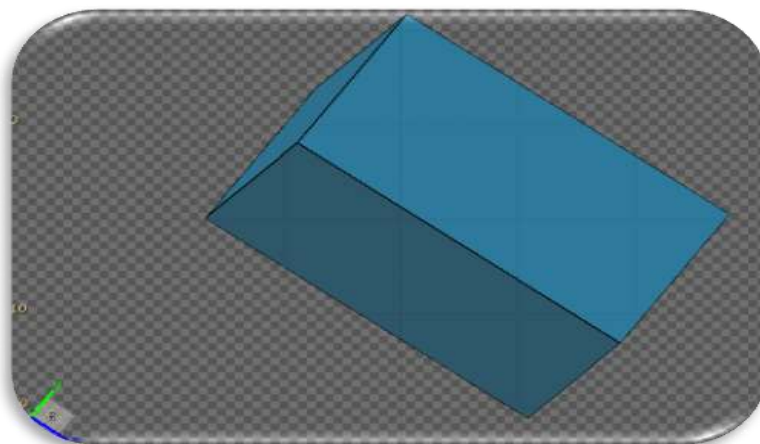


Figure 24 : Illustration de notre fantôme d'eau avec l'interface flair.

IV. 2. 2- Modélisation de la source.

Le fantôme d'eau décrit est irradié par des faisceaux mono énergétiques de carbone, de protons et d'antineutrons de différentes énergies. Ces faisceaux énergétiques de distribution type gaussienne (FWHM=1.5) sont émis en direction de la cible (fantôme) à partir d'un point de l'espace vide (vacuum) de coordonnées ($x=0$; $y=0$; $z=-100$) en direction de l'axe z . La particule se propage droit dans le vide et va rencontrer perpendiculairement le centre de la base de la cible dont l'axe longitudinal coïncide avec l'axe de z . Le rendement en profondeur et la fluence des neutrons secondaires ont été mesurés dans la cible. La figure 25 montre le fichier d'entrée de la source dans l'interface Flair de Fluka et la figure 26 sa représentation physique

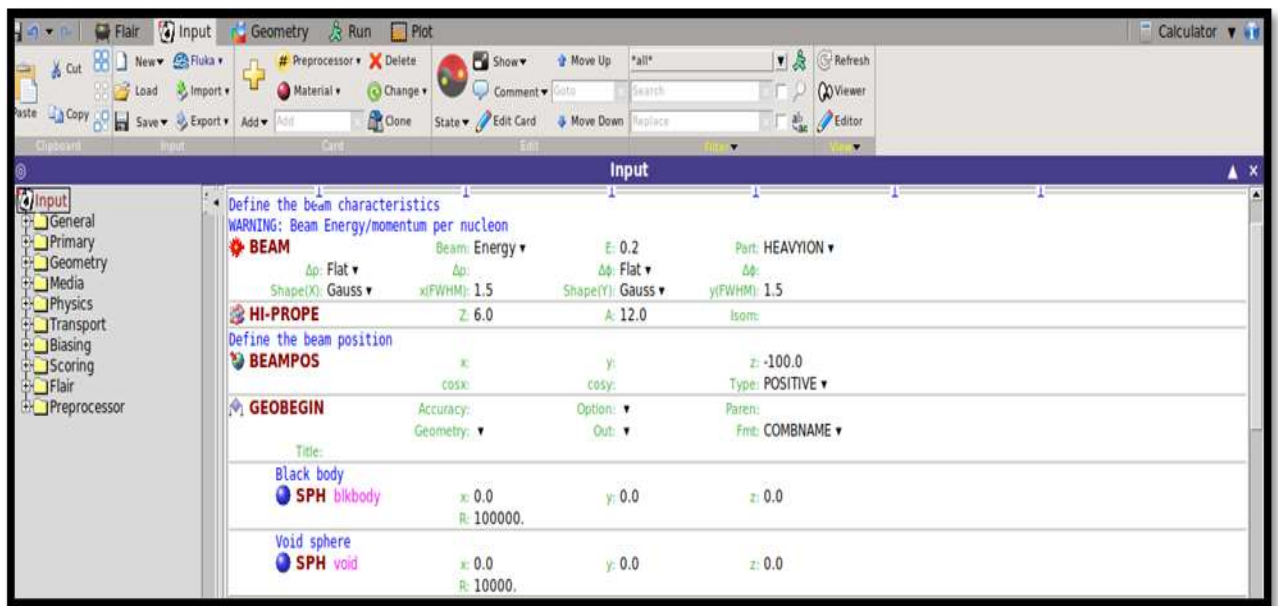


Figure 25 : fichier d'entrée avec l'interface Flair avec faisceau carbone de 200 MeV.

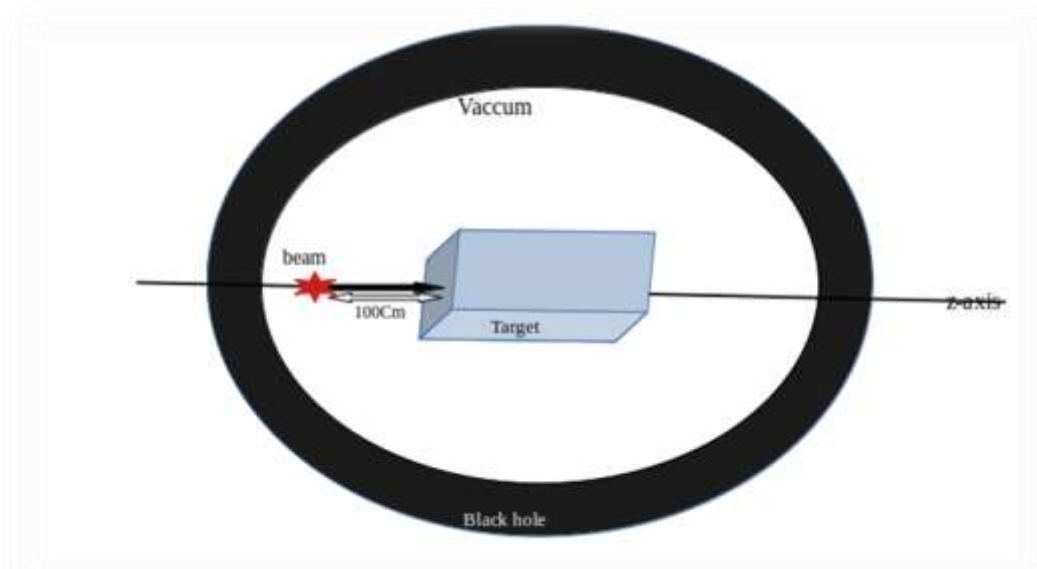


Figure 26 : système modèle pour étude montrant un fantôme d'eau irradié par faisceau

IV. 3- Conditions de simulation Fluka.

La simulation est réalisée sous la commande par défaut "Précision" (paramètre par défaut permettant de réduire le nombre de cartes nécessaires dans le fichier d'entrée). D'autres paramètres permettant de faire une description complète des particules primaires et secondaires ont été pris en compte. Dans cette simulation le seuil de transport des particules est fixé à 100 KeV à l'exception des neutrons qui étaient de 10^{-5} eV. Le transport des neutrons de basse énergie est ramené aux énergies thermiques. L'interaction électromagnétique a été activée à l'aide de la carte EMF. Les cartes physiques de Fluka COALESCENCE et ÉVAPORATION ont été utilisées respectivement pour activer la coalescence et l'évaporation sous le modèle

évaporation avec fragments lourds. Ces deux cartes sont recommandées pour un calcul précis de production de particules. Le transport des ions a été activé dans la simulation avec la carte IONTRANS et paramétrée à HEAVY ION. Les estimateurs USRBIN, USRTRACK, USRDBX ont servi à mesurer le dépôt de dose en profondeur, la fluence. Dans le cadre de la validation de notre modèle nous choisissons un faisceau de carbone de 200 MeV.

IV. 4-Validation du modèle

Pour vérifier la validité de notre modèle Monte Carlo, la simulation d'un faisceau de carbone de 200 MeV a été effectuée dans les conditions expérimentales sus-définies pour comparer le profil de doses profondeur de ce faisceau aux mesures expérimentales disponibles dans la littérature. Le profil de dose obtenu avec version FLUKA 4-1.2 et Flair 3.1-15 est représenté sur la figure 27. Les résultats de cette simulation représentée par la courbe de dépôt de dose en profondeur représenté sur la figure montrent une dose d'entrée relativement faible avec une propagation quasiment rectiligne suivie d'un pic effilé appelé Pic de Bragg situé à une profondeur de 8,6 cm. Ce pic traduit une concentration de dose en ce point ou un dépôt de dose localisée, suivi d'une chute brusque terminant par une queue de fragmentation. Les résultats obtenus de cette simulation ont été confrontés à ceux relevés expérimentalement par Kristian Smeland Ytre Hauge et de Shardt et al au GSI [116] – [118].

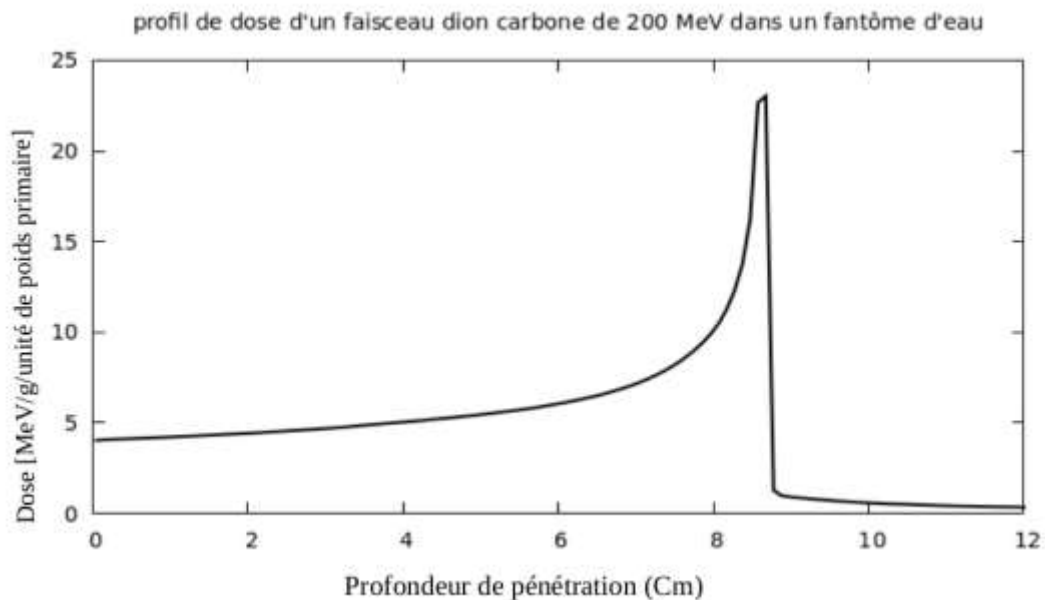


Figure 27. Dépôt de dose d'un faisceau d'ion carbone 200 MeV/u dans un fantôme d'eau.

Les mesures expérimentales relevées par Kristian Smeland Ytre Hauge [116] lors de l'irradiation d'un fantôme de $(12 \times 12,2 \times 20) \text{ cm}^3$ par un faisceau mono énergétique d'ion carbone de 200 MeV au centre de carbone thérapie GSI, montrent que pour cette énergie, le Pic de Bragg a été détecté à une profondeur de 8,6 cm dans l'eau sans collimateur, ni dégradeur. Les mesures

obtenues lors de cette étude concordent avec nos résultats simulés avec MC Fluka. Shardt et al [117], [118] ont également effectué des mesures expérimentales de la pénétration d'un faisceau de carbone de 200 MeV dans un fantôme dans au GSI. Les mesures expérimentales comme présentées sur la figure 28 et 29 corroborent avec nos résultats simulés.

La figure 30 présente les comparaisons entre les résultats de notre simulation et les données expérimentales de Shardt sur le profil de dose en profondeur d'un faisceau mono énergétique dans un fantôme d'eau.

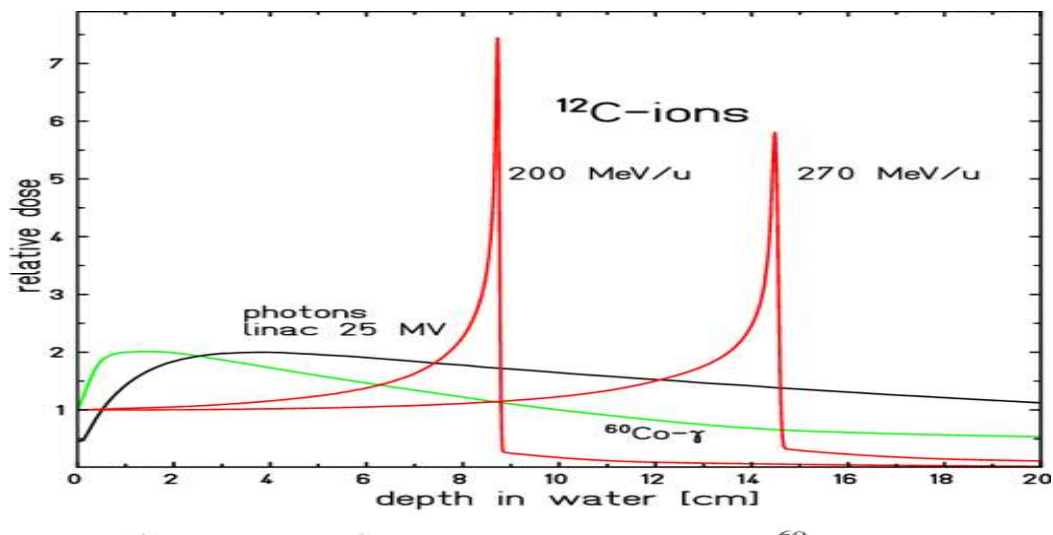


Figure 28 : mesure de profil de dépôt de dose en profondeur de carbone, photons et cobalt 60[117]

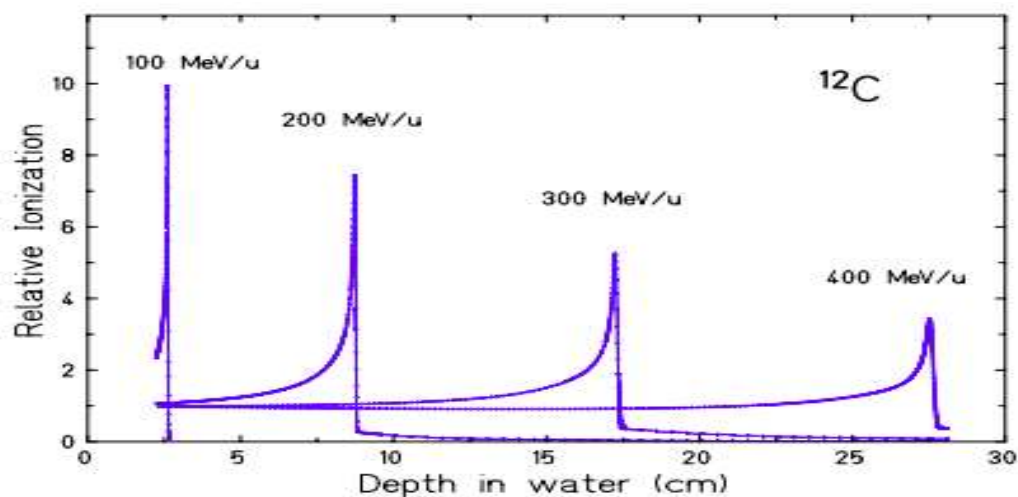


Figure 29 : mesure de la courbe d'ionisation des ions carbonés dans l'eau [118]

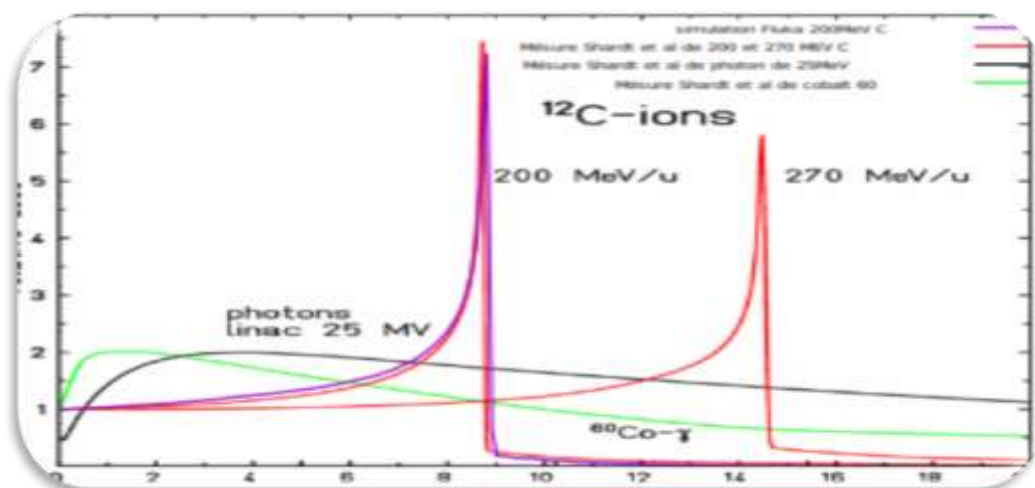


Figure 30 : Dose comparé entre d'ion carbone de 200 MeV mesuré au GSI et simuler avec Fluka

IV. 5- Rendement en profondeur et distribution latérale de profil dose de carbone, proton et antineutron

Dans les mêmes conditions que celle utilisée pour la validation du modèle de l'étude, le tableau V ci-dessous résume les paramètres de la simulation de notre étude. Les données simulées ont été collectées, traitées et en sortie des résultats par la carte de détection USRBIN.

Tableau V : paramétrage et réglages du MC Fluka pour la simulation

Paramètres	réglages et descriptions
Réglages par défaut	HADOTHEtherapy
Energies des faisceaux	
Processus physiques	COALESCence (ON), EVAPORATion (New evap with heavy ion frag),
IONSPLIT	
Transports	IONTRANS (Heavyion), FLUKAFIX (0.010) MULSOPT (GLOBEMF ON)
Scoring	USRBIN (Dose)

La grandeur mise en évidence est la dose. La dose absorbée se mesure en *Gray (Gy)*, définie comme l'énergie déposée dans la cible par unité de masse, $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J. kg}^{-1}$. D'autres grandeurs dosimétriques peuvent être déduite de la dose à savoir l'équivalent de dose et la dose efficace. Ces grandeurs contrairement à la dose se mesure en *Sievert (Sv)* et prennent compte de divers

facteurs biologiques tels le type de rayonnement et de cellule. Ces grandeurs sont essentielles dans la prédiction des effets biologiques.

IV. 5. 1- Ions carbone.

Dans les conditions sus décrites, nous avons effectué 5 cycles de chacune $5 \cdot 10^6$ Primaires de carbone. Soit un total de $25 \cdot 10^6$ Ions carbone par énergie. Les énergies des faisceaux d'ion carbone simulé sont de 100 MeV/u, 285 MeV/u et 390 MeV/u. La durée totale de chacune de ces simulations selon la machine que nous avons utilisée est 12H, 112H et 192H respectivement pour les intensités de 100, 285 et 390 MeV/u. Ces intensités des faisceaux d'ions carbonés ont été choisies dans le but d'établir une correspondance entre le parcours des ions carbone et celui des protons qui seront simulés dans la suite de cette étude.

Tableau VI : récapitulatif sur l'intensité, le nombre et la durée de la simulation des ions carbonés

Intensités (MeV/u)	Nombres total de particules 10^6	Durée de la simulation (H)
100	25	12
285	25	112
390	25	192

IV. 5.1.1- Ion carbone 100 MeV/u.

Le rendement de dose en profondeur et distribution latérale de dose d'un faisceau de carbone de 100 MeV sont respectivement représentés sur les figures 31 et 32. A cette énergie la profondeur de pénétration du faisceau est de 2,6 Cm dans un fantôme d'eau.

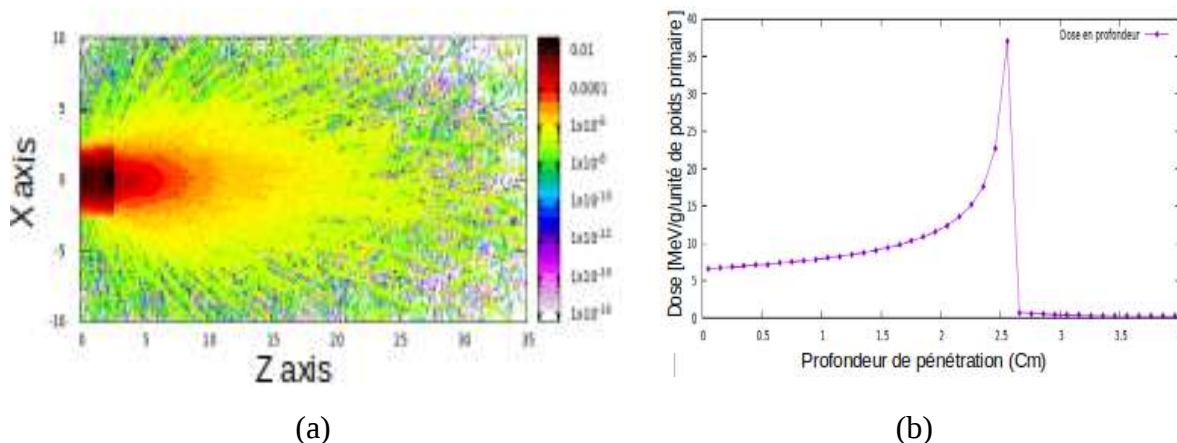


Figure 31 : Distribution de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

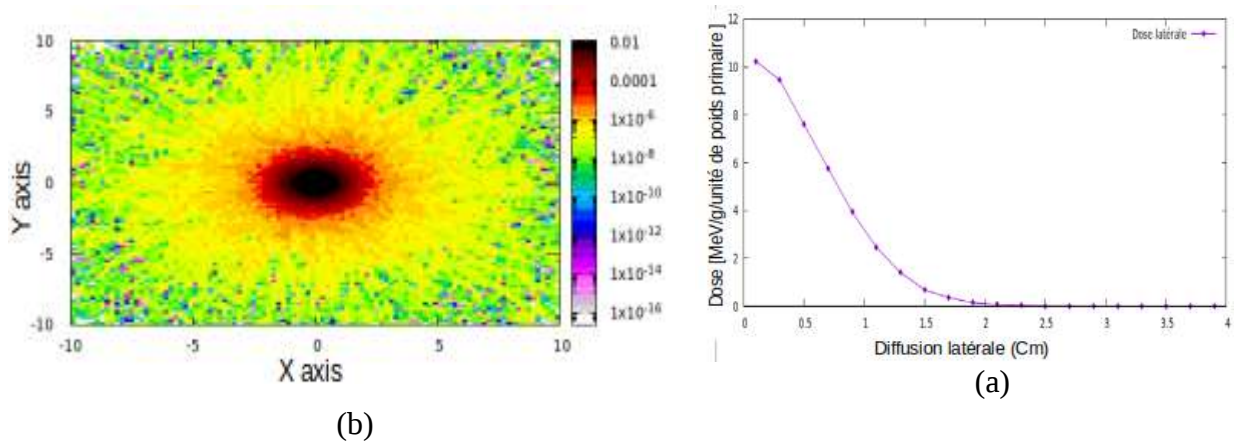


Figure 32 : Distribution latérale de dose en 2D en 1D dans un fantôme d'eau.

