

ÉCOLE DOCTORALE Physique et Chimie-Physique(ED182)

IPHC/UMR7178

THÈSE

présentée par :

Yusuf KARAKAYA

soutenue le : 11 Juillet 2018

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Physique/Physique médicale

**Étude des performances d'un système
d'imageur proton dans le cadre de
l'approche faisceau à faisceau**

THÈSE dirigée par :

FINCK Christian
ROUSSEAU Marc

Chargé de recherche, IPHC-CNRS, Strasbourg
Maître de conférences, IPHC-CNRS, Strasbourg

RAPPORTEURS :

BEAULIEU Luc
HERAULT Joël

Professeur des Universités, Université de Laval, Canada
Physicien médical, Centre A. Lacassagne, Nice

AUTRES MEMBRES DU JURY :

COLIN Jean
COURTIN Sandrine

Professeur des Universités, Université de Caen
Professeur des Universités, IPHC-CNRS, Strasbourg

Remerciements

A l'issue de ce travail de doctorat, je tiens à remercier les différents acteurs qui ont contribué à sa mise en place, à son déroulement et à son achèvement.

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury, Messieurs Luc BEAULIEU, Joël HERAULT, Jean COLIN, et Madame Sandrine COURTIN, pour avoir accepté de rapporter et d'examiner mon travail et pour leurs conseils avisés, l'intérêt porté à mon travail et les discussions intéressantes qui s'en sont suivies.

Je suis vivement reconnaissant envers Messieurs Christian FINCK et Marc ROUSSEAU, mes directeurs de thèse, pour leur soutien et pour m'avoir aiguillé tout au long de ce travail.

Mes remerciements vont également à Marie VANSTALLE et Julie CONSTANZO pour leurs discussions et leur soutien durant toutes ses années, ainsi que David BRASSE et Frédéric BOISSON pour nos discussions autour de l'imagerie.

Je tiens également à remercier les nombreuses personnes qui ont relu mon manuscrit.

L'accueil bienveillant et le soutien permanent de l'ensemble des membres du département DHRIM de l'IPHC a permis de mener à bien ce projet.

Enfin, j'adresse mes remerciements à mes collègues thésards et stagiaires d'hier et d'aujourd'hui.

Table des matières

Introduction	1
1 De la protonthérapie à l'imagerie proton	5
1.1 Aperçu historique	7
1.2 Physique de la protonthérapie	9
1.2.1 Interactions fondamentales des protons avec la matière	9
1.2.2 Impact de l'interaction avec la matière sur le faisceau de protons	10
1.2.2.1 Pouvoir d'arrêt	11
1.2.2.1.a Formulation du pouvoir d'arrêt électronique	11
1.2.2.2 Diffusion coulombienne multiple	13
1.2.2.3 Notion de parcours et de dispersion en parcours	14
1.2.2.4 Consommation du faisceau	15
1.2.3 Grandeurs dosimétriques	16
1.2.3.1 La dose	16
1.2.3.2 Transfert d'énergie linéique	17
1.3 Intérêts de l'utilisation des protons pour le traitement du cancer	18
1.3.1 Avantages balistiques	18
1.3.1.1 Rendement de dose en profondeur de la courbe de Bragg étalée	18
1.3.2 Avantages biologiques	21
1.3.2.1 Effets à l'échelle de l'ADN et à l'échelle cellulaire	23

1.3.2.2	Facteur d'efficacité biologique relative	24
1.3.2.3	Effet Oxygène	26
1.4	Techniques de mise en forme du faisceau de protons	29
1.4.1	Mise en forme passive	29
1.4.2	Mise en forme active	31
1.5	Planification du traitement	32
1.5.1	Déroulement d'un traitement de protonthérapie	33
1.5.2	Plan de traitement	33
1.5.2.1	Définition des volumes d'intérêt	35
1.5.2.1.a	Volume tumoral macroscopique	35
1.5.2.1.b	Volume cible anatomo-clinique	35
1.5.2.1.c	Volume cible interne	36
1.5.2.1.d	Volume cible prévisionnel	36
1.5.2.1.e	Organe à risque	37
1.5.2.2	Sources d'incertitudes sur la distribution de la dose	37
1.5.2.2.a	Parcours et dispersion latérale	38
1.5.2.2.b	Conversion de l'imagerie TDM-X pour la protonthérapie	39
1.5.2.3	Stratégies de traitement optimisé	41
1.5.2.3.a	Augmentation des marges	41
1.5.2.3.b	Protection distale et latérale	42
1.5.2.4	Intérêt et potentiel de l'imagerie proton	43
1.6	Tomographie proton	44