IV. 5. 1. 2- Ion carbone 285 MeV/u

Les résultats obtenus de la simulation du faisceau d'ion carbone de 285 MeV/u sont illustrés sur les figures 33 et 34. Ces résultats sont présentés sur chacune des figures en 2D et en 1D. La figure 34 illustre la distribution latérale et la figure 33 la répartition de la dose en profondeur avec un pic est repérée à profondeur de 15,7 cm dans l'eau.

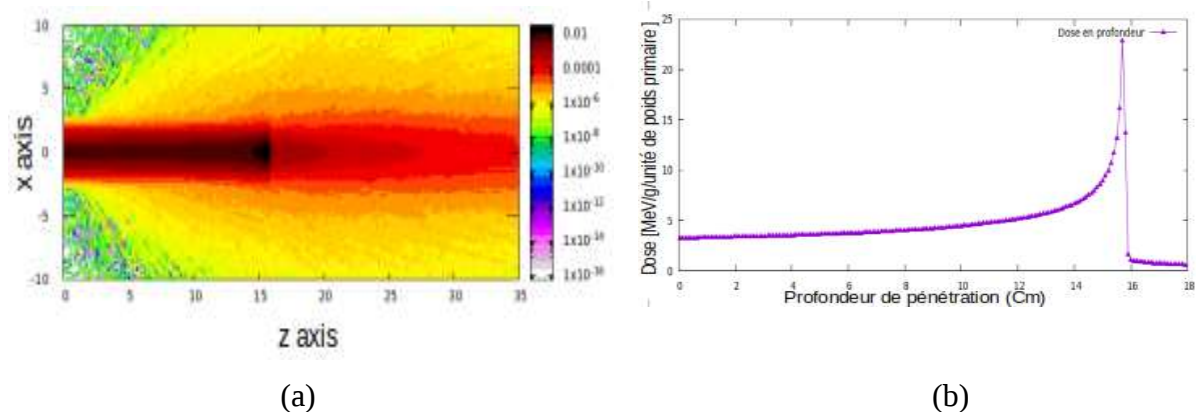


Figure 33 : Distribution de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

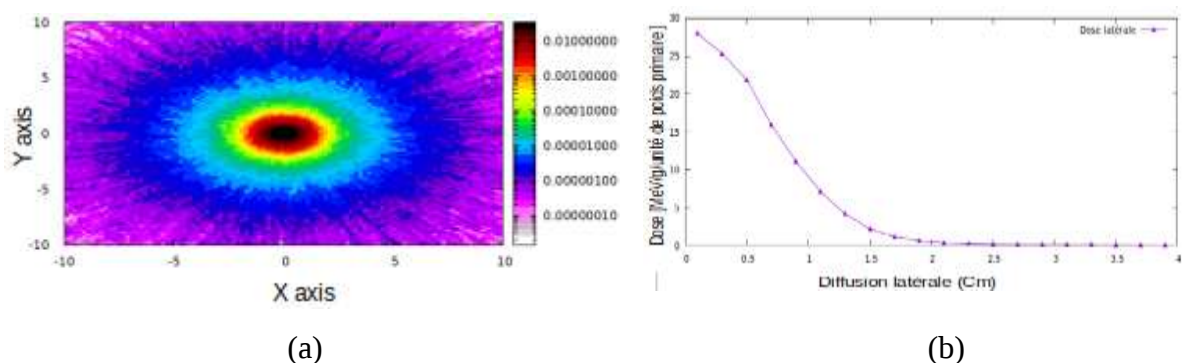


Figure 34 : Distribution latérale de dose en 2D en 1D dans un fantôme d'eau.

IV. 5. 1. 3- Ion carbone 390 MeV/u

La distribution de doses primaires d'un faisceau d'ion carbone de cette énergie est présentée sur les images de figures 35 et 36. Cette distribution est marquée par un parcours longitudinal de

25,6 cm dans l'eau qui se matérialise par un pic identifiable sur la figure 35 qui sont dans l'ordre la distribution en 2 et 1D dans le fantôme parallélépipédique d'eau. La distribution latérale présentée à la figure 36 montre une forte concentration localisée de la dose.

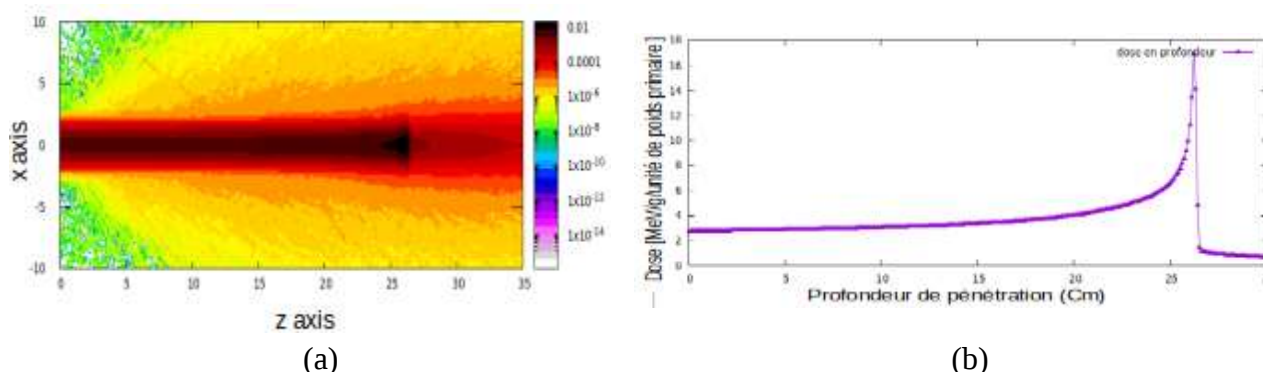


Figure 35 : Distribution de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

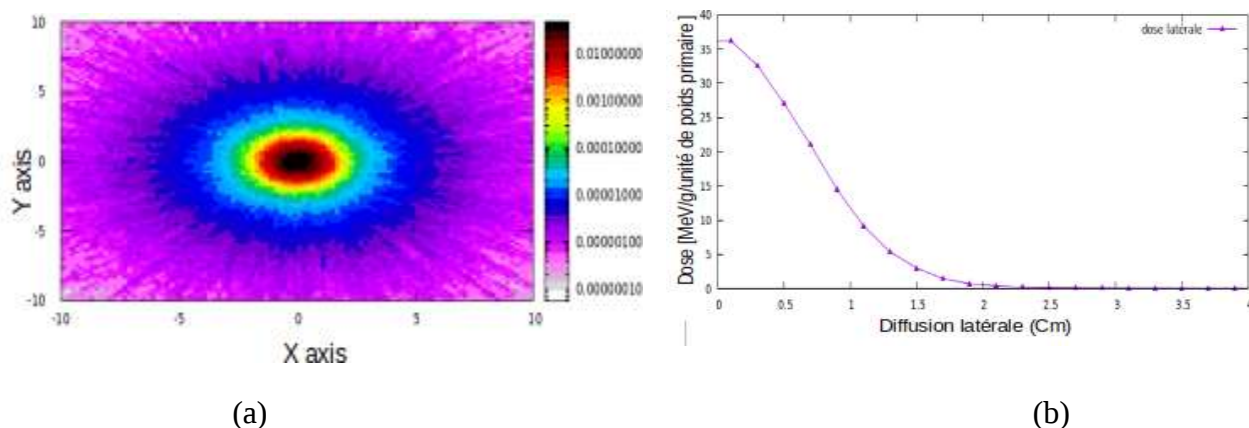


Figure 36 : Distribution latérale de dose en 2D et en 1D dans un fantôme d'eau.

Une synthèse de la distribution des doses primaires de différentes énergies d'ion carbone simulé est établie et a permis d'obtenir les courbes de rendement 2D et 1D illustrées par les figures 37.

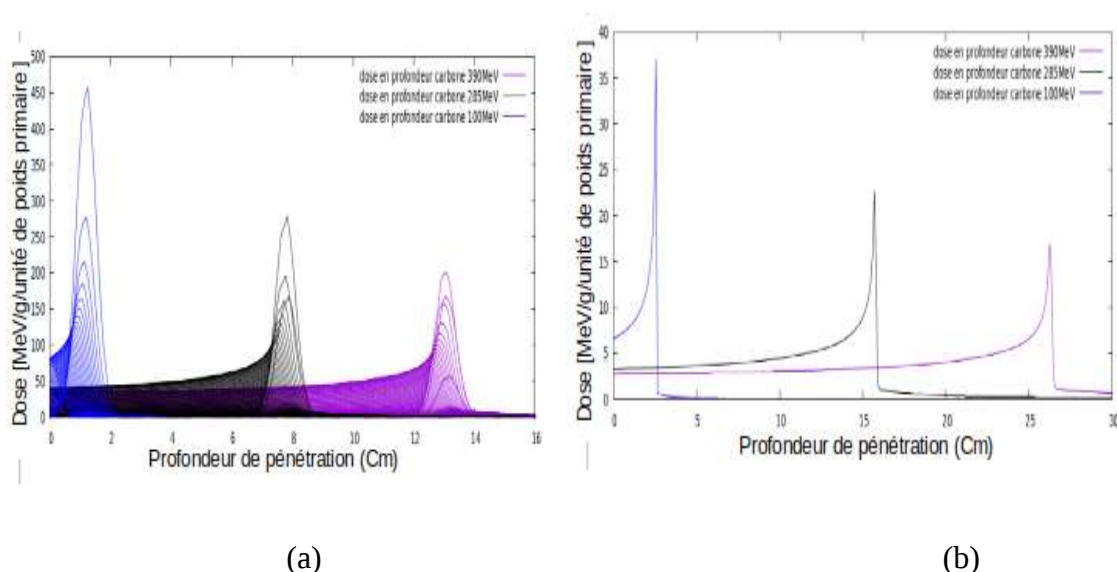


Figure 37 : Synthèse de distribution de dose en profondeur en 2D et en 1D des ions carbonés.

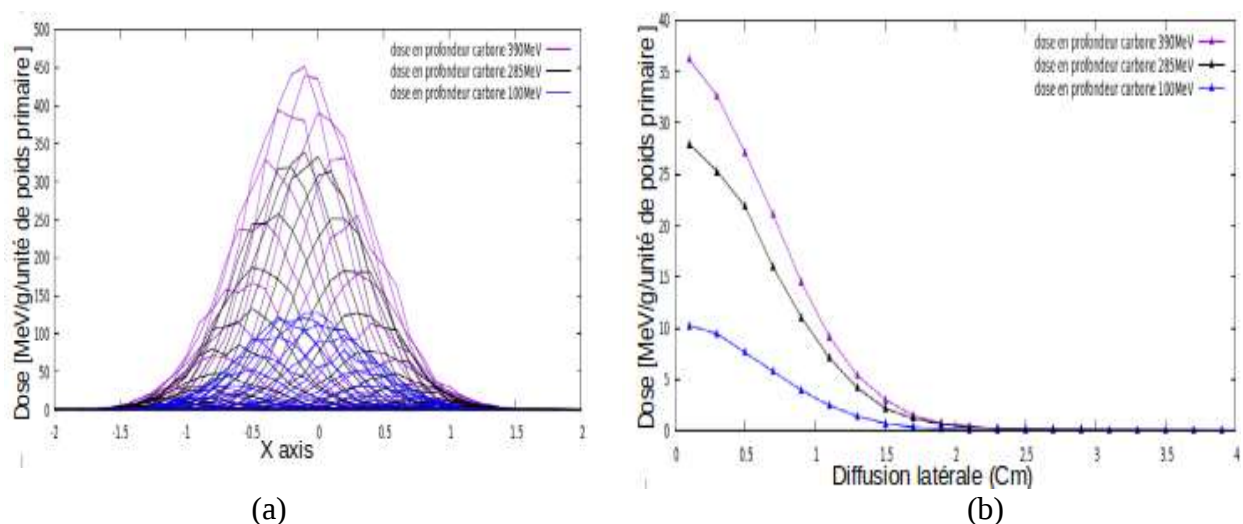


Figure 38 : Synthèse de distribution latérale de dose en 2D et en 1D des ions carbonés.

IV. 5. 2- Protons.

Les protons sont simulés dans les mêmes conditions et avec les mêmes paramètres que la précédente simulation. 5 cycles avec chacun $5 \cdot 10^6$ Protons primaire soit un total de $25 \cdot 10^6$ Protons primaires par énergie sont suivis. Les énergies des faisceaux simulés sont de 100 MeV, 150 MeV et 200 MeV soit pour des durées totales respectives de 5H, 8H et 15H selon les capacités de notre machine.

Tableau VII : récapitulatif sur l'intensité, le nombre et la durée de la simulation des ions carbonés

Intensités (MeV/u)	Nombres total de particules 10^6	Durée de la simulation (H)
100	25	6
150	25	8
200	25	15

IV. 5. 2.1- Proton de 100MeV

Les figure 39 et 40 représentent distribution de doses obtenues à l'aide du code monte Carlo Fluka dans un fantôme d'eau. Les résultats présentés ici sont ceux d'un faisceau mono énergétique d'un faisceau de proton de 100 MeV. Figure 39 est distribution longitudinale en 2 et 1D selon l'axe de Z montrant une concentration de dose à 7,6Cm de profondeur. La figure 40 quant à elle traduit la diffusion latérale de dose en 2 et 1D.

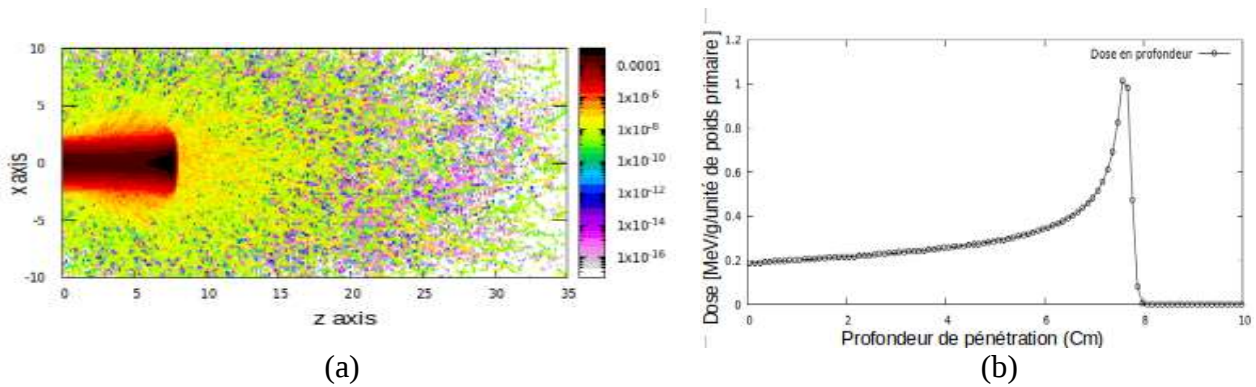


Figure 39 : Distribution longitudinale de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

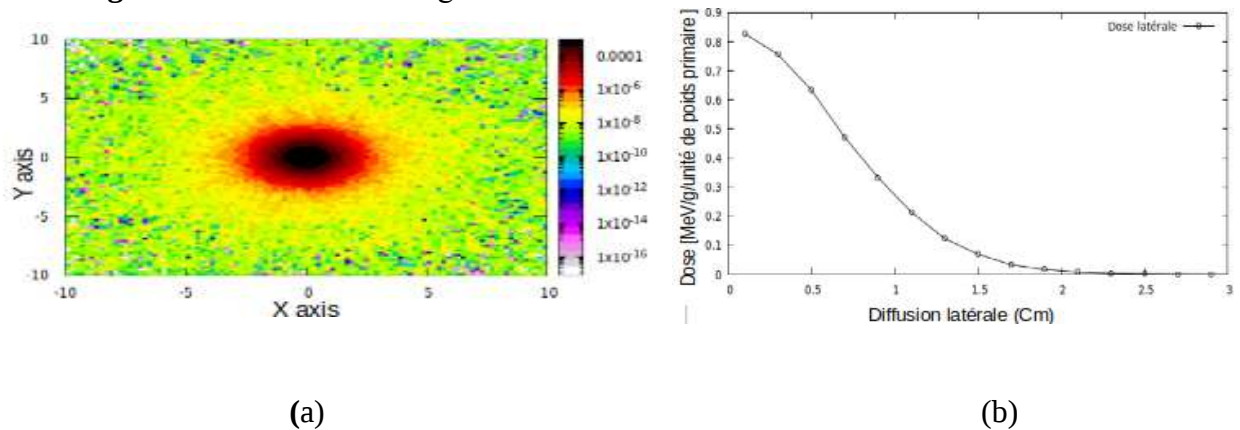


Figure 40 : Distribution latérale de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

IV. 5. 2. 2- Proton de 150MeV

La distribution de doses marquées sur les figures 41 et 42 est issue de la simulation d'un faisceau de proton mono énergétique dans un fantôme parallélépipédique d'eau. Ces figures marquent respectivement la distribution de dose en profondeur et la diffusion latérale. La portée d'un tel faisceau dans l'eau est de 15,7 cm dans l'eau. A cette portée elle atteindra elle pourra atteindre la même cible visée par un faisceau d'ion carbone de 285 MeV.

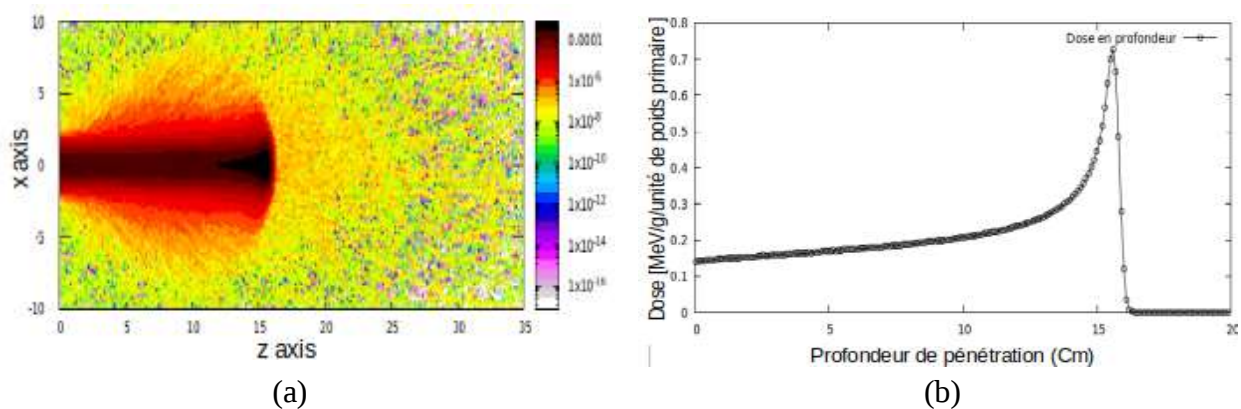


Figure 41 : Distribution longitudinale de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

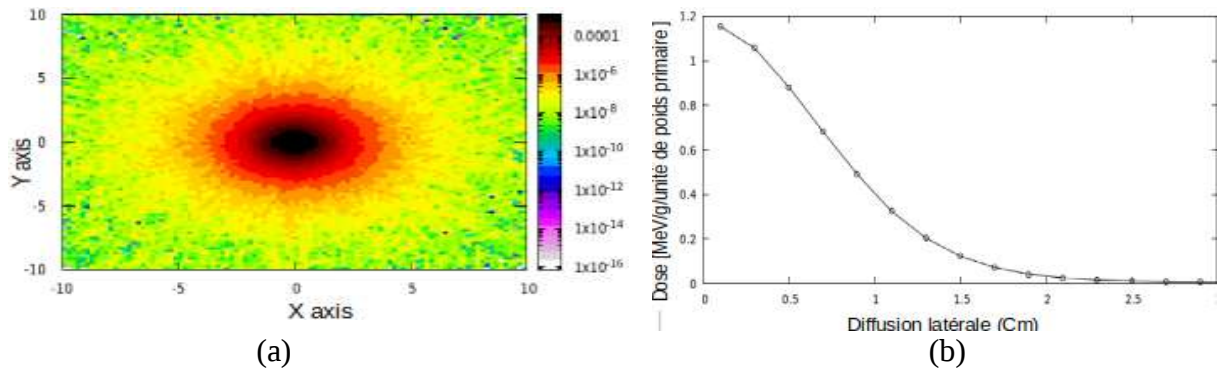


Figure 42 : Distribution latérale de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

IV. 5. 2. 3- Proton de 200MeV

Pour une énergie de 200 MeV, un faisceau de proton mono énergétique parcourt une distance de 25,6 cm dans l'eau avant de s'arrêter. Un tel faisceau atteint la même profondeur qu'un faisceau d'ion carbone de 390 MeV/u. Les figures 43 et 44 illustrent la distribution de dose en profondeur et la diffusion latérale.