1.6.1	Approche discrétisée	44
1.6.1.1	Principe	44
1.6.1.2	Estimation du parcours du proton	45
1.6.1.2.a	Parcours linéaire	46
1.6.1.2.b	Parcours le plus probable	47
1.6.1.3	Mesure de l'énergie du proton	48
1.6.1.4	Autres types d'imagerie	49
1.6.1.5	Prototypes existants	49
1.6.1.6	Les spécifications préconisées pour la pCT	52
1.6.2	Une nouvelle approche intégrée (pBCT)	52
1.6.2.1	Principe de l'approche intégrée	53
1.6.2.2	Estimation du parcours moyen du faisceau	53
1.6.2.3	Mesure de l'énergie moyenne du faisceau	55
1.7	Conclusion	55
2	Matériels et Méthodes	57
2.1	Cahier des charges	58
2.2	Choix du détecteur	60
2.2.1	Trajectographe	61
2.2.2	Range meter	63
2.3	Simulations Monte Carlo	64
2.3.1	Geant4	64

2.3.2	Gate	66
2.4	Grandeurs nécessaires à la tomographie	66
2.4.1	Position et largeur du faisceau	67
2.4.2	Principe de la mesure en WET	67
2.4.2.1	Méthode MaxMet	67
2.4.2.2	Méthode de déconvolution	68
2.5	Reconstruction de l'imagerie tomographique	71
2.5.1	Projection et Sinogramme	71
2.5.2	Méthodes de reconstruction de l'image	71
2.5.3	Reconstruction de l'image par rétroprojection filtrée	72
2.6	Fantômes et métriques pour l'évaluation de la qualité d'image	75
2.6.1	Uniformité	76
2.6.2	Résolution spatiale	78
2.6.3	Fantôme de densité électronique	84
2.6.4	Fantôme du modèle tumoral et organe à risque	87
2.7	Conclusion	87
3	Caractérisation et optimisation des performances du système de détection	89
3.1	Trajectographe	90
3.1.1	Caractérisation	91
3.1.1.1	Position du faisceau	92
3.1.1.2	Largeur du faisceau	95

3.1.2	Optimisation de l'espacement inter-fibre	98
3.2	Range meter	101
3.2.1	Étude des performances du <i>range meter</i>	101
3.2.1.1	Simulation de la réponse du <i>range meter</i>	101
3.2.1.2	Construction de la matrice réponse pour un faisceau de protons de 200 MeV	103
3.2.2	Spectre en WET en milieu homogène	104
3.2.3	Optimisation	106
3.2.3.1	Dispersion du spectre en WET en fonction du nombre d'itérations	107
3.2.3.2	Résidus en WET	107
3.2.4	Spectre en WET en milieu hétérogène	108
3.2.4.1	Pouvoir de séparation des pics	108
3.2.4.2	Structures hétérogènes	110
3.3	Conclusion	112
4	Évaluation de la qualité d'image	113
4.1	Imagerie en WET	114
4.1.1	Uniformité et bruit	114
4.1.2	Résolution spatiale	118
4.1.3	Linéarité de l'épaisseur équivalent-eau des tissus	123
4.1.3.1	Impact du nombre de protons par faisceau	126
4.1.3.2	Impact du nombre de projections	129

4.1.4	Incertitude sur le parcours du proton	132
4.2	Imagerie de diffusion	135
4.3	Considération clinique	137
4.4	Conclusion	138
5	Conclusion et perspectives	139
5.1	Conclusion générale	139
5.2	Perspectives	142
	Bibliographie	145
	Bibliographie	166

Introduction

Le cancer représente la première cause de mortalité en France, devant les maladies cardiovasculaires. Il correspond à près de 30% des décès, soit 150 000 personnes par an. Le nombre de nouveaux cas détectés est proche de 350 000 par an. L'Institut National du Cancer (INCa) évoque un taux général de guérison de 58% mais le taux de survie à 5 ans varie selon les types de cancer et le stade de la maladie lors du diagnostic (taux de survie globale estimée à 50% en 2010 avec 38% de guérison). Ces statistiques sous-entendent aussi une grande disparité dans les méthodes de traitement. La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie constituent aujourd'hui les grandes catégories de traitement des cancers. Près de 370 000 patients sont traités chaque année en France par chirurgie, environ 270 000 par chimiothérapie et 170 000 par radiothérapie (ces traitements pouvant être associés). Malgré une nette augmentation des cas détectés, la mortalité liée au cancer est pratiquement stable [INCa 17]. Elle résulte de plusieurs facteurs, tels que la baisse de l'incidence de certains cancers et un meilleur accès global aux diagnostics précoces, mais aussi les progrès réalisés dans les soins prodigués aux malades. En radiothérapie, l'utilisation de techniques de haute précision permet de protéger de façon optimale les tissus sains tout en traitant la tumeur. Enfin, la diminution du taux de mortalité s'explique aussi par l'apparition de nouvelles modalités de traitement, telle que la hadronthérapie. Celle-ci utilise des faisceaux d'ions, principalement des protons (protonthérapie) et des ions carbone [Baumann 16].