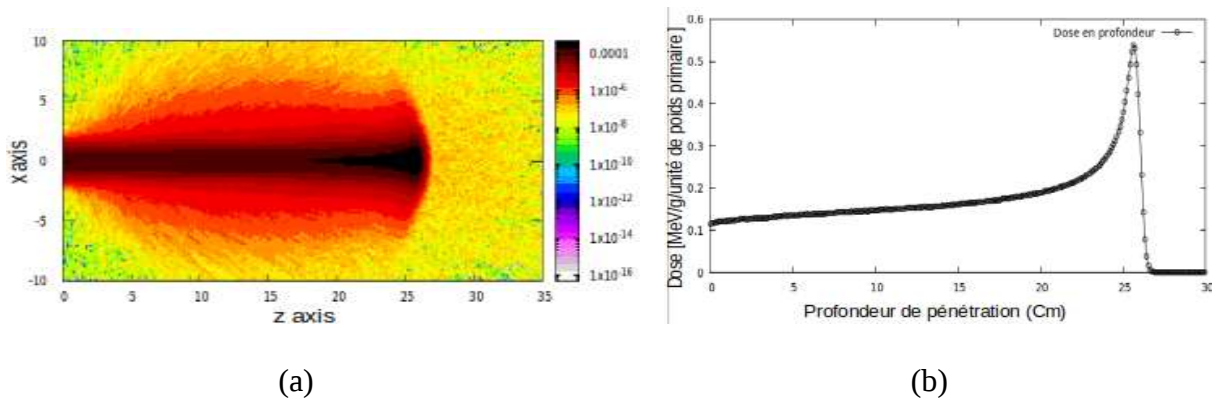


Figure 43 : Distribution longitudinale de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

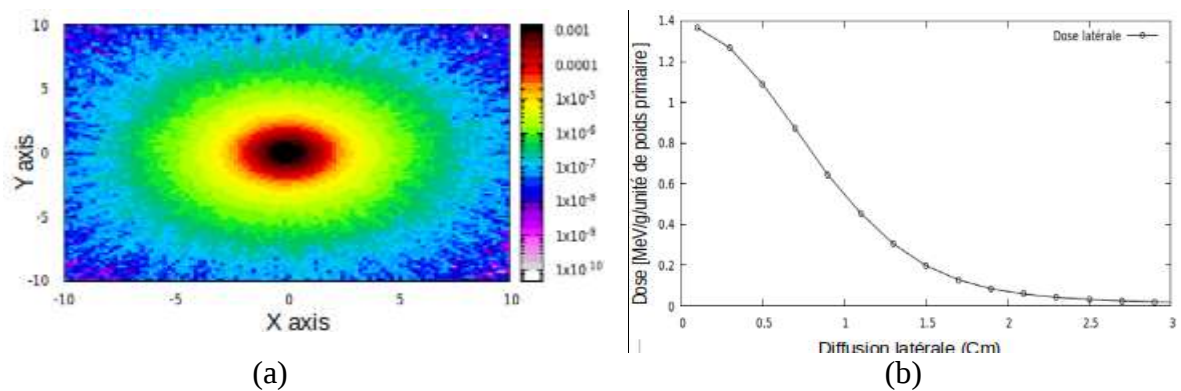


Figure 44 : Distribution latérale de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

Les figures 45 et 46 résument la distribution des doses de l'ensemble des faisceaux de protons simulés selon l'axe longitudinal z et axial. Le rendement en profondeur en latérale comme l'indique les figures varient selon l'intensité du faisceau primaire.

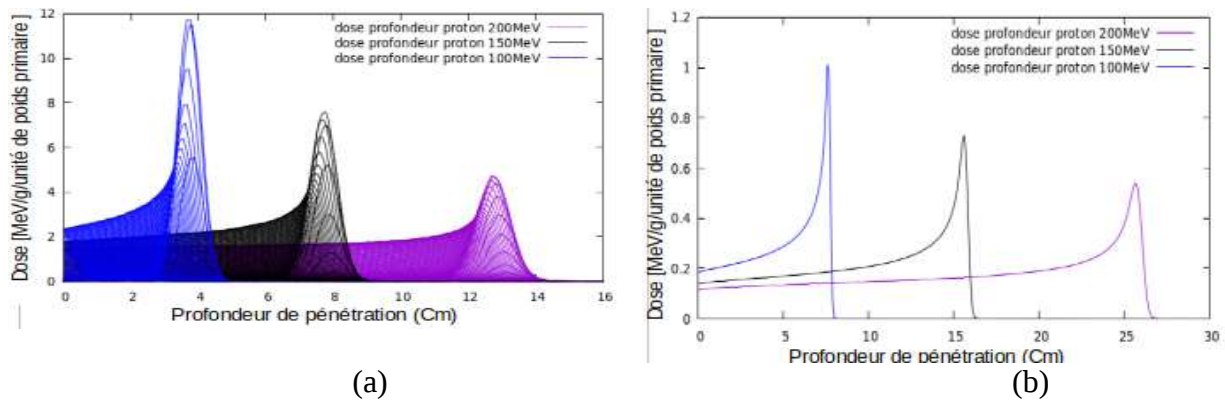


Figure 45 : Synthèse de distribution de dose en profondeur en 2D et en 1D des protons.

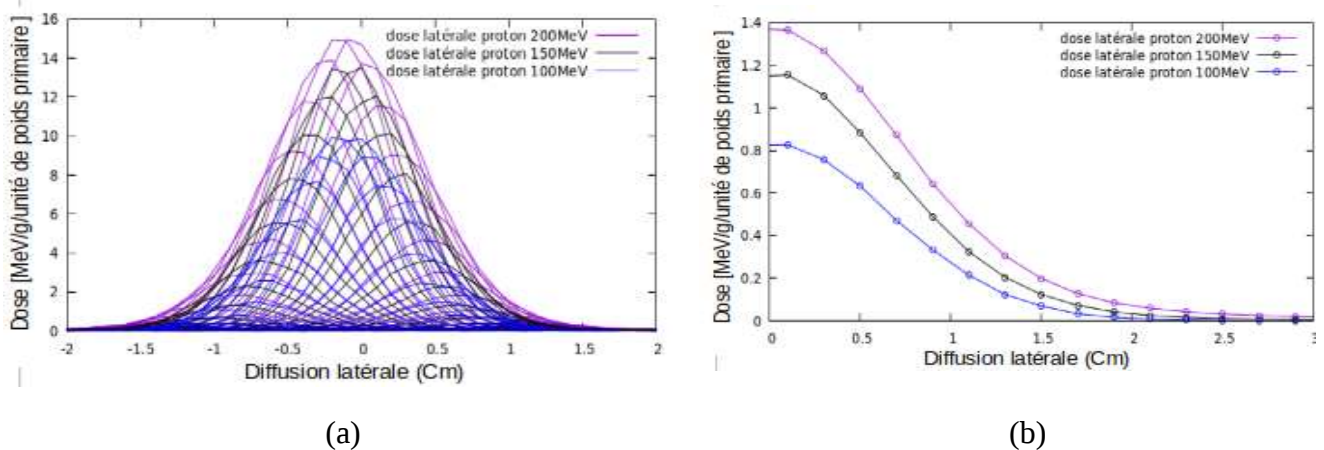


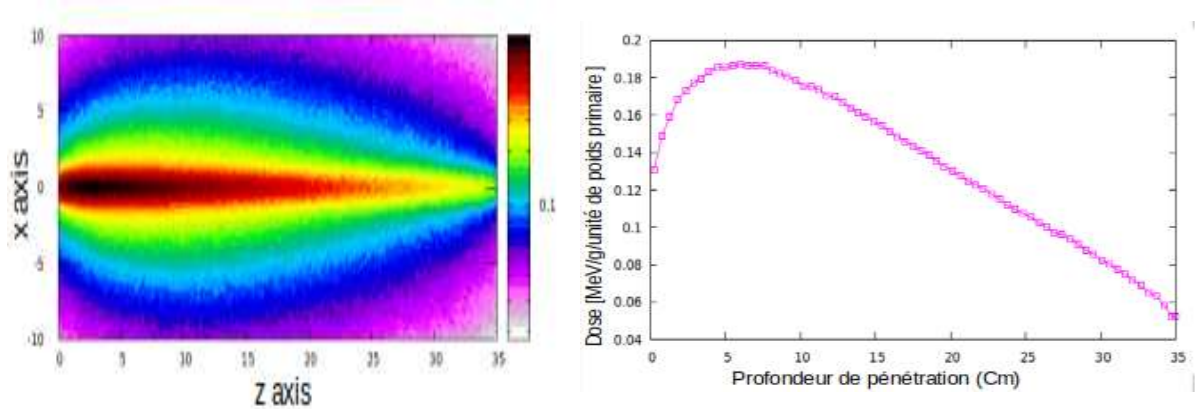
Figure 46 : Synthèse de distribution latérale de dose en 2D et en 1D des ions carbonés.

IV. 5. 3- Antineutrons.

Durant cette simulation, un total de $25 \cdot 10^6$ Antineutrons par énergie ont été suivis en 5 cycles avec chacun $5 \cdot 10^6$ Antineutrons primaire. Les faisceaux mono énergétiques de 18, 20 et 25 MeV sont exploités. La durée totale de chacune de ces simulations est d'environ 5h.

IV. 5. 3. 1- Antineutrons 18MeV.

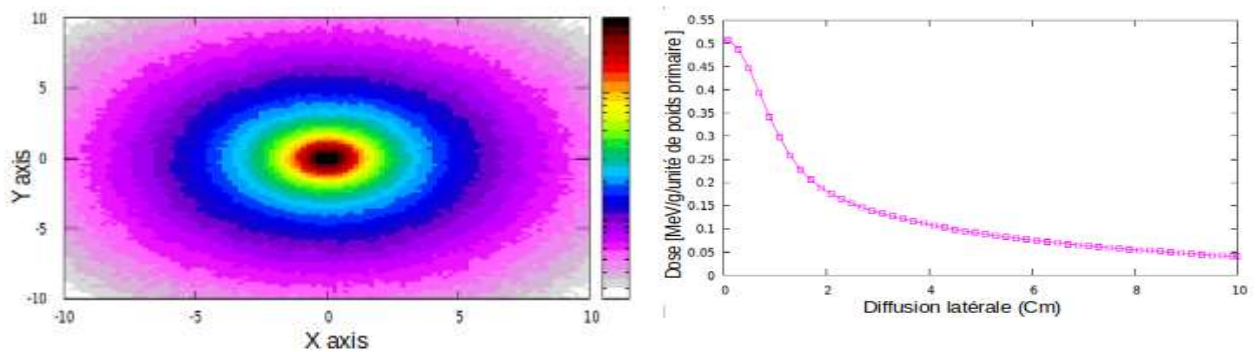
Les figures 47 et 48 sont les résultats de dépôt de dose d'un faisceau mono énergétique d'antineutron de 18MeV dans un fantôme d'eau. La figure 47 représente le dépôt de dose en profondeur et la figure 48 la diffusion latérale en 2 et 1D



(a)

(b)

Figure 46 : Distribution longitudinale de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.



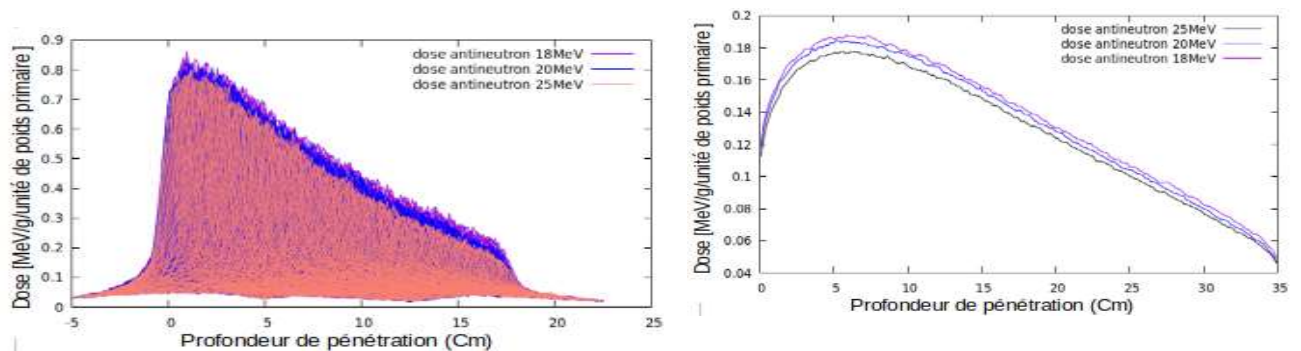
(a)

(b)

Figure 47 : Distribution latérale de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

IV. 5. 3. 2- Antineutrons 20 et 25MeV.

Sur les figures 48 et 49 nous présentons les résultats de la simulation MC Fluka des faisceaux mono énergétiques d'antineutrons de 20MeV, 25 MeV et d'une reprise de celui 18 MeV. Cette figure montre une décroissance de la dose quand l'intensité augmente. La figure 48 illustre le dépôt de dose en profondeur et la figure 49 la distribution latérale.



(a)

(b)

Figure 48 : Distribution longitudinale de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

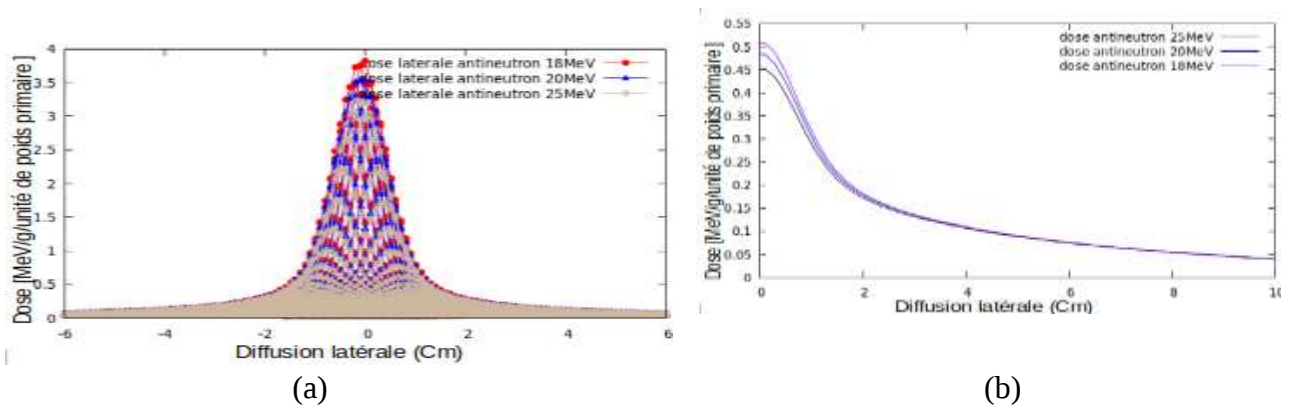
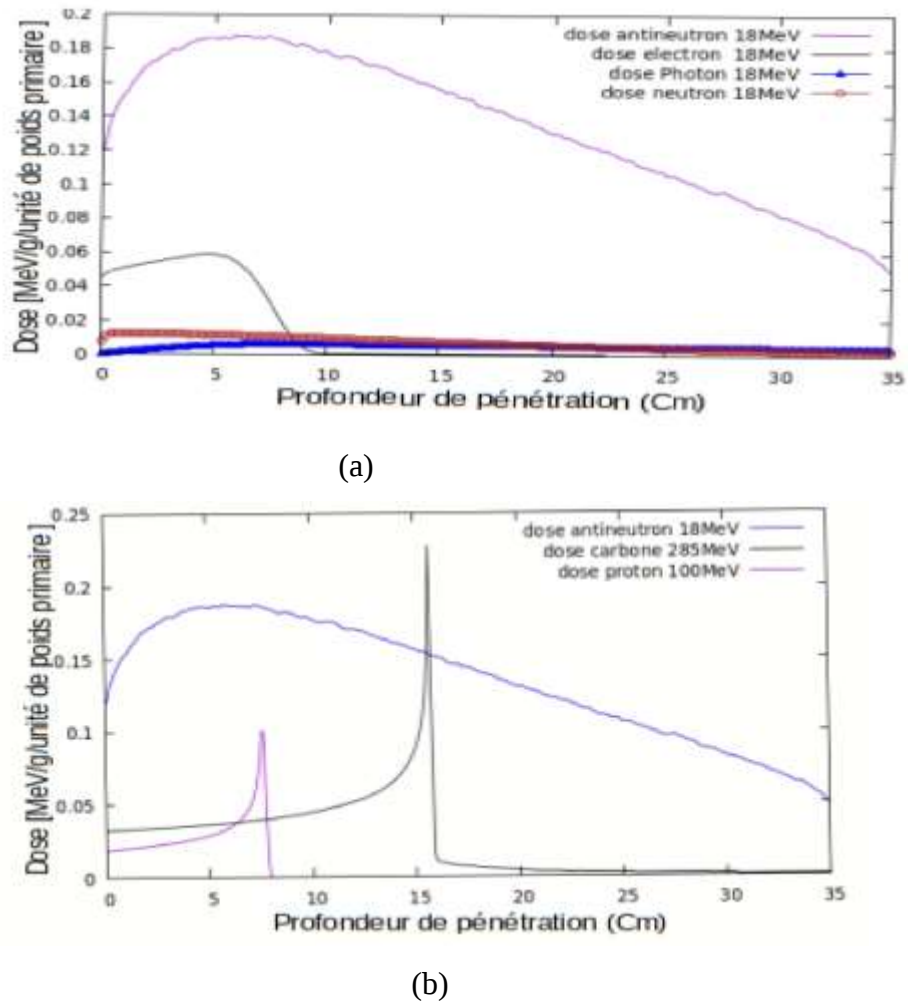
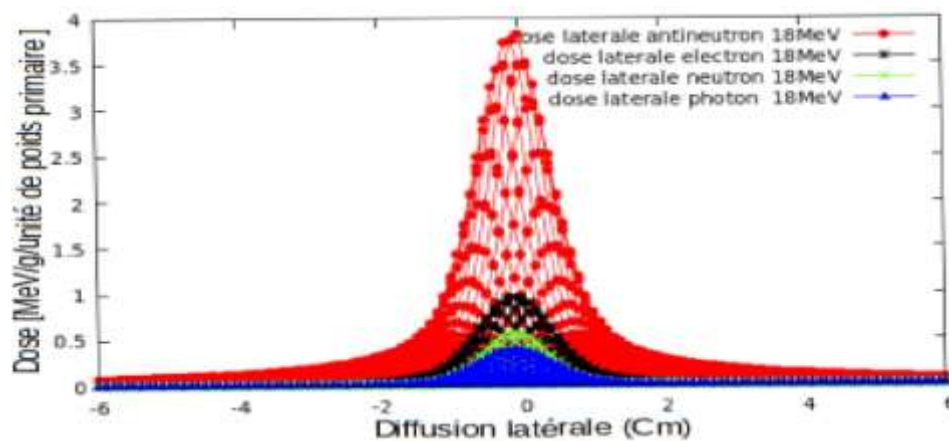


Figure 49 : Distribution latérale de dose en 2D et en 1D dans le fantôme d'eau.

IV. 5. 3.3- Antineutrons et autres particules ou sources de rayonnements.

La figure 50 dessine le rapport entre le dépôt de doses en profondeur et en distribution latérale de certains faisceaux utilisés en radiothérapie (antineutrons, ions carbonés, protons, photons, neutrons et électrons).





(c)

Figure 50 : Dépôt de dose de certains faisceaux de rayonnements utilisés en radiothérapie.

IV. 6- Discussions.

Au cours de ces dernières décennies l'amélioration de l'administration des soins en radiothérapie fait l'objet des grandes messes scientifiques et technologies. Depuis la découverte des rayons X et la mise en évidence de leurs effets curatifs sur les affections cancéreuses, la radiothérapie n'a cessé de faire l'objet de débat lors des grandes rencontres. Dans le souci d'améliorer et de réduire la mortalité liée à cette affection qui constitue la première cause de mortalité dans le monde en utilisant les rayonnements ionisants, Plusieurs sources émettrices de rayonnement ont été mises à contribution afin d'évaluer le rapport bénéfice/ risques. Les photons X, gamma, électrons, hadrons et bien d'autres particules chargées ont été passés en revue. Pour optimiser les bénéfices cliniques des rayonnements en radiothérapie, il faut tenir compte de la relation entre la distribution de dose et la portée des différents rayonnements dans les tissus humains. Dans cette étude nous examinons à l'aide du code MC Fluka la distribution de dose et la portée des faisceaux externe d'ion carbone, proton et d'antineutron dans fantôme d'eau. Nos résultats sus présentés montrent les distributions latérales et le rendement en profondeur des différentes particules mises en causes dans cette étude. La figure 50 résume en partie les différents résultats obtenus de notre simulation présentée plus haut. Ces figures montrent la distribution et le dépôt de dose en profondeur des différents types de rayonnements dans un fantôme d'eau. A partir de ces résultats nous observons les mêmes profils de dépôt de dose des faisceaux d'ion carbone et de proton que ceux obtenus par Dudouet [11]. Le rendement en profondeur de ces deux particules obtenues dans nos résultats présente presque les mêmes caractéristiques de dépôt et de distribution. Ils sont caractérisés par une dose d'entrée faible avec une trajectoire rectiligne dans la matière au cours de leur propagation en marquant leur fin de parcours par un de dépôt de dose localisé appelé Pic de Bragg [64]. La localisation du Pic de Bragg dépend de l'intensité du faisceau primaire et de la nature de la particule simulée [65] comme illustré par les figures 37, 45 et 50. Sur nos résultats obtenus et présentés, nous faisons les mêmes observations que Fatima

Zahra [50] sur la disposition et la présentation du Pic de Bragg. Pic de Bragg d'un faisceau de proton est plus étalé longitudinalement avec une diffusion latérale plus importante que celui des ions carbones comme nous pouvons l'observer sur la distribution de dose en 2D dans le fantôme d'eau. Selon Amaldi la diffusion latérale des protons fait 3 fois celle des ions carbones [119]. Cette particularité permet aux protons de mieux couvrir la zone tumorale ou de faciliter la mise en place du Pic de Bragg étalé en utilisant un nombre réduit de pic Bragg contrairement aux ions carbones avec dont le pic effilé. L'amplitude du pic de Bragg des ions carbones est supérieure à celle des protons. Cette disparité d'amplitude témoigne d'une inégalité de dépôt. Le dépôt de dose localisé pour les faisceaux de même intensité est plus important en carbonothérapie qu'en protonthérapie. En revanche, les ions carbones présentent une queue de fragmentations assez importantes qui participent à un dépôt de dose dans les tissus sains situés en aval de la tumeur. Les résultats de notre étude montrent que plus l'intensité du faisceau primaire est élevée plus la queue de fragmentation est importante (figure 37). Une comparaison de nos résultats présentés sur les figures 31, 33, 35, 39, 41 et 43 en 2D montrent une queue de fragmentations qui n'est observables qu'au niveau de la courbe de dépôt de dose des ions carbones et absents pour les protons. Ces résultats sont à l'image de ceux de Suit et al et Ytre Hauge [65], [116]

Selon nos résultats obtenus à partir du MC Fluka, pour un faisceau d'ion carbone de 100 MeV, le rendement en profondeur défini par rapport au pic de Bragg est de 2,6 Cm. Shardt a également obtenu les mêmes résultats en mesurant le dépôt de dose d'un faisceau mono énergétique de carbone de 100 MeV/u dans un fantôme d'eau au GSI. Pour une intensité de 285 MeV/u et 390 MeV/u les faisceaux d'ion carbone atteignent respectivement des profondeurs de 15,7 Cm et 25,6 Cm dans l'eau figure 31,33 et 35. Contrairement aux ions carbones, pour les faisceaux de proton 100 et 200 Me, les tumeurs situées respectivement à profondeur 7,6 Cm et 25,6 Cm sont susceptibles d'être irradiées. Des résultats similaires ont été retrouvés par Eidi Helland [115] dans son mémoire avec le code Fluka. La pénétration de notre faisceau de proton de 150 MeV qui est de 15,7 cm dans un fantôme d'eau sont similaires à ceux trouvés par Kine Johnsen [120]. Les résultats de notre étude font ressortir une disparité sur le dépôt de dose en profondeur entre la protonthérapie et la carbonothérapie. Pour une même intensité (dans notre étude 100 MeV) les protons sont plus pénétrants (7,6Cm) que les ions carbone (2,6 Cm). Ainsi pour atteindre une cible (une tumeur) située à une profondeur de 25,6 cm un centre de protonthérapie aura besoin d'un faisceau de 200 MeV contre 390 MeV pour la carbonothérapie. La mise en forme d'un faisceau de carbone d'une telle intensité nécessite une grande expertise, d'importantes ressources humaines, financières et logistiques constituant une barrière à son expansion. Les statistiques de Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) en témoignent malgré ces avantages thérapeutiques par rapport à la protonthérapie. En janvier 2021, PTCOG dénombrait cent quatre

(104) centres d'hadronthérapie fonctionnelle à travers le monde dont quatre-vingt-douze (92) de protonthérapie et 12 centres de carbonothérapie [62].