En 1946, Robert R. Wilson proposa l'idée de traiter le cancer en utilisant des particules chargées [Wilson 46b]. Pour autant, ce n'est qu'en 1954 que le premier patient fut traité. Il s'agissait là des premiers pas de la hadronthérapie, traitement utilisant des particules chargées au lieu des photons afin d'ioniser la matière. Communément, les ions allant du proton au carbone sont utilisés afin de traiter le cancer. Par rapport à la radiothérapie conventionnelle, la protonthérapie présente un avantage balistique permettant une irradiation du volume cible en limitant la dose délivrée aux tissus sains. En effet, le pic de Bragg en fin de parcours des particules permet de mieux cibler la zone à irradier en épargnant efficacement les tissus sains adjacents. Afin de pouvoir profiter de ces avantages balistiques et permettre d'améliorer la qualité des traitements, il faut au préalable connaître la position du faisceau et le parcours des protons dans le patient. En 1963, Allan Cormack proposa pour la première fois d'utiliser

les particules chargées pour des applications en imagerie [Cormack 63]. L'intérêt majeur de l'imagerie proton est la planification dosimétrique. En effet, cette dernière est généralement réalisée à l'aide d'images obtenues par tomодensitométrie X. Pour transformer l'atténuation des photons X en pouvoir d'arrêt, il est nécessaire d'établir une courbe d'étalonnage. Ces conversions introduisent une incertitude sur le parcours des particules [Yang 12], [Paganetti 12], [Jiang 07]. Au final, l'incertitude sur le parcours des particules conduit à l'élargissement des marges nécessaires autour de la zone à irradier dégradant la dosimétrie proton [Paganetti 12]. De facto, une imagerie proton fournirait directement la carte des pouvoirs d'arrêts permettant de diminuer les sources d'erreurs [Schneider 05], [Mustafa 83]. L'idée d'une imagerie proton est d'utiliser la perte d'énergie des particules chargées dans un milieu pour obtenir une information directe sur le pouvoir d'arrêt des tissus traversés.

Au cours de ces trois ans de thèse, nous avons mis en place les outils de simulation afin de caractériser un système de détecteur pour une nouvelle méthode de tomographie utilisant des faisceaux de proton. Le travail présenté dans ce manuscrit s'articulera autour de quatre chapitres.

Le premier chapitre se proposera, tout d'abord, de présenter la protonthérapie, d'évoquer les enjeux, les problématiques liées à l'imagerie tomographique X et l'imagerie proton. Le principe de l'imagerie proton consiste à envoyer des protons, d'énergie suffisamment élevée pour que le pic de Bragg se situe en aval de l'objet à imager et de mesurer ses caractéristiques. Typiquement des protons de 200 MeV, dont le parcours dans l'eau est d'environ 26 cm, sont utilisés pour imager une tête. Pour la reconstruction d'une image, il est nécessaire de connaître la position des protons à l'entrée et à la sortie du fantôme et de mesurer l'énergie résiduelle des protons ayant traversé le fantôme [Schulte 04a]. Différents prototypes ont été développés basés sur des technologies différentes. Pour la partie trajectographie des solutions telles que des détecteurs gazeux [Amaldi 11], [Pemler 99], à scintillation [Gearhart 12] et à base de silicium [Saraya 13] seront explorées. Pour la mesure de l'énergie et du parcours résiduels, un calorimètre en cristal inorganique pour la mesure de l'énergie résiduelle [Pemler 99] et des détecteurs de parcours en scintillateurs organiques pour la mesure du parcours résiduel [Amaldi 11] seront explorés. Il existe deux approches pour réaliser une image tomographique proton. La première approche consiste à suivre un par un les protons : l'imagerie proton à proton [Schulte 04a]. La seconde suit un ensemble statistique de protons assimilé à un faisceau de petite dimension (environ 3 mm de largeur), il s'agit de l'imagerie faisceau à faisceau

[Rescigno 15]. Contrairement à l'approche proton à proton, l'approche faisceau à faisceau dite pBCT permet de s'affranchir des contraintes liées au taux d'acquisition [Rescigno 15]. L'étude se concentrera sur cette dernière modalité. Grâce au balayage actif du faisceau, il est possible de mettre en place une détection en mode faisceau à faisceau c'est-à-dire une mesure de la position et de l'énergie résiduelle du faisceau de protons. Ainsi, il est possible de mesurer pour chaque élément de volume une valeur de pouvoir d'arrêt. Le travail de cette thèse s'articulera autour de l'imagerie proton, l'une des thématiques du département de recherche DRHIM. L'étude consistera à caractériser les performances d'un système de tomographie proton et d'explorer le potentiel de l'imagerie pour cette approche faisceau à faisceau. Cet imageur comprend des trajectographes et un *range-meter*, pour mesurer, respectivement la position et l'énergie résiduelle du faisceau de protons. Les images réalisées avec la nouvelle approche faisceau à faisceau seront comparées à l'approche proton à proton.

Le deuxième chapitre sera consacré à la description des outils utilisés pour simuler le système d'imagerie proton. Une description générale de sa structure et de ses éléments sera effectuée. En tenant compte de son cahier des charges, préalablement inventorié, les contraintes liées à sa conception seront évoquées. Les différents éléments composant le système de trajectographie et le *range-meter*, ont été simulés en utilisant la plateforme Geant4 (GEometry ANd Tracking) [Agostinelli 03] reposant sur la méthode de simulation de Monte-Carlo. L'acquisition des données pour reconstruire l'image a été simulée en utilisant la plateforme Gate [Jan 11] (basée sur Geant4).

Le troisième chapitre sera consacré à la caractérisation des performances du trajectographe et du *range-meter*. La position et la largeur du faisceau de proton sont mesurées à l'aide du trajectographe. Ce dernier est constitué d'un ensemble de plaques scintillantes dans lesquelles sont insérées des fibres optiques de décalage de longueur d'onde. La perte d'énergie des protons traversant les plaques génère des photons optiques. Ces photons sont ensuite collectés via les fibres. La distribution des photons issus des fibres permet de reconstruire la position et la largeur du faisceau. L'optimisation des différents paramètres comme les matériaux scintillants, la forme et le diamètre des fibres ou encore les distances inter-fibres, a été réalisée grâce aux simulations. Le *range-meter* est composé d'un empilement de scintillateurs optiquement séparés. La quantité de photons créée dans chaque plaque de scintillateur est proportionnelle à l'énergie déposée dans celui-ci par les protons. La distribution des photons dans chaque plaque du *range-meter* permet de reconstruire la courbe de Bragg et donne ainsi une information sur

le parcours résiduel des protons. Afin de remonter à l'équivalent d'épaisseur d'eau (WET) que les protons ont traversé, deux méthodes ont été utilisées. La première utilise la position du maximum de la courbe de Bragg (nommée MaxMet) et la seconde est basée sur une méthode de déconvolution. Contrairement à la méthode MaxMet la déconvolution permet de retrouver les différentes composantes du faisceau et leurs proportions associées en WET d'un même faisceau lorsque celui-ci traverse une structure hétérogène ou une interface. Les paramètres tels que la valeur moyenne du WET, l'intensité, l'écart-type et le pouvoir de séparation des pics dans le spectre en WET seront étudiés. Ces grandeurs seront utilisées pour caractériser les performances et optimiser l'épaisseur des scintillateurs composant le *range-meter*.

Le quatrième chapitre est dédié à l'impact des différents paramètres sur l'image reconstruite. Différents fantômes ont été utilisés pour caractériser l'impact de la méthode MaxMet et celle de la déconvolution sur l'image reconstruite. Les fantômes sont inspirés des fantômes existants pour la tomographie X. L'uniformité, la linéarité et la limite en fréquence spatiale seront étudiées. Les résultats montrent une dégradation de la limite en fréquence spatiale pour l'imagerie proton issue de l'approche faisceau à faisceau comparativement à l'imagerie proton classique. L'imagerie par la méthode de la déconvolution présente des caractéristiques intéressantes en termes de prédiction du parcours de proton. Puisque l'image reconstruite contient l'information en WET, il est possible de l'utiliser pour estimer le parcours du proton en sommant les valeurs contenues dans les voxels le long du parcours de celui-ci.

De la protonthérapie à l'imagerie proton

Sommaire

1.1	Aperçu historique	7
1.2	Physique de la protonthérapie	9
1.2.1	Interactions fondamentales des protons avec la matière	9
1.2.2	Impact de l'interaction avec la matière sur le faisceau de protons	10
1.2.2.1	Pouvoir d'arrêt	11
1.2.2.2	Diffusion coulombienne multiple	13
1.2.2.3	Notion de parcours et de dispersion en parcours	14
1.2.2.4	Consommation du faisceau	15
1.2.3	Grandeurs dosimétriques	16
1.2.3.1	La dose	16
1.2.3.2	Transfert d'énergie linéique	17
1.3	Intérêts de l'utilisation des protons pour le traitement du cancer	18
1.3.1	Avantages balistiques	18
1.3.1.1	Rendement de dose en profondeur de la courbe de Bragg étalée	18
1.3.2	Avantages biologiques	21
1.3.2.1	Effets à l'échelle de l'ADN et à l'échelle cellulaire	23
1.3.2.2	Facteur d'efficacité biologique relative	24
1.3.2.3	Effet Oxygène	26
1.4	Techniques de mise en forme du faisceau de protons	29
1.4.1	Mise en forme passive	29
1.4.2	Mise en forme active	31