Les neutrons connus pour leur efficacité sur les tumeurs radio résistantes mais vite abandonnés pour cause de dommages aux tissus sains dont aucun développement technologique n'a pas compensé [60], [121]. La découverte des antiparticules des neutrons (antineutrons) fait donc renaître une lueur d'espoir en radiothérapie. Cependant de rares études ont été consacrées aux antineutrons dans le domaine de la cancérologie.

Contrairement aux protons et aux ions carbones qui ont un parcours fini dans la matière, la courbe de dépôt et de distribution de dose des antineutrons est comparable à celle des neutrons et des photons comme l'illustre la figure 50. Le parcours de l'antineutron dans la matière n'est pas fini. La figure 49 dessine la courbe de dépôt et la distribution de doses des faisceaux d'antineutrons de 18, 20 et 25 MeV. Elles sont caractérisées par une dose d'entrée relativement élevée (la dose maximale est déposée en zone d'entrée du faisceau) suivie d'une décroissance exponentielle et une diffusion latérale très importante (figure 48 et 49). Le dépôt de dose primaire est impacté par l'intensité du faisceau primaire. Plus l'intensité du faisceau primaire est élevée, moins est la dose déposée et la portée de l'antineutron (figure 48) dans la matière. Comparé à la dose déposée par les antiprotons qui est estimée au double de la dose cédée par les protons [58], [59], [122], la dose cédée par les antineutrons à la matière (figure 50), est environ 10 fois supérieur à celle déposée par les neutrons. Ainsi au regard des avantages radiobiologique des neutrons, l'usage des antineutrons constitue un atout majeur en radiothérapie. Cependant son parcours infini et la distribution de dose posent un problème pour la protection des tissus environnements et les organes à risques situés en amont et en aval de la zone d'intérêt.

IV. 7- Conclusion

Au regard des résultats issus de cette simulation, il n'est sans doute connu que l'usage des hadrons notamment les protons, carbone et antineutrons ont un avantage par rapport à la radiothérapie conventionnelle à photon X et gamma c'est-à-dire un dépôt de dose élevé pour les ions carbones et antineutrons et un parcours fini (dépôt de dose localisée en fin de parcours) pour les protons et carbone. Cependant une erreur aussi minime qu'elle peut être lors de la planification du traitement peut avoir de graves répercussions à savoir une sur exposition des OARs et une sous exposition de la zone d'intérêt ou tumorales. Dans cette optique, dans la suite de ce travail de thèse nous allons essayer d'irradier tissus ou organes à configuration des cellules humaines de tailles variables pour étudier leurs impacts sur le dépôt de dose en profondeur.

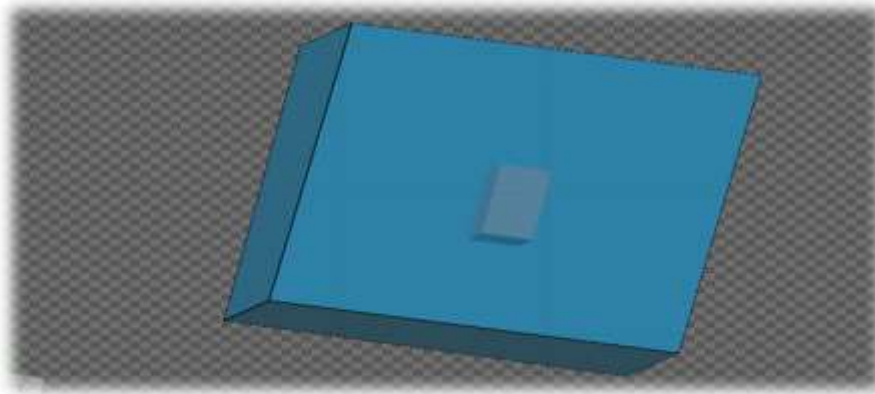
IV. 8- Effets cellulaires (hétérogénéités) sur la distribution de doses.

Contrairement au début de l'usage des rayonnements ionisants à visée curative, la radiothérapie s'est améliorée au fil des temps avec des appareils de haute intensité qui émettent des faisceaux capables de pénétrer de plusieurs Cm de profondeur dans les tissus. Cette avancée permet donc de traiter des tumeurs profondes sans faire recours à la chirurgie. Malheureusement les tumeurs n'étant pas des tissus isolés dans l'organisme, les faisceaux traversent bien d'autres cellules, tissus avant d'atteindre la cible. Le faisceau interagit avec ces différents tissus qui sont susceptibles d'impacter sur la distribution de dose et le rendement en profondeur. L'objectif de cette étude est d'investiguer sur la façon dont les faisceaux d'hadrons plus précisément les protons, carbones et les antineutrons interagissent avec la matière et comment l'introduction des de différent tissus ou cellules sur la trajectoire du faisceau affecte les paramètres clés d'un faisceau hadronique.

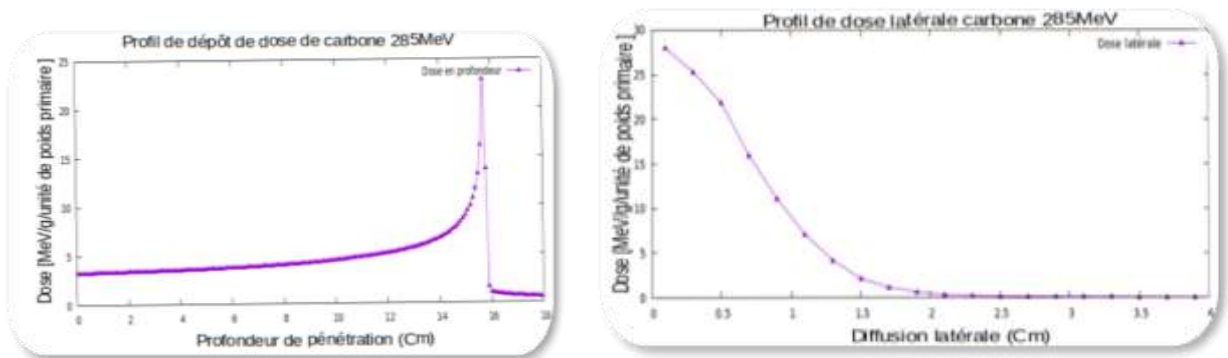
IV. 8. 1- Matériels et Méthodes

L'outil utilisé dans la réalisation de cette étude est le code monte Carlo Fluka version FLUKA 4-1.2 et Flair 3.1-15. Les simulations ont été reprises dans les mêmes conditions que celles décrites plus haut. Dans le but d'évaluer l'effet de l'hétérogénéité sur la position du pic de Bragg et la distribution de dose, l'interface flair (par l'éditeur de géométrie geoviewer) a été utilisée pour modéliser un fantôme simple déjà présenté dans le sous thème. Il s'agit d'un simple fantôme parallélépipédique homogène d'eau de $(20 \times 20 \times 35) \text{ Cm}^3$ entouré d'air. A l'intérieur de la géométrie de ce fantôme à une profondeur de 5 cm a été implémenté un petit volume de matière variable (pour étudier l'hétérogénéité) positionné sur le trajet du faisceau sur l'axe de z. l'intensité des faisceaux concernée était un faisceau d'ion carbone de 285 MeV, un faisceau de proton de 150 MeV et un faisceau d'antineutron de 18 MeV. Les faisceaux primaires sont émis à partir des coordonnées (0, 0,-100) en direction de l'axe z. ce sont des faisceaux d'hadrons mono énergétiques de distribution gaussienne étalé de 1,5 (FWHM=1,5). Les simulations étaient effectuées en seul cycle de 10^5 des particules primaires.

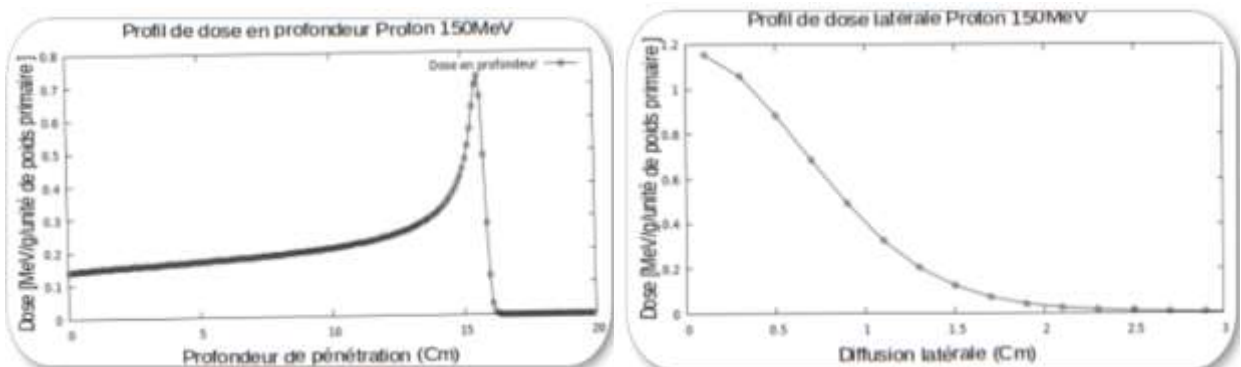
Les scores de dose des ions carbones 285 MeV, proton 150 MeV et antineutron 18 MeV précédemment obtenu dans le fantôme d'eau homogène ont été utilisés comme référence pour comparer et contrôler l'impact de l'hétérogénéité. La figure 51 montre la configuration du fantôme en 2D dans Fluka geoviewer. La figure 52 Les scores de dose des ions carbones 285 MeV, proton 150MeV et antineutron 18 MeV précédemment obtenu dans le fantôme d'eau homogène.



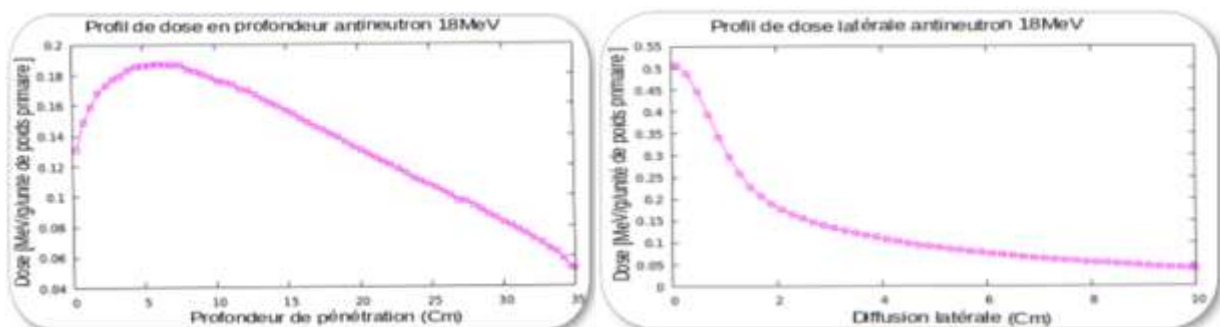
La figure 51 : Vu en 2D du fantôme d'eau avec cible hétérogène dans Fluka.



(a)



(b)



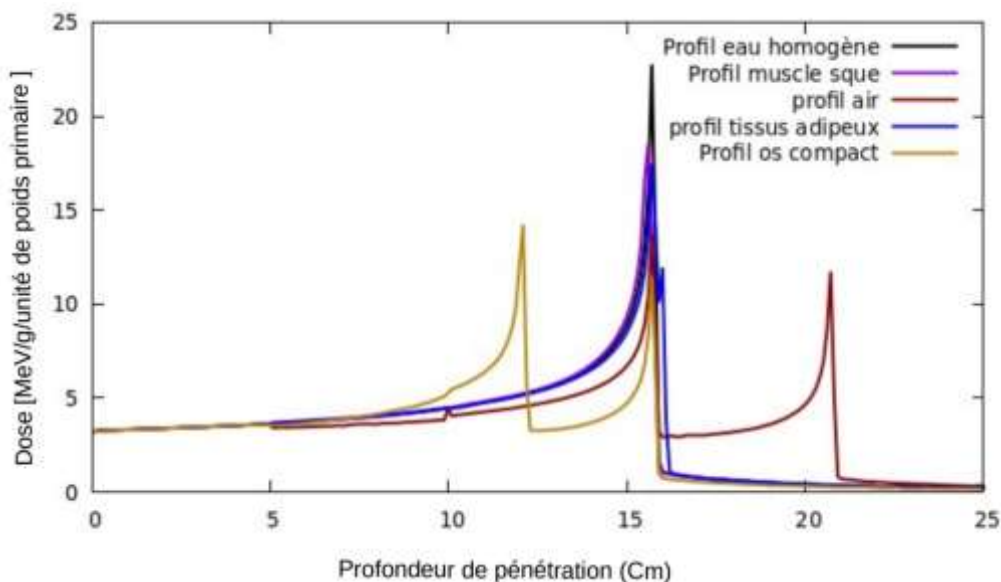
(c)

Figure 52 : Récapitulatifs de profil de dépôt de dose des protons, ions carbones et antineutrons.

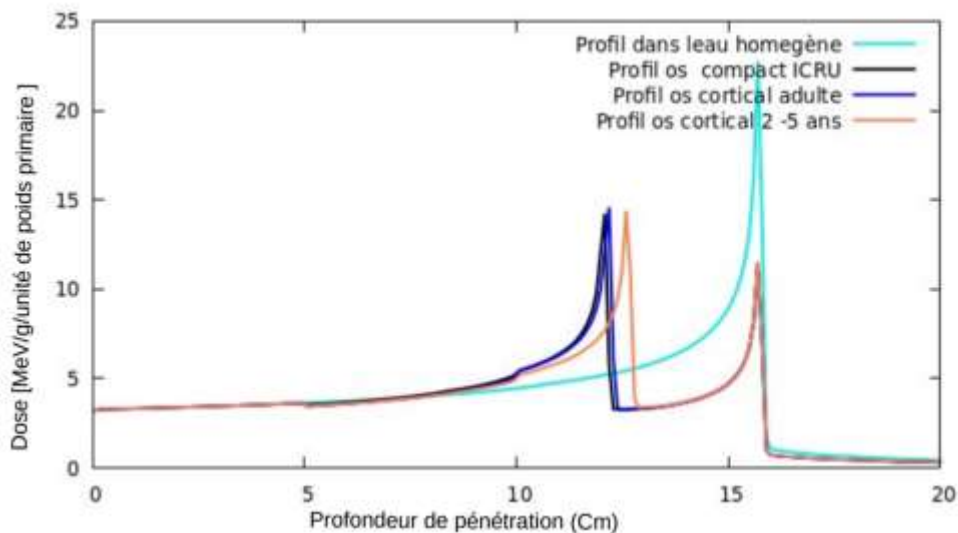
Le code MC Fluka dans sa librairie contient des matériels décrivant la composition des cellules et tissus humains. L'étude de l'impact de l'hétérogénéité dans ce travail portera sur les cellules ou tissus les plus rencontrés dans l'anatomie humaine tels les os, les muscles, l'air et tissus adipeux.

IV. 8. 2- Résultats

La figure 53 illustre le profil de dépôt de dose d'un faisceau mono énergétique de 285 MeV traversant des tissus parallélépipédiques hétérogènes de 5 cm de profondeur, 10cm de hauteur et 5cm de largeur à configuration humaine placés 5 cm de profondeur dans le fantôme d'eau homogène. En (a) l'on note variations de la courbe de dépôt de dose avec les tissus d'os compact de densité $1,85\text{g}/\text{cm}^3$, des muscles squelettiques de densité $1,04\text{g}/\text{cm}^3$, avec l'air et les tissus adipeux de densité $0,92\text{g}/\text{cm}^3$. Ces différents profils de dose sont comparés au profil de dose dans le fantôme d'eau homogène. La figure (b) illustre la variation qu'on peut observer avec un faisceau d'ion carbone avec les différents types d'os et d'âges variables. Les tissus adipeux et les muscles squelettiques qui sont en majorité constitués d'eau et une densité plus ou moins égale à celle de l'eau n'ont pas subi de modification notable contrairement à l'os compact et l'air. Le profil de dépôt de l'os compact est marqué par deux pics. Le premier à environ 5 cm avant le deuxième. Le deuxième pic se situe à hauteur de celui de la courbe du profil dans l'eau homogène. Les cas de l'air est tout le contraire de celui de l'os compact. Le premier pic se situe à hauteur du normal et le second à 5 cm après le premier.



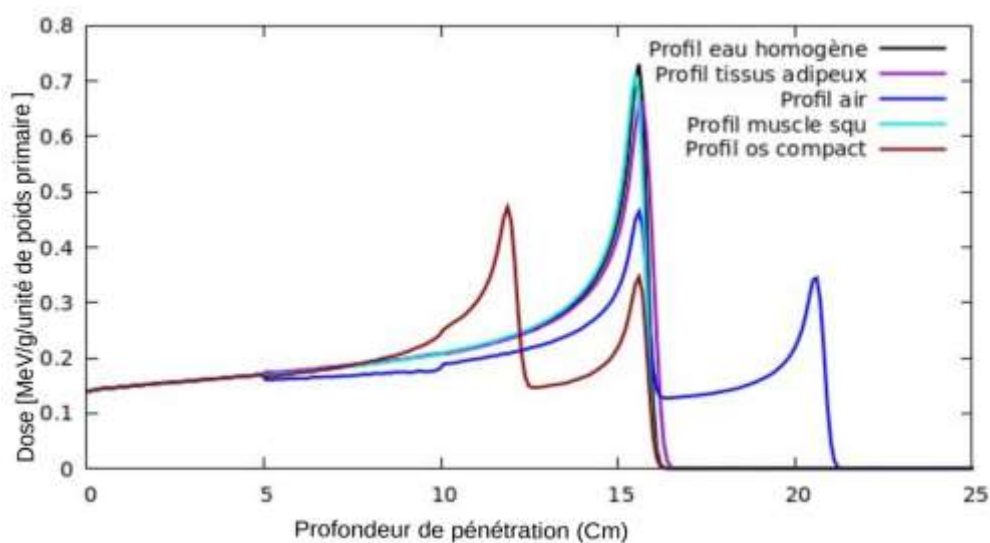
(a)



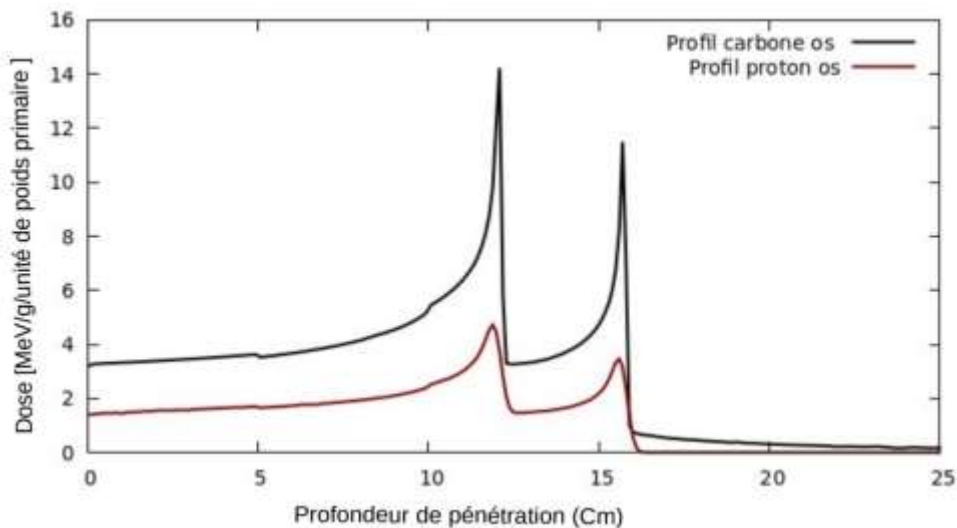
(b)

Figure 53 : Profil de dose avec tissus hétérogène à 5cm sur le trajet de carbone de 285MeV.

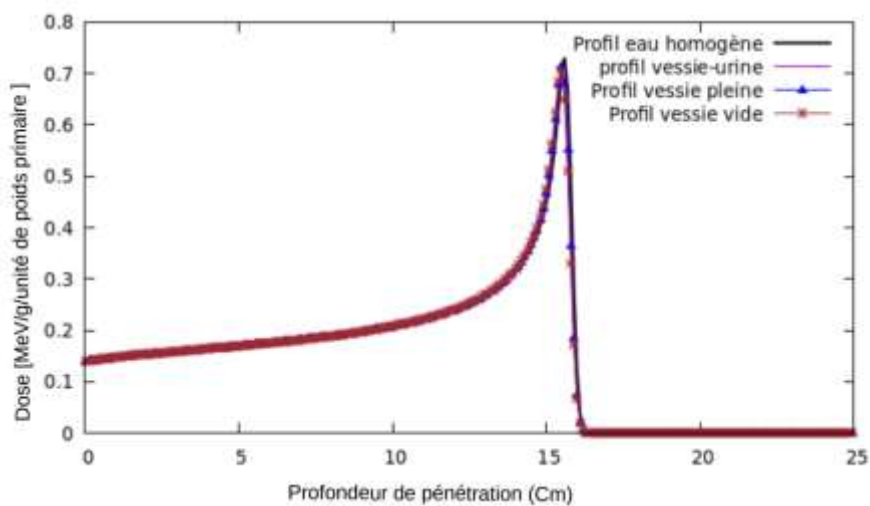
Les résultats obtenus avec le faisceau du proton sont identiques à ceux retrouvés avec le faisceau d'ion carbone. La figure 54 montre en (a) le profil de dépôt de dose enregistré avec l'introduction d'un morceau hétérogène (air, os compact, tissus adipeux et muscle squelettique) à 5cm de profondeur sur l'axe z. en (b) nous avons le rapport de profil de dépôt de dose des faisceaux d'ion carbone de 285 MeV et de proton de 150 MeV. Ces deux courbes présentent presque la même allure. Et en (c) nous avons les résultats de l'irradiation d'une vessie normale, vide et pleine par un faisceau de proton de même intensité. Les résultats sont restés inchangés ce malgré le changement de l'aspect de la vessie.



(a)



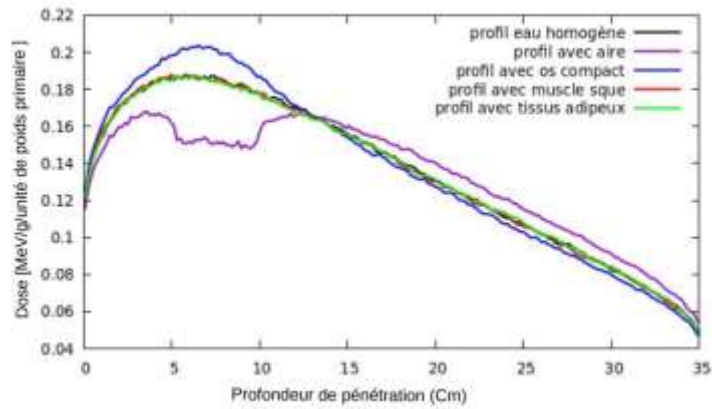
(b)



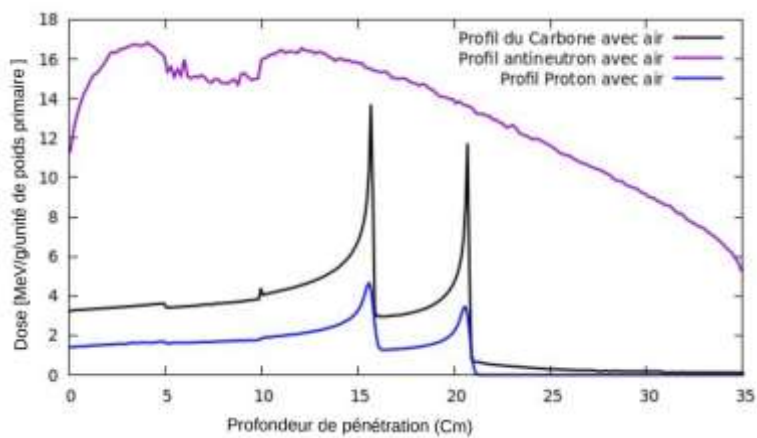
(c)

Figure 54 : Profil de dose avec tissus hétérogène à 5cm sur le trajet de proton 150MeV

La figure 55 montre le profil de dépôt de dose d'un faisceau mono énergétique d'antineutron traversant des tissus situé à 5 cm de profondeur dans le fantôme d'eau. Contrairement aux ions carbonés et proton, le profil de dépôt dose comme illustré en (b) présente une différence à celui des particules chargées. Avec les tissus adipeux et muscle squelettique, la courbe du rendement en profondeur n'a pas changé. L'introduction de l'os compact a entraîné une augmentation du transfert d'énergie juste à hauteur des tissus osseux avant de reprendre l'allure normale. Quant à l'air, on constate une régression du transfert d'énergie sur la profondeur occupée par le tissu. La courbe (a) de la figure 55 illustre ces modifications obtenues avec le MC Fluka.



(a)



(b)

Figure 55 : Profil de dose avec tissus hétérogène à 5cm sur le trajet antineutron 18MeV.

La figure 56 met en évidence l'impact de certains matériaux tels que le plomb, l'aluminium et l'acier inoxydable sur le profil de dépôt de doses des rayonnements plus précisément le faisceau de proton de 150 MeV.

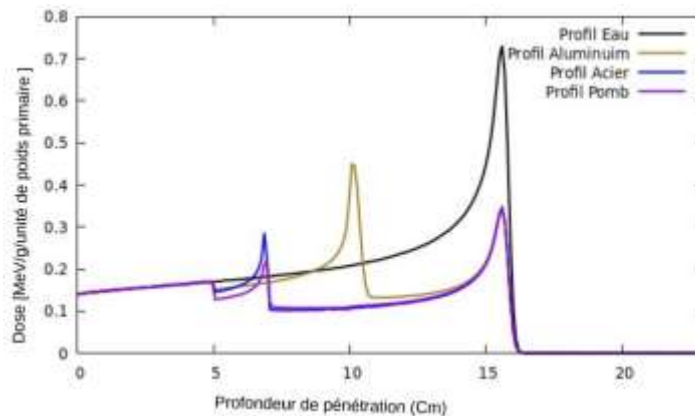


Figure 56 : Proton de 150 MeV irradiant un fantôme d'eau avec en son sein des morceaux de métaux (Plomb, aluminium, acier inoxydable) placé à profondeur de 5cm dans sur l'axe de z.

IV. 8. 3- Discussions

Le corps humain est constitué d'un ensemble très varié de cellules et de tissus de composition, densité et d'épaisseur variable selon la localisation anatomique. L'étude de l'impact de l'hétérogénéité sur le profil de dépôt de dose paraît donc importante à maîtriser dans la planification et l'exécution de traitement en radiothérapie. Cette étude est réalisée en se servant des bases de données de matériaux contenant différents composés disponibles pour la description de la géométrie dans MC Fluka. Il existe dans le MC Fluka une librairie avec des composés biologiques tels que le sang, la peau, les os, les muscles squelettiques striés, les tissus adipeux. Les os étant la charpente de l'anatomie humaine, dans la librairie MC Fluka, il existe plusieurs types (os compact de densité $1,85\text{g}/\text{cm}^3$, os cortical de densité $1,8\text{g}/\text{cm}^3$ pour les enfants de 2 à 5 ans et $1,92\text{g}/\text{cm}^3$ pour les adultes dont l'impact a été mesuré sur un faisceau de carbone de 285 MeV à la figure 53 (a).

La planification du traitement en radiothérapie a pour objectif de délivrer de forte dose aux cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains. Cependant au regard de configuration complexe de l'anatomie humaine cette prérogative est souvent confrontée à des difficultés. Les cellules tumorales n'étant pas isolées, elles sont souvent entourées ou situées en arrière des organes tels les os, muscles ou tissus adipeux ou cavité contenant du liquide, des fluides ou de l'air. Cette hétérogénéité qu'elle soit simple ou complexe est susceptible de modifier la distribution de dose par rapport à un tissu homogène tel que l'eau [123] – [125]. Les particules chargées telles que les protons et ions carbonés sont requises pour le traitement des tumeurs profondes et ou situées près des organes à risques comme les tumeurs du crâne (tumeurs des sinus, du cerveau, mélanomes choroïdiens et tumeurs oculaires) et du cou (carcinomes adénoïdes kystiques, Chordomes et chondrosarcomes du cou). L'ensemble de ces tumeurs sont soit protégé par des structures osseuses ou situées en arrière des os. Les résultats de notre étude présentée sur les figures 53 et 54 (a) montrent cependant l'impact des structures osseuses sur le dépôt de dose en profondeur des ions carbone et proton. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par Kine johnsen [120] dans son travail. En effet la présence d'une structure osseuse (os compact et cortical) sur la trajectoire du faisceau occasionne un dépôt de dose localisé (pic de Bragg) situé en avant (5 cm) du pic initial. Ces modifications de profil de dépôt de dose sont aussi fonction du type d'os et de l'Age comme indiqué sur la figure 53 (b). Contrairement aux résultats de johnsen l'amplitude du pic initial mesuré dans notre étude paraît plus importante. Ceci s'explique par le volume et forme des corps traversés. Outre les tumeurs de la voûte crânienne, du système médullaire et du cou, l'hadronthérapie a également pour champs d'action la prise en charge des tumeurs pulmonaires, du col de l'utérus, le rectum et les intestins. Ces sites anatomiques sont des

zones de forte concentration en air. L'air comme l'os impactent le profil de dépôt de dose. Contrairement à l'os, le profil de dose des faisceaux d'ion carbone et proton intercepté par un tissu contenant de l'air provoque un second dépôt de dose localisé situé en arrière (5cm dans le cas de notre étude) du dépôt initial. L'impact de l'air sur le comportement de dépôt de dose a été estimé en utilisant le fantôme ci-dessus avec sur l'axe z un tissu parallélépipédique situé à 5 cm de profondeur marqué sur les figures 53 et 54. Nos résultats obtenus sont dans la même logique que ceux de Kline Johnson. Au-delà de ces tumeurs attribuées à l'hadronthérapie soit par rapport à leur localisation vis-à-vis des organes à risque ou par rapport à la radiorésistance. Les particules chargées notamment les protons et les ions carbonés sont également sollicités pour le traitement des tumeurs de la vessie, de la prostate, du col de l'utérus constitués et entourés de tissus adipeux ou de muscles. Les résultats de notre étude représentés sur les figures 53 (a), 54 (a) montrent que les tissus adipeux et les muscles squelettiques ne modifient pas le profil de dépôt de dose dans le rayonnement dans la matière. Cette concordance de dépôt de dose entre ces tissus (muscles et adipeux) et le dépôt de dose dans l'eau homogène serait due au fait que la teneur en eau de ce tissu peut être estimée à environ 80% donc une densité proche de celle de l'eau. Même si la curiethérapie peut résoudre certains cas de tumeurs de la vessie et du col, l'hadronthérapie peut également intervenir à un moment de leur évolution. Cependant ces tumeurs cavitaires peuvent à tout moment du traitement changer d'aspect soit rempli d'urine ou autre liquide ou substances. Dans le cas de notre étude nous avons évalué l'impact de la vessie de contenu normal (standard) rempli et vide. Le résultat obtenu avec le MC Fluka représenté à la figure 54 (c) montre que le contenu standard de la vessie n'impacte pas le rendement en profondeur des particules chargées. Face à certaines défaillances structurelles anatomiques, au besoin on fait recours à des matériaux comme l'acier inoxydable, l'aluminium ou le plomb pour corriger, soutenir, renforcer ou substituer certains organes. La zone de ces implants peut faire l'objet d'une prise en charge radiothérapique. Ces matériaux de densité très supérieure à celle des tissus organiques retrouvés dans l'organisme peuvent provoquer des artefacts dans l'acquisition des images CT, qui à leur tour sont susceptibles d'induire des erreurs dans l'évaluation dosimétrique. Pour évaluer l'impact de ces implants sur le profil de dépôt et distribution de dose, un corps parallélépipédique placé sur le trajet du faisceau de proton de 150 MeV a été calculé à l'aide du MC Fluka. Les résultats obtenus et présentés sur la figure 56 montrent la présence de deux pics distincts dont la position et l'amplitude du premier dépendent du type d'implants. Le second pic se localise à même hauteur que le pic initial dans l'eau homogène.

Comparé aux protons et aux ions carbonés l'impact de ces différents tissus sur le profil de dose des antineutrons illustrée sur la figure 55 révèle des modifications différentes à celle observée dans les cas précédents. Les tissus adipeux et les muscles squelettiques n'ont eu aucun impact sur

le profil de dose. Contrairement à l'os compact on observe une légère augmentation de dépôt de dose à hauteur du tissu hétérogène introduit sur l'axe du faisceau. Avec un morceau aérique sur le trajet du faisceau on note une chute plus ou moins prononcée à hauteur du tissu avant de terminer son parcours avec une légère augmentation de dépôt de dose par rapport à la normale.

Au regard des résultats assortis de cette étude, la portée des particules, les dépôts et la distribution de dose des particules (protons, carbones et antineutrons) dépendent principalement de la densité des matériaux et de la nature du faisceau irradiant. Les figure 53, 54, 55 et 56 montrent comment la distribution de dose en profondeur d'un faisceau crayon de carbones, de protons et d'antineutrons peuvent être affectés par des matériaux comme l'os, l'air, l'acier, l'aluminium et le plomb, tous situés à une profondeur de 5 cm sur l'axe du faisceau. Les résultats issus de cette étude concordent avec ceux de Batin [126] et démontre à suffisance que l'hétérogénéité a deux effets sur la distribution de dose en radiothérapie à savoir : les changements sur la profondeur de pénétration (parcours) et les différences sur l'importance des déflexions latérales

IV. 8. 4- Conclusion

Etant donné que divers matériaux ont un impact différent sur les rayonnements utilisés en radiothérapie, les sites anatomiques à structures hétérogènes nécessitent une attention particulière lors de l'examen en ion thérapie. Dans les centres de radiothérapies, la routine clinique habituelle lors de l'orientation des champs de traitement vers les volumes cible lors des étapes de planification de la dose consiste à éviter les directions du faisceau à travers les milieux hétérogènes. Les sites avec des implants métalliques doivent être évités non seulement à cause de l'impact important sur le dépôt et la distribution de dose mais également pour minimiser les artefacts d'imagerie.

Le dépôt de dose de ces faisceaux dans la matière est dû à un ensemble d'interactions complexes. De ces interactions naissent d'autres particules qui sont également responsables de dépôts de dose appelé dose secondaire. Dans la suite de ce travail de thèse nous allons nous pencher sur les cas des neutrons secondaires en protonthérapie.

IV. 9- Neutrons secondaires créé par la protonthérapie.

IV. 9. 1- Matériels et méthodes.

Le code MC Fluka est l'un des codes les plus prisé en spectrométrie des neutrons. Il a été utilisé par Yan et al.[113], Agosteo et al [112] pour la caractériser les doses secondaires dues aux neutrons en protonthérapie. Ce chapitre est une suite des précédents. La géométrie modélisée dans le sous chapitre plus haut et validé par les mêmes conditions que celles décrites plus haut ont été reprises. Ce chapitre se veut d'étudier la fluence des neutrons secondaires dans le fantôme d'eau en générale et en certains points qui peuvent être considérés dans cette étude

comme la position des ORGs. Cette évaluation concerne les protons de 100, 150 et 200 MeV. A ces différents faisceaux seront évalués des secondaires en profondeur avec le détecteur USRbin et la fluence totale dans le fantôme d'eau avec USRTRACK. Il sera également évalué la fluence des neutrons à la position de Pic de Bragg et à différentes profondeurs de ces faisceaux.

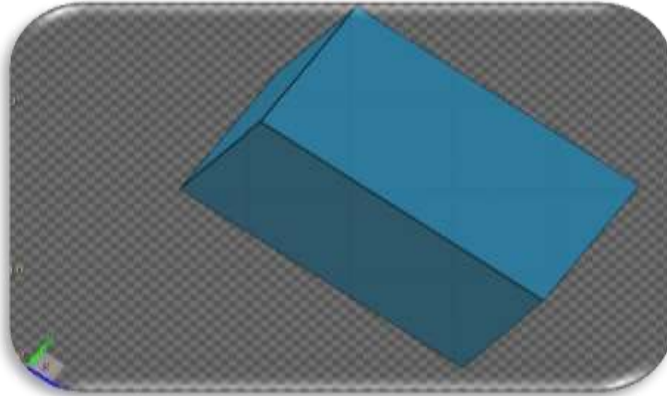


Figure 58 : Fantôme d'eau modélisé pour étude

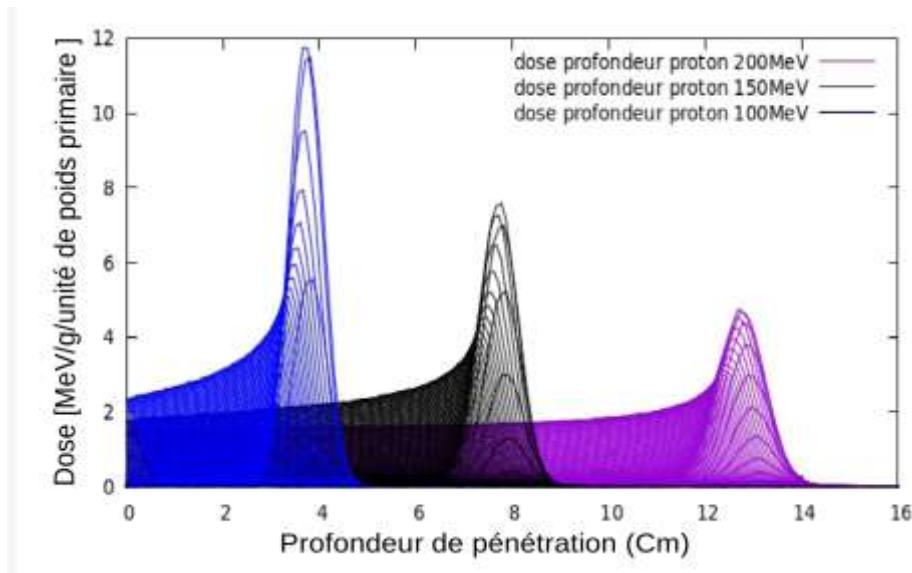
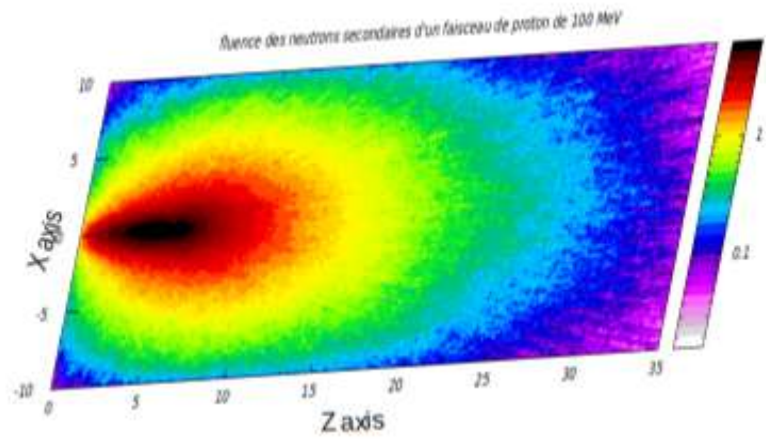


Figure 59 : Récapitulative de dépôt de dose en profondeur des protons dans un fantôme d'eau.

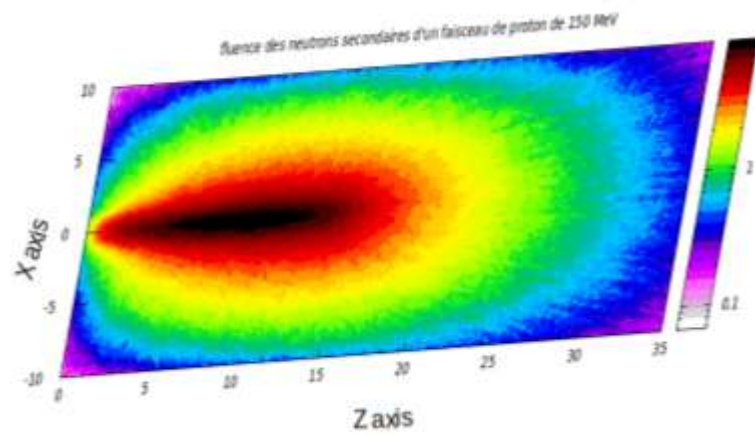
La fluence des neutrons est mesurée à différents points ou profondeur en plaçant un témoin. Mis à part la fluence des neutrons dans le fantôme et à la position des différents Pics, les résultats seront présentés accompagnés de la position des témoins dans le fantôme d'eau.

IV. 9. 2- Résultats

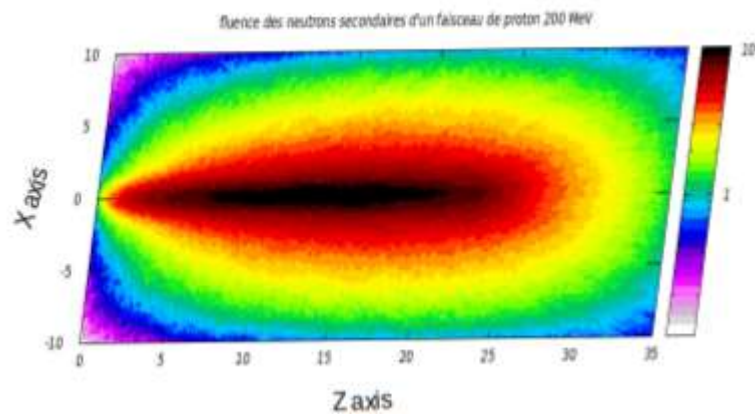
La figure 60 est la distribution en 2D des neutrons secondaires émis par les faisceaux de proton de 100, 150 et 200 MeV dans un fantôme. Cette répartition des neutrons donne une large émission des secondaires au faisceau de proton de 200 MeV suivi de celui de 150 MeV.



(a)



(b)



(c)

Figure 60 : Distribution en 2D des neutrons secondaires de proton de 100, 150 et 200 MeV.

Les résultats présentés sur la figure 61 montrent la fluence des neutrons dans un fantôme d'eau homogène. Les fluences sont mesurées en profondeur et dans le volume total du fantôme d'eau. La fluence émise par chacun des faisceaux est proportionnelle à l'intensité du faisceau primaire. Plus l'intensité du faisceau est élevée plus la fluence des neutrons secondaires émises est importante.

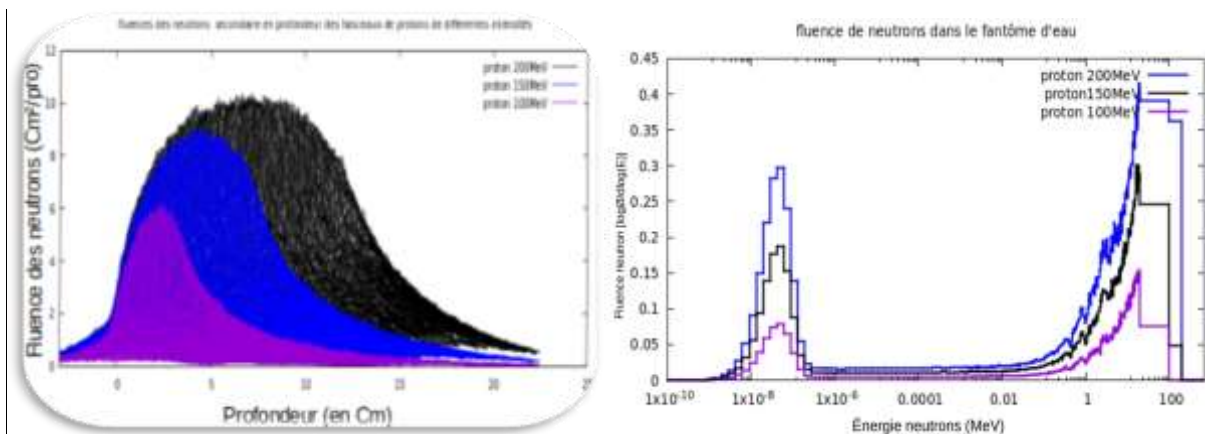


Figure 61 : Fluence de neutrons secondaires de protons 100, 150 et 200 MeV dans d'eau.