CHAPITRE 1. DE LA PROTONTHÉRAPIE À L'IMAGERIE PROTON

1.5	Planification du traitement	32
1.5.1	Déroulement d'un traitement de protonthérapie	33
1.5.2	Plan de traitement	33
1.5.2.1	Définition des volumes d'intérêt	35
1.5.2.2	Sources d'incertitudes sur la distribution de la dose	37
1.5.2.3	Stratégies de traitement optimisé	41
1.5.2.4	Intérêt et potentiel de l'imagerie proton	43
1.6	Tomographie proton	44
1.6.1	Approche discrétisée	44
1.6.1.1	Principe	44
1.6.1.2	Estimation du parcours du proton	45
1.6.1.3	Mesure de l'énergie du proton	48
1.6.1.4	Autres types d'imagerie	49
1.6.1.5	Prototypes existants	49
1.6.1.6	Les spécifications préconisées pour la pCT	52
1.6.2	Une nouvelle approche intégrée (pBCT)	52
1.6.2.1	Principe de l'approche intégrée	53
1.6.2.2	Estimation du parcours moyen du faisceau	53
1.6.2.3	Mesure de l'énergie moyenne du faisceau	55
1.7	Conclusion	55

Dans ce chapitre, l'utilisation de la protonthérapie pour le traitement du cancer sera rappelée ainsi que les interactions fondamentales entre le proton et la matière et leur impact sur le faisceau de protons. Les avantages et l'intérêt de la protonthérapie seront présentés avec une description de la mise en forme du faisceau pour un tel traitement. Par la suite, le déroulement d'un plan de traitement et les différentes problématiques autour des incertitudes seront exposés. Une discussion sera faite autour de l'intérêt de l'imagerie proton dans le contexte de la réduction des incertitudes de la distribution de dose en protonthérapie. Ensuite, deux approches permettant d'obtenir les grandeurs nécessaires à la réalisation de l'image tomographique proton seront expliquées. Nous allons tout d'abord faire un bref rappel historique à propos de l'avancée des techniques et méthodes de traitement du cancer utilisant des rayonnements ionisants.

1.1 Aperçu historique

Un an après la découverte des rayons X par Wilhelm Conrad Roentgen en 1895, les premières tentatives d'applications médicales à des fins thérapeutiques voient le jour et donnent naissance à la radiothérapie. Mais, c'est au début du XXème siècle, avec les travaux de Marie Curie, que la radiothérapie connaît un essor avec la découverte du polonium et du radium. Le radium 223, source émetteur de particules α dont le parcours est inférieur à 0,7 mm dans l'eau a été l'élément radioactif le plus souvent utilisé pour les traitements de cancers superficiels ou accessibles à travers une cavité du corps dans le cadre de la radiothérapie interne, et ce jusqu'au milieu du XXème siècle [Timothy 16], [Camilleri 05].

Par la suite, le développement de nouvelles techniques telles que la cobalthérapie permettent d'irradier les tumeurs en profondeur. Celle-ci est une technique de traitement de cancers utilisant le cobalt 60, radioisotope émetteur de deux rayonnements γ de 1,17 et 1,33 MeV. Au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, les appareils de cobalthérapie sont abordables, en raison de leur faible coût, de leur robustesse et de leur facilité d'utilisation. Ils se répandent très rapidement même s'ils nécessitent la production de radioisotopes synthétiques comme le ^{60}Co qui doit être traité comme un déchet radioactif. En effet, sa période de désintégration radioactive est de 5,27 ans. Ceci implique le remplacement périodique des sources dans les appareils de cobalthérapie, en moyenne tous les 3 à 5 ans [Brandi 14], [Podgorsak 05].