La position du Pic dans le fantôme d'eau dépend de l'intensité des protons primaires. La figure 62 illustre la fluence des neutrons dans les témoins placés à hauteurs des différentes positions des pics de Bragg. Les fluences sont mesurées à l'entrée du témoin et dans le témoin. Les résultats obtenus de la simulation montrent une proportionnalité entre l'intensité des faisceaux et la fluence des neutrons secondaires, plus le faisceau est plus pénétrant plus la fluence est importante.

Tableau VIII : position des pics des détecteurs par rapport aux pics de Bragg des différents faisceaux.

Intensité du faisceau (MeV)	position du pic (Cm)	position du détecteur (Cm)
100	7,6	$7,6 \pm 3$
150	15,7	$15,6 \pm 3$
200	25,6	$25,6 \pm 3$

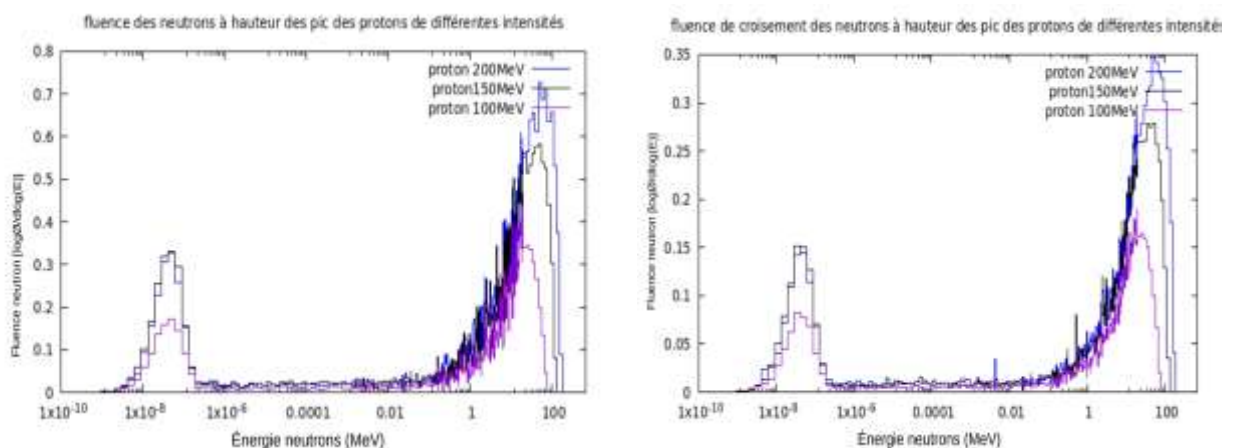


Figure 62 : Fluence des neutrons à hauteur des Pics de proton de 100, 150 et 200 MeV d'eau.

La figure ci-dessous (figure 63) montre la fluence des neutrons secondaire mesurée à différentes profondeurs dans un fantôme d'eau. La fluence a été mesurée suivant l'axe z à l'entrée du fantôme (3 cm), à mi-parcours (18 cm) et l'extrémité (33 cm) du fantôme d'eau irradié par un faisceau de proton de 200 MeV. Les résultats montrent une fluence de neutrons secondaire plus importante à mi-parcours qu'à l'entrée et la sortie du fantôme.

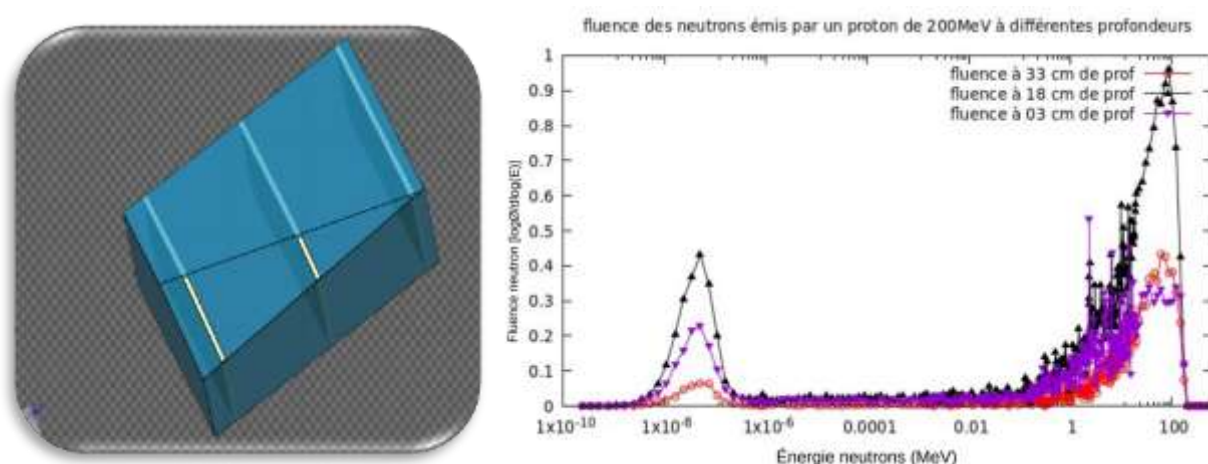


Figure 63 : Position des témoins et fluence des neutrons mesurés à 3, 18 et 33 cm suivant Z. Deux témoins positionnés en dehors du fantôme sur l'axe z respectivement à 40 et 45 cm comme indiqué sur la figure 64. La fluence relevée à ces différentes positions a été comparé à celle mesuré dans la cible. La fluence mesurée dans la cible à différentes profondeur était plus importante que celle détectée hors du fantôme.

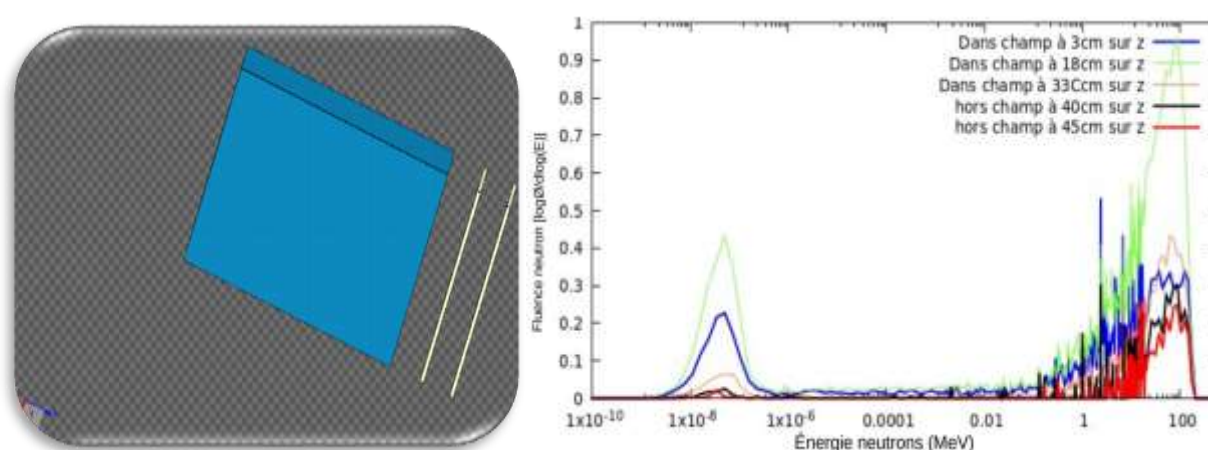


Figure 64 : Position des témoins et fluence des neutrons mesurés à 3, 18 et 33 cm) et hors le fantôme d'eau (40, 45) sur Z

Les résultats présentés sur la courbe de la figure 65 sont la fluence des neutrons secondaires mesurés dans les témoins placés de part et d'autre de l'axe z (3cm en dessous et au-dessus de l'axe z). Ces fluences ont été mesurées pour un faisceau de proton de 200 MeV se propageant

selon l'axe z. La fluence mesurée au niveau de l'axe positif est plus significative que celle mesurée en axe négatif.

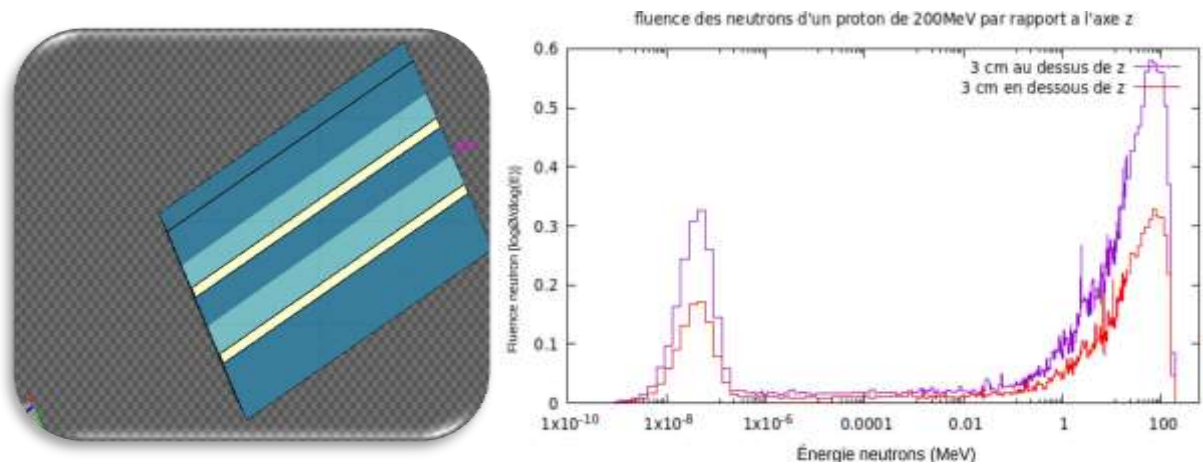


Figure 65 : Position des témoins de mesure et fluence des neutrons de part et d'autre de l'axe Z (3 cm au-dessus et en dessous de l'axe Z).

La figure 66 est la distribution de la fluence des neutrons secondaires émis par un faisceau de proton de 200 MeV. Les secondaires sont mesurées à 8,5 cm au-dessus et en dessous de l'axe de propagation du faisceau de proton. Les fluences mesurées au-dessus de l'axe z (+8,5 cm) sont plus significatives que celle mesurée en dessous de l'axe (-8,5 cm). De ces résultats ressort également que plus les point de détections des secondaires est proche de l'axe Z plus la fluence est importante.

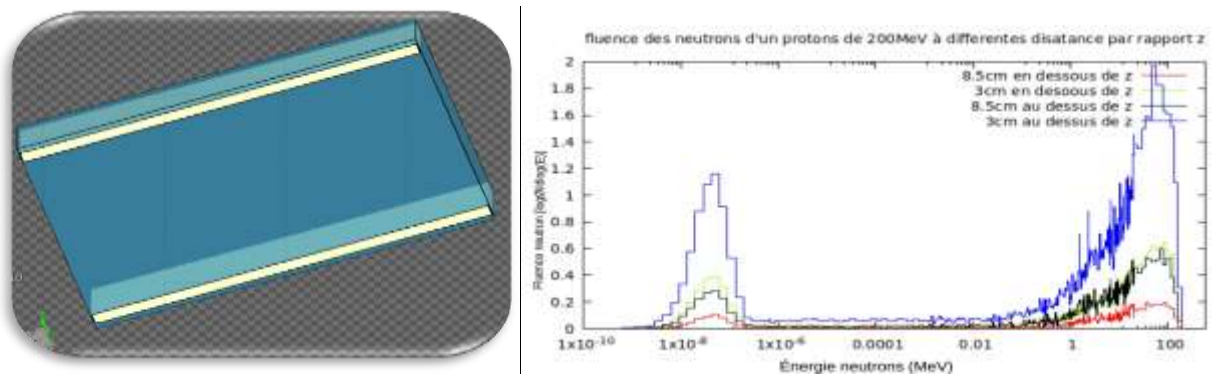


Figure 66 : Position des témoins et fluence des neutrons mesurés de part et d'autre de l'axe Z (8,5 cm au-dessus et en dessous de l'axe Z).

Les courbes de la figure 67 montrent la distribution des neutrons secondaires dans un fantôme d'eau irradié par un faisceau de proton de 200 MeV. Cette fluence a été mesurée avec interférence entre la source de proton et le fantôme d'un morceau de plomb d'environ 1 cm d'épaisseur situé à -4 cm sur l'axe longitudinal Z. la distribution des secondaires avec plomb comparé avec celle du faisceau sans plomb montre une fluence plus importante avec le plomb.

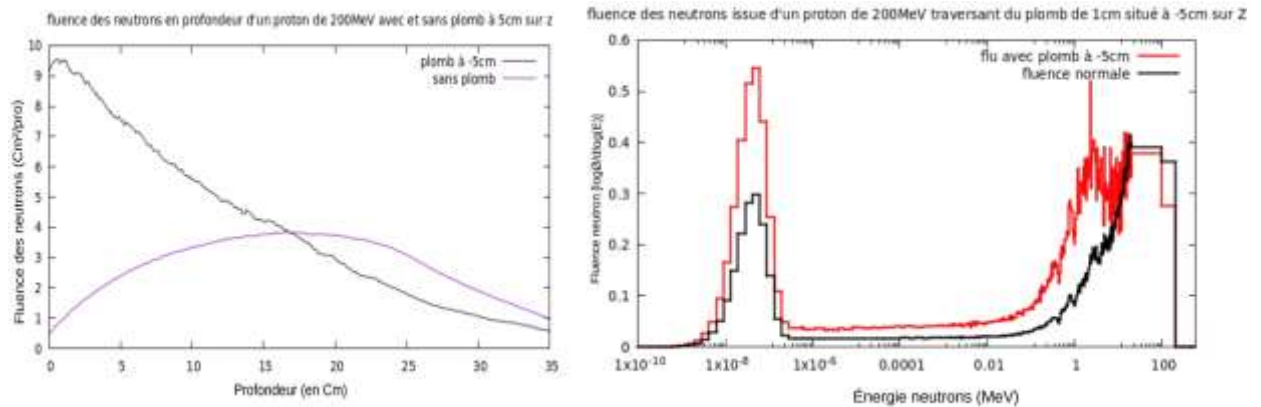
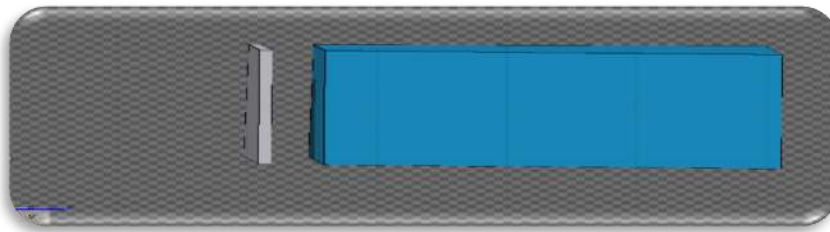


Figure 67: Fluence neutron d'un faisceau de proton de 200 MeV.

Sur la courbe 68 nous avons la fluence d'un faisceau de proton ayant traversé successivement une cible d'argent d'épaisseur 1 cm et de plomb de même épaisseur place respectivement à -6,5 et -5cm sur l'axe de z avant le fantôme d'eau. La fluence des neutrons secondaire augmente avec les nombres de matériels traversé par le faisceau primaire.

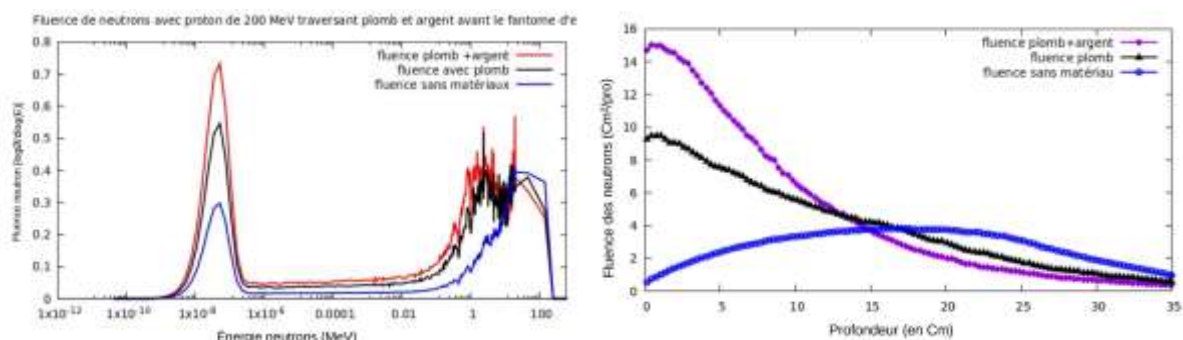
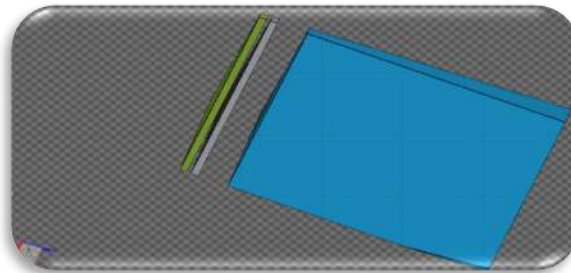


Figure 68 : Position d'un morceau de plomb et d'argent de 1cm d'épaisseur situé à -6,5 et -5cm avant le fantôme d'eau traversé par un faisceau de proton de 200 MeV.

La figure 69 présente la fluence des neutrons à l'entrée du témoin (surface) et à l'intérieur du témoin. La fluence des neutrons secondaires à l'intérieur du témoin est plus représentative qu'à la surface.

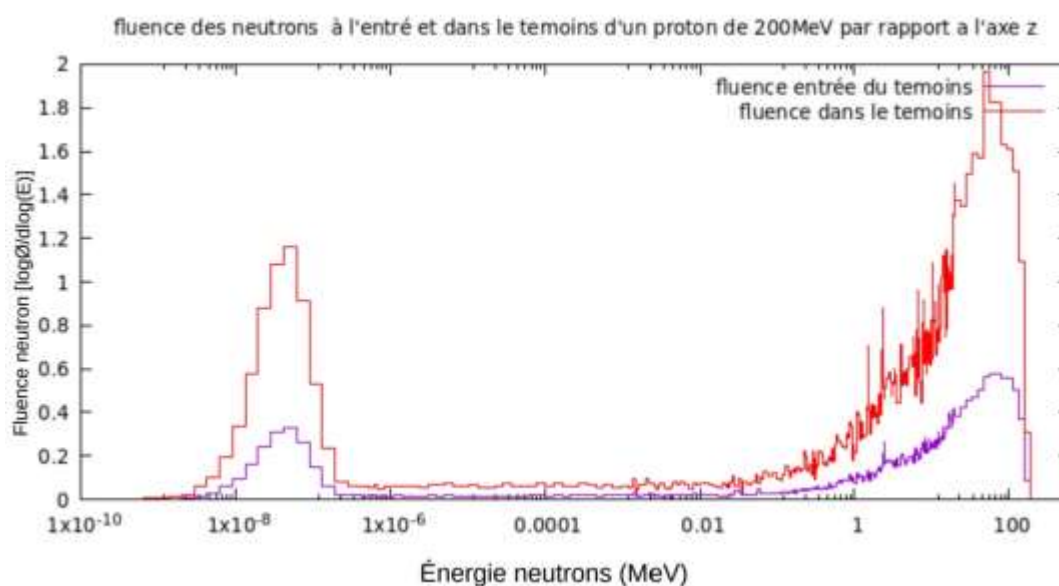


Figure 69 : Fluence des neutrons secondaires de proton de 200 MeV à la surface et à l'intérieur du témoin.

IV. 9. 3-Discussion

La protection des tissus sains prise en compte lors de l'élaboration du plan de traitement concerne plus les organes à risques situés à proximité de la zone d'intérêt. Elle se focalise le plus souvent sur la dose primaire. Cependant les tissus sains situés à distance font l'objet d'une exposition aux doses additionnelles dues aux particules secondaires notamment les neutrons. Les neutrons retiennent particulièrement l'attention en protonthérapie à cause de leur capacité à déposer des doses à distance de leur lieu de production pour cause de leur neutralité de charge et sont l'un des plus grands contributeurs de dose secondaire. Outre la neutralité, les neutrons ont un EBR élevé qui peut facilement induire des tumeurs malignes secondaires [135], [137], [139], [140]. Le code MC Fluka a est un code bien adapté pour cette étude. Il permet de faire évoluer la géométrie de l'étude selon les besoins. Ce code a été largement utilisé dans la caractérisation des secondaires aux côtés de MCNP et le GEANT4 par des scientifiques dans les laboratoires, centres de protonthérapie et l'élaboration des sujets de mémoire de thèse. Schneider et al [6], et Agosteo et al. [112] se sont servi de ce code pour calculer la dose due aux rayonnements secondaires au PSI en suisse, au CAL en France et au NAC en Afrique du Sud. Ce code a été également utilisé par Eidi Helland [115], Janne therese [147] et Ytre-Hauge [116] dans l'élaboration de leur mémoire. Les résultats obtenus en évaluant la fluence des neutrons émis par des faisceaux de proton de différentes intensités présente sur la figure 60 et 61 montrent des différences. De ces résultats l'on constate que, plus grande est l'intensité du faisceau primaire,

plus la production des secondaires est importante. Contrairement au dépôt de dose en profondeur, plus les particules sont pénétrantes moins elles déposent de dose en profondeur, ceci due à la perte d'énergie par les collisions inélastiques électroniques avec les électrons des atomes de la cible. Si on s'en tient à l'origine de la production des secondaires (interaction inélastiques nucléaires), le rapport entre l'intensité et la fluence des neutrons s'expliquerait par le simple fait qu'avec les faisceaux de faible intensité, moins de particules primaires franchissent la barrière coulombienne pour se retrouver dans le noyau. Nos résultats concordent avec ceux trouvés par Janne therese [147]. La mesure de la fluence à hauteur des différents Pics de Bragg confirme mieux cette disposition. Les résultats présentés sur la figure 62 vérifient également le rapport entre l'intensité du faisceau et l'émission des secondaires notamment les neutrons. La fluence mesurée à hauteur du pic du faisceau de proton de 200 MeV est largement supérieur à celui mesuré à hauteur du pic de 150 et 100 MeV. Ces résultats sont dans la même logique que ceux de Janne therese [147], Eidi [115] et Ytre Hauge[116]. Zheng et al,[103] ont également mené des travaux sur les rapports entre la production des neutrons secondaires et l'intensité du faisceau primaire au MD Anderson cancer center (Texas aux USA). Cette étude portait sur la dose de neutrons secondaires des faisceaux primaires de 140 et 250 MeV. Les résultats de leur étude montrent que les faisceaux 140 et 250 MeV entraînent respectivement des niveaux d'équivalent de dose dû aux neutrons secondaires de 3 et 20 mSv/Gy. Ces données expérimentales relevées corroborent avec les résultats de notre simulation Fluka. Nos résultats sont également dans la même logique que Mesoloras et al.[142]. Mesoloras et al ont permis d'établir une relation entre la dose due aux neutrons secondaires et l'énergie du faisceau de protons incident et ainsi qu'une énergie seuil (63 MeV) en deçà de laquelle la production des secondaires est insignifiante. Les résultats d'évaluation de la fluence des secondaires issus de notre simulation révèlent des inégalités de répartition. Les figures 63 et 64 présentent respectivement la fluence des neutrons secondaires émis par un faisceau de proton de 200 MeV à différentes profondeur (3, 18 et 33 cm) dans et hors le fantôme suivant l'axe Z. La fluence mesurée à mi- trajet (18cm) est supérieure à celle de l'entrée et de la sortie et chute complètement hors du champ (figure 64). Cet aspect des neutrons secondaires a été mis en évidence par les études de Hultqvist et Gudowska [128] et de Yannick Broese [148]. La distribution latérale des neutrons par rapport à l'axe Z montre également cette disparité (figure 65 et 66). La fluence évaluée proche de l'axe z est plus importante. Elle chute en s'éloignant de l'axe Z. A même distance de l'axe Z (en dessous ou au-dessus de Z) la répartition des neutrons secondaires est également disproportionnée. La fluence au-dessus de z est supérieure à ceux enregistrés en dessous de z. Des travaux similaires ont été réalisés par de Janne therese [147], Eidi [115] et Ytre Hauge [116]. Les résultats rapportés par ces derniers sont similaires au nôtre. Au regard de ces données l'on affirme avec certitude que la

dose indésirable due aux secondaires reçues par les organes dépend de sa situation par rapport champ traitement.

Sur son parcours, le faisceau de proton peut rencontrer d'autres matériaux. C'est le cas de la technique de mise en forme passive du faisceau avec plusieurs matériau sur la trajectoire du faisceau, on dans le cas de traitement des tumeurs située près d'organe de substitution ou de renforcement telles surfaces articulés substituées par des matériaux en acier inoxydable, des dents plombés ou argenté et bien d'autres. L'impact de ces matériaux sur la production des neutrons secondaires a été simulé et présenté sur les figures 67 et 68. Nos résultats montrent une augmentation des de la fluence des neutrons secondaires dans le fantôme d'eau. Plus le faisceau traversé les matériaux, plus la production des neutrons secondaires est importante. Cette augmentation s'explique par la multiplication des interactions des particules primaires et secondaires issus des premières interactions et des autres matériaux. Cette réalité est plus observable dans la technique de mise en forme de faisceau passive. Dans ce cas, le faisceau traverse plusieurs matériaux de densité et d'épaisseur variables. Plusieurs travaux ont été réalisés sur l'impact de ces matériaux et la production des secondaires. Nos résultats vont dans le même sens que ceux trouvés par Tessa et al. [149], ainsi que les résultats comparatifs Schneider et al. [6] sur la technique de mise en forme active du faisceau de proton et Mesoloras et al. [142]. Les conclusions de ces études montrent que la technique de mise en forme passive produit plus de neutrons secondaires que la technique de diffusion active en raison des matériaux de mise en forme traversée par le faisceau primaire.

Conclusion générale

Le dépôt dose localisé des hadrons dans la matière constitue un avantage de leur utilisation dans le traitement du cancer. Lorsque ces particules chargées, traversent la matière, la majeure partie de leur énergie se dépose en fin de parcours provoquant un pic aigu. Elle génère également de particules secondaires par le biais d'interaction nucléaire qui induisent des doses additionnelles peu utiles. Les techniques d'administration de traitement en hadronthérapie ont évolué en passant du système de diffusion passive en techniques sophistiquées de balayage ponctuel du faisceau. Dans le but de délivrer un traitement de précision et efficace au patient, il est indispensable d'évaluer, calculer et estimer la distribution de doses primaires et secondaires en appliquant un calcul précis du parcours et la distribution de dose dans le patient. Une bonne définition du parcours des primaires et la production des secondaires n'est pas la seule caractéristique qui rend les hadrons bénéfiques pour le traitement du cancer, il faut aussi un bon système de planification qui rend la méthode moins vulnérable aux incertitudes. Les simulations informatiques sont de plus en plus utilisées dans ce contexte. La simulation Monte-Carlo est une méthode optimale

pour estimer le transport et l'interaction de particules dans la matière, et peut donc servir d'outil pour une connaissance détaillée du dépôt de dose dans la matière et chez un patient. Cependant, les simulations de Monte Carlo peuvent prendre du temps et donc ne pas être compatible aux exigences cliniques. Dans la plupart des programmes de planification de dose appliqués dans la routine clinique, des algorithmes peu plus simples que les codes de simulation Monte Carlo sont utilisés pour créer la distribution de dose dans le plan de traitement. Ces algorithmes calculent la distribution de dose basée en partie sur des modèles mathématiques de distribution de dose d'une part et d'autre part basée sur l'entrée des simulations de Monte Carlo. Le but de ce projet a été d'appliquer le logiciel Monte Carlo Fluka à simuler un faisceau de protons, d'ions carbone et d'antineutron ressemblant à un faisceau thérapeutique, et d'étudier les interactions de ce faisceau dans un fantôme d'eau en évaluant la distribution de dose, l'impact d'hétérogénéité sur la distribution et le dépôt de dose ainsi que l'évaluation de dose secondaire dues aux neutrons. Les faisceaux de protons de 100, 150, 200 MeV, d'ions carbone 100, 285, 390 MeV et d'antineutron de 18, 20 et 25 MeV ont été simulés. Les résultats montrent la distribution de dose et la profondeur de pénétration de ces différents faisceaux. Les faisceaux de protons et d'ion carbones présentent presque les mêmes caractéristiques de dépôt de dose. Le parcours de ces faisceaux est caractérisé par une dose d'entrée faible et un parcours fini dans le fantôme qui se matérialise par un pic caractérisant un dépôt de dose localisée. Pour un proton de 100 MeV le parcours dans un fantôme d'eau est estimé à 7,6 cm, de 15,7 et 25,6 cm respectivement pour des faisceaux mono énergétique de proton de 150 et 200 MeV. Un faisceau d'ion carbone de même intensité que les protons pénètrent moins. Dans un fantôme d'eau, un faisceau de carbone de 100 MeV a une profondeur de pénétration de 2,6 cm, de 15,7 cm et 25,6 cm pour les intensités de 285 et 390 MeV. Contrairement aux protons et aux ions carbones, les antineutrons n'ont pas un parcours fini dans la matière ils ont un dépôt de dose similaire à celui des photons, électrons et neutrons. Ils sont caractérisés par un dépôt de dose élevé à l'entrée suivi d'une décroissance exponentielle. Cependant, l'introduction de matériaux tels que l'os, l'air, la vessie vide et pleine et l'aluminium, acier inoxydable et le plomb dans la géométrie, entraîne une modification de dépôt et de distribution de dose dans le fantôme d'eau pour certaines et non pour d'autres. Les matériaux tels que l'os l'air, l'acier inoxydable et plomb ont impactés le profil de dépôt de dose en donnant naissance à un second pic qui se situe soit en avant ou en arrière du pic initial. Contrairement à ces matériaux la vessie quel que soit sa présentation physiologique (contenance normale, vide ou pleine d'urine) n'impacte pas les parcours des faisceaux. Parmi ces modalités d'hadronthérapie, la protonthérapie est la technique la plus répandue. Ainsi dit plus de patient passent par cette modalité thérapeutique et doivent bénéficier des mesures de protection maximale. En protonthérapie la dose indésirable reçue par le patient provient des secondaires notamment des

neutrons. Les résultats de cette étude montrent une inégalité dans la répartition des neutrons secondaires. La dose des secondaires reçus par un tissu ou organe dépend de la situation par rapport à la cible de traitement et d'autres facteurs tels l'énergie du faisceau primaire, les matériaux traversés (quantité et densité). Ceci confirme donc que la technique de mise en forme passive du faisceau engendre plus de neutrons secondaires que la technique active.

Les résultats de cette étude ont clairement exposé les avantages de l'usage des particules chargées dans la prise en compte des affections cancéreuses et relevé l'impact que peut avoir l'hétérogénéité de l'anatomie humaine sur le dépôt de dose en fin d'éviter une surexposition des tissus sains et une sous exposition de la zone tumorale tout en veillant sur les doses additionnelles dues aux secondaires notamment aux neutrons déposés dans les tissus sains.

Références

- [1] « WH Bragg MA et R. Kleeman B.Sc. (1905) XXXIX. Sur les particules α de radium et leur perte de portée lors du passage à t ».
- [2] R. R. Wilson, « Radiological use of fast protons », *Radiology*, vol. 47, n° 5, p. 487-491, 1946.
- [3] E. Fokas, G. Kraft, H. An, et R. Engenhart-Cabillic, « Ion beam radiobiology and cancer: Time to update ourselves », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, vol. 1796, n° 2, p. 216-229, déc. 2009, doi: 10.1016/j.bbcan.2009.07.005.
- [5] M. Hultqvist et I. Gudowska, « Secondary doses delivered to an anthropomorphic male phantom under prostate irradiation with proton and carbon ion beams », *Radiation Measurements*, vol. 45, n° 10, p. 1410-1413, déc. 2010, doi: 10.1016/j.radmeas.2010.05.020.
- [6] U. Schneider, S. Agosteo, E. Pedroni, et J. Besserer, « Secondary neutron dose during proton therapy using spot scanning », *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, vol. 53, n° 1, p. 244-251, mai 2002, doi: 10.1016/S0360-3016(01)02826-7.
- [7] X. G. Xu, B. Bednarz, et H. Paganetti, « A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction », *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, n° 13, p. R193-R241, juin 2008, doi: 10.1088/0031-9155/53/13/R01.
- [11] J. Dudouet, « Etude de la fragmentation du ^{12}C sur cible mince à 95 MeV/A pour la hadronthérapie », phd thesis, Université de Caen, 2014.
- [12] F. Gnangnon *et al.*, « Âge du diagnostic des cancers du sein en République du Bénin (Afrique de l'Ouest) : pouvons-nous encore appliquer les standards occidentaux en matière de dépistage ? », *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, vol. 68, p. S101, sept. 2020, doi: 10.1016/j.respe.2020.03.027.
- [13] M. Toure, E. Nguessan, A. T. Bambara, Y. K. K. Kouassi, J. M. L. Dia, et I. Adoubi, « Facteurs liés au diagnostic tardif des cancers du sein en Afrique-sub-saharienne : cas de la Côte d'Ivoire », *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 41, n° 12, p. 696-700, déc. 2013, doi: 10.1016/j.gyobfe.2013.08.019.
- [14] J. Thomassin-Piana, M. Paciencia-Gros, E. Charafe-Jauffret, et A. Jalaguier-Coudray, « Corrélation imagerie-anatomopathologie en biopsie mammaire : utilité de la classification européenne illustrée en cas cliniques », *Imagerie de la Femme*, vol. 25, n° 1, p. 22-31, mars 2015, doi: 10.1016/j.femme.2014.12.002.
- [15] S. Couraud *et al.*, « Recommandations de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société de pneumologie de langue française, et de la Société d'imagerie

thoracique sur le dépistage du cancer bronchopulmonaire par tomodensitométrie à faible dose d'irradiation », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 38, n° 3, p. 310-325, mars 2021, doi: 10.1016/j.rmr.2021.02.003.

[16] C. Coussoou, V. Laigle-Quérat, D. Loussouarn, E. Vaucel, et E. Frampas, « Performances de l'IRM dans le bilan d'extension locale préopératoire des cancers de l'endomètre : l'expérience nantaise », *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, vol. 48, n° 4, p. 374-383, avr. 2020, doi: 10.1016/j.gofs.2020.02.001.

[17] O. Diop *et al.*, « Apport de la scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension et la prise en charge du cancer du sein : étude préliminaire à propos de 27 cas colligés au service de médecine nucléaire de l'hôpital général de Grand Yoff », *Médecine Nucléaire*, vol. 37, n° 5, p. 178, mai 2013, doi: 10.1016/j.mednuc.2013.03.162.

[18] B. Erra et B. Pradere, « Place de la médecine nucléaire au sein de la prise en charge du cancer de la prostate », *Progrès en Urologie*, vol. 29, p. S2-S7, juin 2019, doi: 10.1016/S1166-7087(19)30165-4.

[19] C. Goudemant, V. Durieux, B. Grigoriu, et T. Berghmans, « Dépistage du cancer bronchique par tomodensitométrie à faible dose : une revue systématique des essais contrôlés randomisés », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 38, n° 5, p. 489-505, mai 2021, doi: 10.1016/j.rmr.2021.04.007.

[20] « Médecine nucléaire et tomographie par émission de positons », in *Pathologies Musculosquelettiques Douloureuses*, Elsevier, 2012, p. 11-13. doi: 10.1016/B978-2-294-71429-0.00004-2.

[21] A. S. Sow *et al.*, « Apport de la TDM dans le diagnostic et le suivi du retinoblastome au Sénégal », *Journal Français d'Ophtalmologie*, vol. 42, n° 10, p. 1085-1089, déc. 2019, doi: 10.1016/j.jfo.2019.06.003.

[22] B. Aubert, « Les scanners: de la première à la dernière génération », *RBM-News*, vol. 21, n° 7, p. 118-121, oct. 1999, doi: 10.1016/S0222-0776(00)88245-0.

[23] B. Aubert, « Les scanners: de la première à la dernière génération », *RBM-News*, vol. 21, n° 7, p. 118-121, oct. 1999, doi: 10.1016/S0222-0776(00)88245-0.

[27] K. Adambounou *et al.*, « Connaissances et perception de la médecine nucléaire par les médecins togolais », *Médecine Nucléaire*, vol. 39, p. e15-e20, mars 2015, doi: 10.1016/j.mednuc.2014.10.003.

[28] H. Carpenet, A. E. Badaoui, et I. Quelven, « Diagnostic et thérapie des pathologies thyroïdiennes en médecine nucléaire », *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, vol. 5, n° 19, p. 30-36, août 2009, doi: 10.1016/S1769-7344(09)70016-2.

[29] I. Buvat, « Imagerie en Médecine Nucléaire », p. 79.

- [32] « Item 5 : Imagerie par tomographie d'émission de positons (TEP) des tumeurs endocrines », p. 7.
- [33] D. Vodovar, J. Aboab, S. Silva, N. Tournier, et pour la Commission de recherche translationnelle de la SRLF, « Comprendre la tomographie par émission de positons (TEP) — une modalité d'imagerie pour la réanimation ? », *Méd. Intensive Réa.*, vol. 28, n° 4, p. 347-352, juill. 2019, doi: 10.3166/rea-2019-0092.
- [36] N. Zongo *et al.*, « Place de la chirurgie dans la prise en charge des cancers du sein chez la femme au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouedraogo: à propos de 81 cas », *Pan Afr Med J*, vol. 22, p. 117, oct. 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.22.117.6929.
- [39] J.-S. Frénel et M. Campone, « Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : état des lieux en 2010 », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 39, n° 8, Supplement, p. F79-F84, déc. 2010, doi: 10.1016/j.jgyn.2010.10.005.
- [40] D. Marie, L. Dany, P. Cannone, E. Dudoit, et F. Duffaud, « Représentations sociales du cancer et de la chimiothérapie : enjeux pour la définition de la situation thérapeutique », *Bulletin du Cancer*, vol. 97, n° 5, p. 577-587, mai 2010, doi: 10.1684/bdc.2010.1036.
- [41] © Comprendre la chimiothérapie, collection Guides patients Cancer info, INCa, octobre 2008.
- [42] « Henriquet - Etude de l'émission de particules chargées secondaires.//inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/51/010/51010090.pdf
- [43] S. Jacob, K. Wong, G. P. Delaney, P. Adams, et M. B. Barton, « Estimation of an Optimal Utilisation Rate for Palliative Radiotherapy in Newly Diagnosed Cancer Patients », *Clinical Oncology*, vol. 22, n° 1, p. 56-64, févr. 2010, doi: 10.1016/j.clon.2009.11.003.
- [44] J. M. Hannoun-Lévi *et al.*, « Curiethérapie en France en 2020 : synthèse et perspectives du Groupe curiethérapie de la Société française de radiothérapie oncologique », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 24, n° 8, p. 876-881, déc. 2020, doi: 10.1016/j.canrad.2020.03.010.
- [45] C. Chargari, P. Maingon, F. Mornex, et C. Haie-Méder, « La curiethérapie : la plus ancienne des techniques modernes d'irradiation », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 22, n° 4, p. 303-304, juin 2018, doi: 10.1016/j.canrad.2017.12.004.
- [46] S. Espenel *et al.*, « Curiethérapie : quand les indications dépassent l'offre de soins », *Bulletin du Cancer*, vol. 106, n° 6, p. 584-589, juin 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.03.017.
- [47] M. Lapeyre, B. Coche-Dequéant, J.-F. Moreira, J. Le Bourhis, et D. Peiffert, « Curiethérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 17, n° 2, p. 130-135, avr. 2013, doi: 10.1016/j.canrad.2013.01.007.

- [48] D. Peiffert et J.-M. Hannoun-Lévi, « Évolution de la curiethérapie en France et perspectives », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 17, n° 2, p. 76-80, avr. 2013, doi: 10.1016/j.canrad.2013.03.002.
- [49] H. D. Kogelnik, « Inauguration of radiotherapy as a new scientific speciality by Leopold Freund 100 years ago », *Radiotherapy and Oncology*, vol. 42, n° 3, p. 203-211, mars 1997, doi: 10.1016/S0167-8140(96)01887-7.
- [50] N. Zahra, « Mesure de la dose physique par lms radiochromiques et simulation Monte Carlo pour l'hadronthérapie », phdthesis, Université Claude Bernard - Lyon I, 2010
- [51] Z. Francis, « Simulations Monte-Carlo et étude microdosimétrique pour des irradiations cellulaires à faibles doses en neutrons de 14 MeV », p. 254.
- [52] Ziad Francis. Simulations Monte-Carlo et étude microdosimétrique pour des irradiations cellulaires à faibles doses en neutrons de 14 MeV. Chimie-Physique [physics.chem-ph]. Université Blaise Pascal Clermont-Ferrand II, 2007. Français. <NNT : 2007CLF21779>. <tel-00718322> disponible sur <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00718322>
- [53] Benlakhdar fatiha. Etude de l'effet des nanomatériaux sur l'absorption des rayonnements dans un tissu biologique, Laboratoire d'Analyse et d'Application des rayonnements (LAAR)Phd thesis , 2019.
- [55] Maher Cheikh-Mhamed, Production de noyaux exotiques par photofission, Le projet ALTO : Premiers Résultats. Physique Nucléaire Théorique [nucl-th]. Université d'Evry-Val d'Essonne, 2006. Français. NNT sur <https://theses.hal.science/tel-00137745> Submitted on 21 Mars 2007.
- [56] « Chu et al. - 1993 - Instrumentation for treatment of cancer using prot.pdf ».
- [57] « Miles-Board - Improving Hadron Therapy Design of the Beam Trans.pdf ».
- [58] B. P. Fahimian *et al.*, « Antiproton radiotherapy: peripheral dose from secondary neutrons », *Hyperfine Interact*, vol. 194, n° 1-3, p. 313-318, nov. 2009, doi: 10.1007/s10751-009-0086-6.
- [59] S. Michael Handley et S. Ahmad, « An antiproton simulation study using MCNPX for radiation therapy », *Journal of X-Ray Science and Technology*, vol. 19, n° 3, p. 345-353, 2011, doi: 10.3233/XST-2011-0298.
- [60] R. M. R. Hassen-Khodja, J.-M. Lance, Québec (Province), et Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des tumeurs malignes des glandes salivaires: note technique. Montréal: Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, 2003.

- [61] R. Sabattier, P. Pihet, J.-C. Bajard, M. Noale, H.-G. Menzel, et N. Breteau, « Radioprotection à l'Unité de neutronthérapie d'Orléans », *Radioprotection*, vol. 24, n° 2, p. 123-132, avr. 1989, doi: 10.1051/radiopro/19892402123.
- [62] « PTCOG - Installations en fonctionnement ». <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation> (consulté le 25 avril 2021).
- [64] W. H. B. M.A et R. K. B.Sc, « XXXIX. On the α particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules », *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, vol. 10, n° 57, p. 318-340, sept. 1905, doi: 10.1080/14786440509463378.
- [65] H. Suit *et al.*, « Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients », *Radiotherapy and Oncology*, vol. 95, n° 1, p. 3-22, avr. 2010, doi: 10.1016/j.radonc.2010.01.015.
- [66] A. M. Koehler, R. J. Schneider, et J. M. Sisterson, « Flattening of proton dose distributions for large-field radiotherapy », *Medical Physics*, vol. 4, n° 4, p. 297-301, juill. 1977, doi: 10.1118/1.594317.
- [67] E. Grusell, A. Montelius, A. Brahme, G. Rikner, et K. Russell, « A general solution to charged particle beam flattening using an optimized dual-scattering-foil technique, with application to proton therapy beams », *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, n° 12, p. 2201, déc. 1994, doi: 10.1088/0031-9155/39/12/005.
- [68] Amin, Tanjilul (2019) Improving Hadron Therapy: Design of the Beam Transport System for a Biomedical Research Facility and PET Isotope Production. Doctoral thesis, University of Huddersfield, disponible sur: <http://eprints.hud.ac.uk/id/eprint/34882/>
- [69] K. Kawachi, T. Kanai, H. Matsuzawa, et T. Inada, « Three dimensional spot beam scanning method for proton conformation radiation therapy », *Acta Radiol Suppl*, vol. 364, p. 81-88, janv. 1983.
- [70] E. Pedroni *et al.*, « The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization », *Med. Phys.*, vol. 22, n° 1, p. 37-53, janv. 1995, doi: 10.1118/1.597522.
- [71] A. Kacperek, « Clinical Proton Dosimetry Part I: Beam Production, Beam Delivery and Measurement of Absorbed Dose (ICRU Report 59) », *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, n° 10, p. 3123-3124, sept. 2000, doi: 10.1088/0031-9155/45/10/000.
- [72] R. Sayah, « Evaluations des doses dues aux neutrons secondaires reçues par des patients de différents âges traités par protonthérapie pour des tumeurs intracrâniennes », p. 289.
- [73] G. Kraft, « Tumor therapy with heavy charged particles », *Progress in Particle and Nuclear Physics*, vol. 45, p. S473-S544, 2000, doi: 10.1016/S0146-6410(00)00112-5.