Parallèlement, les accélérateurs linéaires d'électrons utilisés en physique atomique ont été appliqués au domaine médical et nommés clinac (*clinical linear accelerator*). Ceux-ci permettent d'accélérer des électrons de 4 MeV. Le clinac permet de traiter par faisceaux d'électrons mais aussi par faisceaux de photons créés par l'interaction des électrons accélérés sur une cible de tungstène [Hajdu 03]. L'utilisation de la thérapie par clinac se répand lentement bien que l'énergie maximale produite soit plus élevée (4 MV) et qu'elle ne produit pas de déchets radioactifs à éliminer [Brandi 14], comparé à la cobalthérapie. Ce n'est que dans les années 1980 que les clinacs supplantent la cobalthérapie, entraînant son déclin. Cette transition a été favorisée par l'invention de la Tomodensitométrie-X (TDM-X) [Hounsfield 73]. La TDM-X est une technique d'imagerie médicale qui consiste à reconstruire des images 2D ou 3D des structures anatomiques en mesurant l'absorption des rayons X par les tissus. Elle permet de réaliser une planification de traitement de façon tridimensionnelle. D'autres modalités d'imagerie telles que l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et la Tomographie

par Emission de Protons (TEP) ont ouvert la voie à de nouvelles méthodes de délivrance de la dose telles que la radiothérapie X à intensité modulée (IMRT¹), la radiothérapie guidée par l'image (IGRT²) et la radiothérapie avec modulation d'intensité volumétrique (VMAT³) [Fontenot 12].

En parallèle, dès 1946, Robert R. Wilson propose l'idée de traiter le cancer en utilisant une irradiation externe par faisceaux de particules chargées (hadrons) dont l'énergie est suffisante pour irradier la tumeur en profondeur [Wilson 46a]. Il est le premier à noter l'avantage de la distribution de dose des protons et leur potentiel pour traiter le cancer ; caractéristiques qui seront détaillées dans ce chapitre. La hadronthérapie voit le jour et se développe pour des particules spécifiques telles que les protons, les particules α et les ions néon, oxygène, carbone, etc [Wilson 46a]. Ainsi, en 1954, un premier patient est traité par protonthérapie grâce au cyclotron conçu pour la recherche au laboratoire de Berkeley [Wilson 46a].

Malgré la preuve de la viabilité de ces différentes modalités de traitements, le succès de chacune ne sera pas déterminé uniquement par leur efficacité à traiter le cancer mais aussi par les contraintes budgétaires qui leur sont associées. La hadronthérapie est une thérapie coûteuse en investissement ; un centre de protonthérapie coûte environ 150 millions de dollars tandis qu'un centre de radiothérapie coûte une dizaine de millions de dollars [Ackerman 15]. Mais, la protonthérapie ouvre de nouvelles perspectives.

Avec un certain engouement depuis les années 2000, la protonthérapie est en forte progression. En effet dans le monde, il existe 57 centres en fonctionnement ; 31 centres sont en construction et 18 centres sont en projet et devraient voir le jour dans les prochaines années [PTCOG 17]. Désormais des compagnies comme Varian ou IBA proposent des solutions en protonthérapie faisant diminuer le coût des dispositifs de traitement. Mais, la question de savoir dans quel cas il est judicieux de traiter par hadrons ou par photons n'est pas tranchée et le débat scientifique est encore d'actualité [Boulton 08] [Tepper 09]. De nombreuses études sont encore en cours afin d'en déterminer les avantages en matière de suivi des patients ou de résultats cliniques [Whelan 09] [Terasawa 09].

1. *Image-Modulated Radiation Therapy*. Elle permet une distribution de dose en modulant l'intensité pour chaque champ d'irradiation

2. *Image-Guided Radiation Therapy*. Elle permet de localiser le volume tumoral lors du traitement via une acquisition d'image volumétrique 3D.

3. *Volumetric Modulated Arc Therapy*. Il s'agit de la modulation de l'intensité des faisceaux d'irradiation sur un arc ou un cercle complet de 360° autour du patient.

1.2 Physique de la protonthérapie

Dans cette section, les interactions fondamentales prédominantes entre le proton et la matière seront décrites, ainsi que l'impact de ces interactions sur un faisceau de protons.

1.2.1 Interactions fondamentales des protons avec la matière

Ici, la discussion se limitera aux interactions prédominantes que subissent les protons dans la matière. Les protons sont des particules chargées qui vont interagir avec les électrons et les noyaux du milieu traversé. Ils subissent principalement trois types d'interactions : la diffusion élastique et la diffusion inélastique sur le cortège électronique et le noyau ainsi que les réactions nucléaires.

La figure 1.1 illustre les trois types d'interactions prédominantes entre le proton et les atomes de la cible. Les protons perdent leur énergie cinétique principalement par des interactions coulombiennes inélastiques successives avec des électrons atomiques (voir figure 1.1 a). En première approximation, les protons se déplacent selon une trajectoire quasi linéaire étant donné que la masse des protons est 1800 fois supérieure à celle d'un électron, ce qui a pour effet de très peu affecter la trajectoire du proton.