- [74] C. A. Tobias, H. O. Anger, et J. H. Lawrence, « RADIOLOGICAL USE OF HIGH ENERGY DEUTERONS AND ALPHA PARTICLES », *Am. J. Roentgenol. Radium Therapy Nucl. Med.*, vol. Vol: 67, janv. 1952, Consulté le: 21 avril 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.osti.gov/biblio/4389901>
- [75] U. Amaldi et G. Kraft, « Radiotherapy with beams of carbon ions », *Rep. Prog. Phys.*, vol. 68, n° 8, p. 1861-1882, août 2005, doi: 10.1088/0034-4885/68/8/R04.
- [76] M. Ramona *et al.*, « Epidemiological aspects of hadron therapy: A prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO) », *Radiotherapy and Oncology*, vol. 73, p. S24-S28, déc. 2004, doi: 10.1016/S0167-8140(04)80008-2.
- [77] U. Amaldi et G. Kraft, « Radiotherapy with beams of carbon ions », *Rep. Prog. Phys.*, vol. 68, n° 8, p. 1861-1882, août 2005, doi: 10.1088/0034-4885/68/8/R04.
- [78] M. Ramona *et al.*, « Epidemiological aspects of hadron therapy: A prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO) », *Radiotherapy and Oncology*, vol. 73, p. S24-S28, déc. 2004, doi: 10.1016/S0167-8140(04)80008-2.
- [79] D. Dinesh Mayani, « Proton therapy for cancer treatment », *J Oncol Pharm Pract*, vol. 17, n° 3, p. 186-190, sept. 2011, doi: 10.1177/1078155210375858.
- [80] G. Noël, L. Feuvret, R. Ferrand, et J.-J. Mazeron, « Le traitement par neutrons : hadronthérapie partie II : bases physiques et expérience clinique », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 7, n° 5, p. 340-352, oct. 2003, doi: 10.1016/S1278-3218(03)00113-6.
- [81] « Efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des tumeurs malignes des glandes salivaires », p. 41.
- [82] J. E. Munzenrider et N. J. Liebsch, « Proton therapy for tumors of the skull base », *Strahlenther Onkol*, vol. 175, n° S2, p. 57-63, juin 1999, doi: 10.1007/BF03038890.
- [83] M. Austin-Seymour *et al.*, « Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull », *Journal of Neurosurgery*, vol. 70, n° 1, p. 13-17, janv. 1989, doi: 10.3171/jns.1989.70.1.0013.
- [84] J. L. Habrand *et al.*, « Clinical applications of proton therapy: Experiences and ongoing studies », *Radiat Environ Biophys*, vol. 34, n° 1, p. 41-44, mars 1995, doi: 10.1007/BF01210544.
- [85] N. N. Mombo, J. Boulanger, A. Framarin, et Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec), *Mise à jour des indications de la protonthérapie en oncologie*. Québec, Qc: INESSS, 2017.
- [86] P. Pommier, Y. Hu, M.-H. Baron, O. Chapet, et J. Balosso, « L'hadronthérapie: les ions carbone », *Bulletin du Cancer*, vol. 97, n° 7, p. 819-829, juill. 2010, doi: 10.1684/bdc.2010.1151.

- [88] J.-L. Ley, « Mise en oeuvre d'un démonstrateur de caméra Compton pour l'imagerie en médecine nucléaire et pour le contrôle en temps réel de l'hadronthérapie à l'aide des rayonnements gamma prompts », Theses, Université Claude Bernard - Lyon I, 2015.
- [89] V. Reithinger, « Assurance qualité des traitements par hadronthérapie carbone par imagerie de particules promptes chargées », phdthesis, Université Claude Bernard - Lyon I, 2015
- [90] « Beddok Arnaud. Efficacité et tolérance d'une association de photons et protons dans le cancer du nasopharynx localement avance, université de Picardie jules verne faculté de médecine d'Amiens, Phd thesis, N° : 2018 – 77 ; 2018.
- [91] Assurance qualité en radiothérapie, Guide rédigé à la suite d'un atelier réuni de Schloss Reisensburg, République fédérale d'Allemagne, 3-7 décembre198, et organisé conjointement par I 'Institut d'hygiène radiologique, Bureau fédéral de la Santé ,Neuherberg République fédérale d'Allemagne et I 'Organisation mondiale de la Santé Genève, Suisse
- [92] A. Lisbona, P. François, et M. Tomsej, « Assurance de la qualité en radiothérapie », *Bulletin du Cancer*, vol. 97, n° 7, p. 867-872, juill. 2010, doi: 10.1684/bdc.2010.1145.
- [93] J. C. Rosenwald, « Sécurité en radiothérapie : le contrôle des logiciels et des systèmes informatiques », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 6, p. 180-189, nov. 2002, doi: 10.1016/S1278-3218(02)00234-2.
- [94] Vincent Marchesi, Assurance de qualité en radiothérapie Aspects réglementaires et implications pratiques ; Cours nationaux de radiothérapie Cours de DES d'Oncologie-Radiothérapie Société Française des jeunes Radiothérapeutes Oncologues Lille, 5 au 7 mars 2015, institut de cancérologie de Lorraine
- [95] Charlotte Courtois. Contrôle faisceau et dosimétrie en protonthérapie. Physique Nucléaire Théorique [nucl-th]. Université de Caen, 2011.
- [97] G.-L. L. Buffon, Supplément...(Théorie de la terre ; introduction à l'histoire des minéraux ; histoire naturelle de l'homme et des animaux quadrupèdes ; époques de la nature ; par Buffon). Impr. royale, 1777.
- [98] L. R. Groves et N. I. C. B. Told, « The Story of the Manhattan Project », New Harper Brothers, 1962.
- [99] R. Sayah, « Evaluations des doses dues aux neutrons secondaires reçues par des patients de différents âges traités par protonthérapie pour des tumeurs intracrâniennes », p. 289.
- [100] M. R. James, G. W. McKinney, J. S. Hendricks, et M. Moyers, « Recent enhancements in MCNPX: Heavy-ion transport and the LAQGSM physics model », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 562, n° 2, p. 819-822, juin 2006, doi: 10.1016/j.nima.2006.02.063.

- [101] F. L. Foulher, « Simulations Monte Carlo et mesures de l'émission de gamma prompts appliquées au contrôle en ligne en hadronthérapie », p. 153.
- [102] J. C. Polf et W. D. Newhauser, « Calculations of neutron dose equivalent exposures from range-modulated proton therapy beams », *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, n° 16, p. 3859, août 2005, doi: 10.1088/0031-9155/50/16/014.
- [103] Y. Zheng, W. Newhauser, J. Fontenot, P. Taddei, et R. Mohan, « Monte Carlo study of neutron dose equivalent during passive scattering proton therapy », *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, n° 15, p. 4481, juin 2007, doi: 10.1088/0031-9155/52/15/008.
- [104] Y. Zheng, J. Fontenot, P. Taddei, D. Mirkovic, et W. Newhauser, « Monte Carlo simulations of neutron spectral fluence, radiation weighting factor and ambient dose equivalent for a passively scattered proton therapy unit », *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, n° 1, p. 187, déc. 2007, doi: 10.1088/0031-9155/53/1/013.
- [105] J. Fontenot, P. Taddei, Y. Zheng, D. Mirkovic, T. Jordan, et W. Newhauser, « Equivalent dose and effective dose from stray radiation during passively scattered proton radiotherapy for prostate cancer », *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, n° 6, p. 1677, févr. 2008, doi: 10.1088/0031-9155/53/6/012.
- [106] Brown, J. M. C., & Dimmock, M. R. (2021). An electromagnetic physics constructor for low energy polarised X-/gamma ray transport in Geant4. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Material and Atoms*, 502, 176-182. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2021.06.009>
- [107] J. Allison *et al.*, « Geant4 developments and applications », *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 53, n° 1, p. 270-278, févr. 2006, doi: 10.1109/TNS.2006.869826.
- [108] « GATE (geant4 application for tomographic emission): a PET/SPECT general-purpose simulation platform », *Nuclear Physics B - Proceedings Supplements*, vol. 125, p. 75-79, sept. 2003, doi: 10.1016/S0920-5632(03)90969-8.
- [109] H. Jiang, B. Wang, X. G. Xu, H. D. Suit, et H. Paganetti, « Simulation of organ-specific patient effective dose due to secondary neutrons in proton radiation treatment », *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, n° 18, p. 4337, sept. 2005, doi: 10.1088/0031-9155/50/18/007.
- [110] Irena Gudowska *et al.* 2004 *Phys. Med. Biol.* 49 1933 ; DOI 10.1088/0031-9155/49/10/008
- [111] G. Battistoni *et al.*, « Overview of the FLUKA code », *Annals of Nuclear Energy*, vol. 82, p. 10-18, août 2015, doi: 10.1016/j.anucene.2014.11.007.
- [112] S. Agosteo, C. Birattari, M. Caravaggio, M. Silari, et G. Tosi, « Secondary neutron and photon dose in proton therapy », *Radiotherapy and Oncology*, vol. 48, n° 3, p. 293-305, sept. 1998, doi: 10.1016/S0167-8140(98)00049-8.

- [113] X. Yan, U. Titt, A. M. Koehler, et W. D. Newhauser, « Measurement of neutron dose equivalent to proton therapy patients outside of the proton radiation field », *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 476, n° 1-2, p. 429-434, janv. 2002, doi: 10.1016/S0168-9002(01)01483-8.
- [114] F. Martinetti, « estimation des doses dues aux neutrons secondaires reçues par les patients en protonthérapie : cas des traitements ophtalmologiques », p. 248.
- [115] Eidi-Helland. Monte Carlo simulations of neutron based in-vivo range verification in proton therapy – characteristics of proton-induced secondary particles, Master thesis in medical physics and technology Department of Physics and Technology University of Bergen, 2019.
- [116] Kristian Smeland Ytre-Hauge, Measurements and Monte Carlo Simulations of Neutron Doses from Radiation Therapy with Photons, Protons and Carbon Ions, Dissertation for the degree philosophiae doctor (PhD) at the University of Bergen ; 2013.
- [117] D. Schardt, T. Elsässer, et D. Schulz-Ertner, « Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits », *Rev. Mod. Phys.*, vol. 82, n° 1, p. 383-425, févr. 2010, doi: 10.1103/RevModPhys.82.383.
- [118] D. Schardt, P. Steidl, M. Krämer, U. Weber, K. Parodi, et S. Brons, « Precision Bragg curve measurements for light-ion beams in water. GSI Scientific Report 2007: 373. Woody C (2004). Conceptual design of a proton computed tomography system for applications in proton radiation therapy », *IEEE Trans Nucl Sci*, vol. 51, p. 866-872, 2008.
- [119] U. Amaldi et G. Kraft, « Radiotherapy with beams of carbon ions », *Rep. Prog. Phys.*, vol. 68, n° 8, p. 1861-1882, août 2005, doi: 10.1088/0034-4885/68/8/R04.
- [120] Kine Johnsen, Simulations of a Therapeutic Proton Beam with FLUKA Monte Carlo Code and Varian Eclipse Proton Planning Software, Master Degree Thesis in Nuclear Physics Department of Physics and Technology University of Bergen, 2013.
- [121] Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), Efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des tumeurs malignes des glandes salivaires. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Cancer/2003_04_fr.pdf
- [122] N. Bassler, I. Kantemiris, P. Karaikos, J. Engelke, M. H. Holzscheiter, et J. B. Petersen, « Comparison of optimized single and multifield irradiation plans of antiproton, proton and carbon ion beams », *Radiotherapy and Oncology*, vol. 95, n° 1, p. 87-93, avr. 2010, doi: 10.1016/j.radonc.2010.02.026.
- [123] « Martinetti - estimation des doses dues aux neutrons secondaires.pdf ». Consulté le: 17 avril 2021.

- [124] R. Oozeer *et al.*, « A model for the lateral penumbra in water of a 200-MeV proton beam devoted to clinical applications », *Medical Physics*, vol. 24, n° 10, p. 1599-1604, 1997, doi: 10.1118/1.597967.
- [125] M. Goitein, « A technique for calculating the influence of thin inhomogeneities on charged particle beams », *Medical Physics*, vol. 5, n° 4, p. 258-264, 1978, doi: 10.1118/1.594507.
- [126] E. Batin, « Influence of the chemical composition of human tissues on dose distributions in hadron-therapy; Influence de la composition chimique des tissus humains sur les depots de dose en hadrontherapie », juin 2008, Consulté le: 7 juillet 2023.
- [127] H. Paganetti, « Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles », *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, n° 5, p. 747-764, mars 2002, doi: 10.1088/0031-9155/47/5/305.
- [128] M. Hultqvist et I. Gudowska, « Secondary doses delivered to an anthropomorphic male phantom under prostate irradiation with proton and carbon ion beams », *Radiation Measurements*, vol. 45, n° 10, p. 1410-1413, déc. 2010, doi: 10.1016/j.radmeas.2010.05.020.
- [129] C. Zacharatou Jarlskog et H. Paganetti, « Risk of Developing Second Cancer From Neutron Dose in Proton Therapy as Function of Field Characteristics, Organ, and Patient Age », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 72, n° 1, p. 228-235, sept. 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.069.
- [130] H. Cember et T. E. Johnson, *Introduction to Health Physics*. NNRA Library, 2009.
- [131] G. F. Knoll, *Radiation Detection and Measurement*. 2010.
- [132] Podgoršak, E.B. (2016). Interactions of Neutrons with Matter. In: Radiation Physics for Medical Physicists. Graduate Texts in Physics. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25382-4_9.
- [133] Rima Sayah. Evaluations des doses dues aux neutrons secondaires reçues par des patients de différents âges traités par protonthérapie pour des tumeurs intracrâniennes. Autre [cond-mat.other]. Université Paris Sud - Paris XI, 2012.
- [134] Anthony Bonfrate. Développement d'un modèle analytique dédié au calcul des doses secondaires neutroniques aux organes sains des patients en protonthérapie. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris-Saclay, 2016.
- [135] « Risk of Developing Second Cancer From Neutron Dose in Proton Therapy as Function of Field Characteristics, Organ, and Patient Age », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 72, n° 1, p. 228-235, sept. 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.069.

- [136] B. S. Athar et H. Paganetti, « Neutron equivalent doses and associated lifetime cancer incidence risks for head & neck and spinal proton therapy », *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, n° 16, p. 4907-4926, août 2009, doi: 10.1088/0031-9155/54/16/005.
- [137] R. Miralbell, A. Lomax, L. Cella, et U. Schneider, « Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 54, n° 3, p. 824-829, nov. 2002, doi: 10.1016/S0360-3016(02)02982-6.
- [138] B. Gottschalk, « Neutron dose in scattered and scanned proton beams: In regard to Eric J. Hall (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1–7) », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 66, n° 5, p. 1594, déc. 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.014.
- [139] H. Paganetti, B. S. Athar, M. Moteabbed, J. A Adams, U. Schneider, et T. I. Yock, « Assessment of radiation-induced second cancer risks in proton therapy and IMRT for organs inside the primary radiation field », *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, n° 19, p. 6047-6061, oct. 2012, doi: 10.1088/0031-9155/57/19/6047.
- [140] E. J. Hall, « Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 65, n° 1, p. 1-7, mai 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.027.
- [141] C. L. Tessa *et al.*, « Characterization of the secondary neutron field produced during treatment of an anthropomorphic phantom with x-rays, protons and carbon ions », *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, n° 8, p. 2111-2125, avr. 2014, doi: 10.1088/0031-9155/59/8/2111.
- [142] G. Mesoloras, G. A. Sandison, R. D. Stewart, J. B. Farr, et W. C. Hsi, « Neutron scattered dose equivalent to a fetus from proton radiotherapy of the mother », *Medical Physics*, vol. 33, n° 7Part1, p. 2479-2490, 2006, doi: 10.1118/1.2207147.
- [143] D. Shin *et al.*, « Secondary Neutron Doses for Several Beam Configurations for Proton Therapy », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 74, n° 1, p. 260-265, mai 2009, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.090.
- [144] D. Hecksel, V. Anferov, M. Fitzek, et K. Shahnazi, « Influence of beam efficiency through the patient-specific collimator on secondary neutron dose equivalent in double scattering and uniform scanning modes of proton therapy: Secondary neutron dose from patient collimator », *Med. Phys.*, vol. 37, n° 6Part1, p. 2910-2917, mai 2010, doi: 10.1118/1.3431575.
- [145] M. F. Moyers, E. R. Benton, A. Ghebremedhin, et G. Coutrakon, « Leakage and scatter radiation from a double scattering based proton beamline », *Medical Physics*, vol. 35, n° 1, p. 128-144, janv. 2008, doi: 10.1118/1.2805086.
- [146] « Sayah - Evaluations des doses dues aux neutrons secondaire.pdf ».

- [147] Janne Therese Syltøy, Monte Carlo simulations of neutron based in-vivo range verification in proton therapy – optimization of detector dimensions and positioning, Master thesis in medical physics and technology Department of Physics and Technology University of Bergen, 2019.
- [148] Yannick Alexander Broese van Groenou, Monte Carlo simulations of neutrons doses from pencil beam scanning proton therapy, Master-thesis in medical physics and technology, University of Bergen, 2019.
- [149] C. L. Tessa *et al.*, « Characterization of the secondary neutron field produced during treatment of an anthropomorphic phantom with x-rays, protons and carbon ions », *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, n° 8, p. 2111-2125, avr. 2014, doi: 10.1088/0031-9155/59/8/2111.
- [150] Etienne Testa. Contribution au contrôle de l'hadronthérapie et à la modélisation de la dose biologique. Instrumentations et Détecteurs [physics.ins-det]. Université Claude Bernard Lyon 1, 2014.
- [151] Mauro Testa. Charged particle therapy, ion range verification, prompt radiation. Other [cond-mat.other]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. English. (NNT : 2010LYO10189). (tel-00566188)
- [152] Xavier Lojacono. Image reconstruction for Compton camera with application to hadrontherapy. Imaging. INSA de Lyon, 2013.
- [153] M.-C. Ricol. Contribution à l'étude des processus nucléaires intervenant en hadronthérapie et de leur impact sur la délocalisation du dépôt de dose. Physique Nucléaire Théorique [nucl-th]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2008.
- [154] Clovis Divay. étude de la fragmentation du ^{12}C pour la hadronthérapie. Physique [physics]. Normandie Université, 2017
- [4] Patientstatistics-. <https://www.ptcog.ch/images/patientstatistics/Patientstatistics> up date Dec 2019. Pdf
- [8] « Cancer ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [9] « GCO-2021-zoom-1.jpg (1300×548) ». <https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2021/05/GCO-2021->
- [10] « Plan_National_de_Prevention_et_de_Controlle_du_Cancer_2020-2029_VF.pdf ». sur: https://www.sante.gov.ma/Documents/2021/03/Plan_National_de_Prevention_et_de_Controlle_du_Cancer_2020-2029_VF.pdf?csf=1&e=ejDjaj
- [24] « first-page-pdf.pdf ». <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/3-s2.0-B9782294714290000054/first-page-pdf>
- [25] « GTS503_C3-Imagerie - NotesDeCours. Disponible sur: https://cours.etsmtl.ca/gts503/Cours/Notesdecours/GTS503_C3-Imagerie%20-%20NotesDeCours.pdf

- [26] « ModaliteImagerie.pdf ». <http://scil.dinf.usherbrooke.ca/static/website/courses/imn530/ModaliteImagerie.pdf>
- [30] « quest-ce_quune_scintigraphie.pdf ». https://www.lillyoncologie.fr/assets/pdf/les-examens/quest-ce_quune_scintigraphie.pdf
- [31] « scinti.pdf ».: <http://www.clinique-sainte-anne.fr/Documents/scinti.pdf>
- [34] « traitements-cancers-2011-06_0.pdf ». https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/traitements-cancers-2011-06_0.pdf
- [35] « 2014TOU32104.pdf ».: <http://thesesante.ups-tlse.fr/692/1/2014TOU32104.pdf>
- [37] « 4-5-1-fr-chirurgie-et-cancers-07-2015.pdf » <https://www.cancer.be/sites/default/files/publication/4-5-fr-chirurgie-et-cancers-07-2015.pdf>
- [38] « wcrf-6.pdf ».
- [54] « 2 – Effets sur le génotype et le phénotype | TPE – Radioactivité ». <https://radioactivitetpe.wordpress.com/2-effets-sur-le-genotype-et-le-phenotype/>
- [63] « PTCOG - Installations en fonctionnement ». <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>
- [87] « Carbonothérapie ».:<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Carboneth%C3%A9rapie&oldid=150730281>
- [96] « Assurance qualité en radiothérapie : aspects réglementaires/ Implications pratiques ». <https://www.sfjro.fr/index.php/ressources/cours-et-formations/base-de-connaissance/cours-nationaux-sfjro/cours-de-radiophysique/lille-2015/439-assurance-qualite-en-radiotherapie-aspects-reglementaires-implications-pratiques?format=html>

Contributions scientifiques

Publications d'articles

Bakolia Tomfey Essakpa, Rajaa Sebihi, Abdessamad Didi, Adambounou Kokou, Tchaou Mazamaesso.

Hadron therapy: use of Monte Carlo Fluka method to investigate the dose deposition profil of carbon and helium ions in water phantom.

Annals of Univerity of Craiova, Physics, volume 32, page 9- 15, 2022.

Bakolia Tomfey Essakpa, Rajaa Sebihi, Abdessamad Didi, Adambounou Kokou, Eyakifama HAZOU

Fluka monte Carlo for validating low-energy neutron capture therapy tissue with boron and gadolinium. Atom indonesia journal vol.50 N° 1, 2024

DOI : <https://doi.org/10.55981/aij.2024.1380>

Bakolia Tomfey Essakpa, Rajaa Sebihi, Abdessamad Didi, Adambounou Kokou, Eyakifama HAZOU

Study of the impact of body heterogeneity and some chemical elements on the path and production of secondary neutrons in proton therapy: investigation using the Monte Carlo FLUKA in water phantom. Journal atoms for peace: an int. J..vol. N° ,2024

Communications

Bakolia Tomfey Essakpa, Rajaa Sebihi, Abdessamad Didi, Adambounou Kokou, Tchaou Mazamaesso.

Use of the Fluka Monte Carlo method to compare the dose deposit and secondary particles fluence between neutrons and antineutrons.

Fourth International sustainability and Resilience conference: Design innovation (SRC'22) du 1 et 2 Novembre 2022, university of BAHRAIN.

Adambounou Kokou, Bakolia Tomfey Essakpa, Sedo Koamivi, Amoussou Komlan Ahonyi Koffi, Kluyibo komi. Dosimétrie des patients en radiologie conventionnelle au Togo.

Quatrième congrès de la société Ouest Africaine de Physique tenu à Lomé du 05 au 10 décembre 2022 sur le thème : la physique face aux enjeux de développement en Afrique.