En revanche, un proton subit principalement une diffusion élastique répulsive au voisinage du noyau atomique qui, en raison de la grande masse du noyau, dévie le proton de sa trajectoire linéaire originale et entraîne une perte de son énergie cinétique, comme illustré par la figure 1.1 (b).

Dans une réaction nucléaire, le proton incident pénètre dans le noyau en franchissant la barrière coulombienne. Le noyau peut émettre des particules secondaires légères, comme illustré par l'exemple de la figure 1.1 (c). Le noyau peut, le cas échéant, émettre des particules telles que des protons, des neutrons, des ions hélium et des rayonnements γ .

Parmi les interactions existantes entre le proton et la matière, le rayonnement de freinage et les interactions de type diffusion élastique avec le cortège électronique sont négligeables pour la gamme d'énergie utilisée en clinique (60-250 MeV) [Newhauser 15] [ICRU 11]. Par exemple, l'effet Tcherenkov causé par l'interaction du proton avec le cortège électronique de

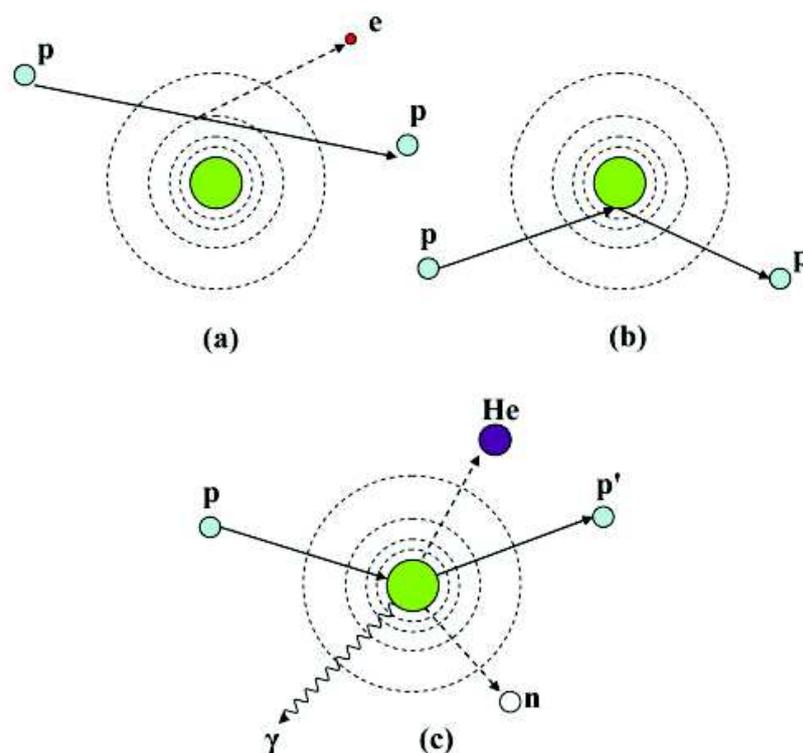


FIGURE 1.1 – Illustration des trois interactions prédominantes que subissent les protons dans la matière : la diffusion inélastique avec le cortège électronique des atomes de la cible (a), la diffusion élastique avec les noyaux des atomes de la cible (b), un exemple de réaction nucléaire avec les noyaux des atomes de la cible avec l'émission de proton, d'hélium, de neutron ou de rayonnement γ (c) [Newhauser 15].

la cible se produit dans l'eau pour une énergie seuil de 482 MeV. Celui-ci ne sera donc pas pris en compte pour la suite [Annunziata 07].

1.2.2 Impact de l'interaction avec la matière sur le faisceau de protons

Dans cette section, l'impact des interactions prédominantes sur le faisceau sera présenté. Seront également définis, le transfert d'énergie linéique et la notion de dose.

1.2.2.1 Pouvoir d'arrêt

Comme énoncé précédemment, lorsqu'un faisceau de protons traverse un milieu, celui-ci cède son énergie au milieu. Le pouvoir d'arrêt linéique S (*Stopping power*) représente l'énergie perdue par le projectile dans un élément épais d'après le rapport de l'ICRU⁴ [ICRU 98]. Le pouvoir d'arrêt total peut être exprimé par l'équation (1.1) :

$$S = -\left[\frac{dE}{dx}\right]_{el} - \left[\frac{dE}{dx}\right]_{nuc} \quad (1.1)$$

Avec $\left[\frac{dE}{dx}\right]_{el}$ le pouvoir d'arrêt électronique dû aux collisions inélastiques avec les électrons de la cible et $\left[\frac{dE}{dx}\right]_{nuc}$ le pouvoir d'arrêt nucléaire dû aux collisions élastiques avec les noyaux de la cible.

La figure 1.2 représente le pouvoir d'arrêt électronique, nucléaire et total en fonction de l'énergie du proton. La région grise correspond aux énergies supérieures à celles utilisées en clinique. Pour la gamme d'énergie utilisée en protonthérapie, le pouvoir d'arrêt nucléaire est faible comparé au pouvoir d'arrêt électronique qui est la contribution principale au pouvoir d'arrêt total. Ainsi, la majeure partie du dépôt d'énergie se fait par diffusion coulombienne inélastique avec le cortège électronique des atomes de la cible.

1.2.2.1.a Formulation du pouvoir d'arrêt électronique

Le ralentissement du proton peut être considéré comme étant continu, suivant la formule de Bethe-Bloch. Celle-ci exprime le pouvoir d'arrêt par la relation (1.2) :

$$-\left[\frac{dE}{dx}\right]_{el} = \frac{4\pi N_A Z \rho z^2}{(4\pi\epsilon_0)^2 m_e v^2 A \cdot M_u} \left(\ln \frac{2m_e v^2 \gamma^2}{I} - \frac{v^2}{c^2} - \xi \right) \quad (1.2)$$

Avec ϵ_0 la permittivité du vide, m_e la masse au repos de l'électron, c la vitesse de la lumière,

4. Commission internationale des unités et mesures radiologiques, *International Commission on Radiation Units and Measurements*. Il s'agit d'un organisme créé en 1925 développant des standards internationaux concernant la définition des grandeurs, unités et méthodes de mesure de la radioactivité et des rayonnements ionisants.

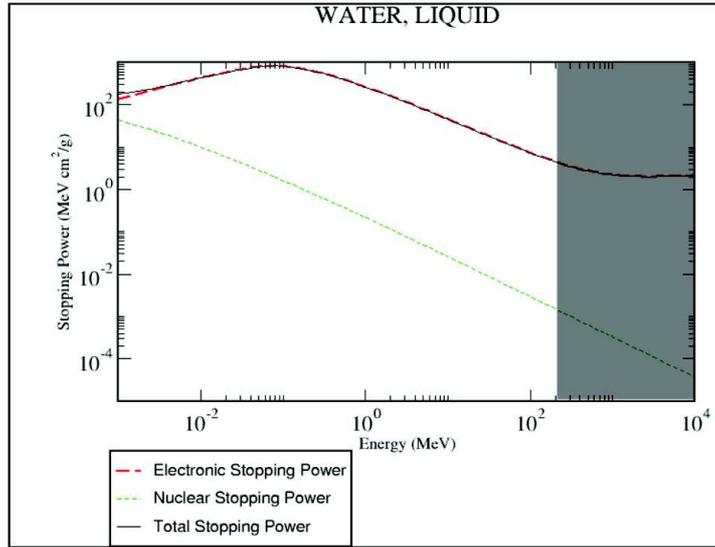


FIGURE 1.2 – Pouvoirs d’arrêt des protons dans l’eau [PSTAR 17] : électronique (rouge), nucléaire (vert) et total (noir). En général, l’énergie utilisée en protonthérapie n’excède pas les 230 MeV. La région grisée représente des énergies supérieures aux énergies utilisées en clinique.

z la charge de la particule incidente, Z le numéro atomique du matériau, v la vitesse de la particule incidente, γ le facteur de Lorentz, ρ la densité du matériau, A le nombre de masse de la cible, M_u la masse molaire, N_A le nombre d’Avogadro et I le potentiel d’ionisation moyen des électrons dans le milieu. Pour le cas particulier où le milieu est l’eau, $I_{eau} = 75 \pm 3$ eV [d’après les rapports ICRU 37 et 49]. Le terme ξ prend en compte différents termes correctifs : effets de couches aux basses énergies, densité apparente du milieu, etc. Cette formule décrit le pouvoir d’arrêt du proton dans l’intervalle d’énergie allant de quelques centaines de keV à 400 MeV. Cependant, cette formulation du pouvoir d’arrêt (équation (1.2)) n’est plus valide pour des protons dont l’énergie est inférieure à quelques dizaines de keV (parcours de l’ordre de quelques dizaines de μm), cette gamme d’énergie est négligeable dans les conditions cliniques. D’après cette formule, le pouvoir d’arrêt augmente avec le ralentissement de la particule.

En effet, plus l’énergie cinétique de la particule incidente diminue, plus le transfert d’énergie augmente. Ainsi, la courbe décrivant la perte d’énergie des protons par unité de longueur suit une courbe appelée courbe de Bragg. La figure 1.3 représente la courbe de Bragg pour un faisceau de protons de 200 MeV dans l’eau. Elle décrit l’énergie déposée par le faisceau de protons en fonction de la profondeur d’eau. Cette courbe est caractérisée par un très fort

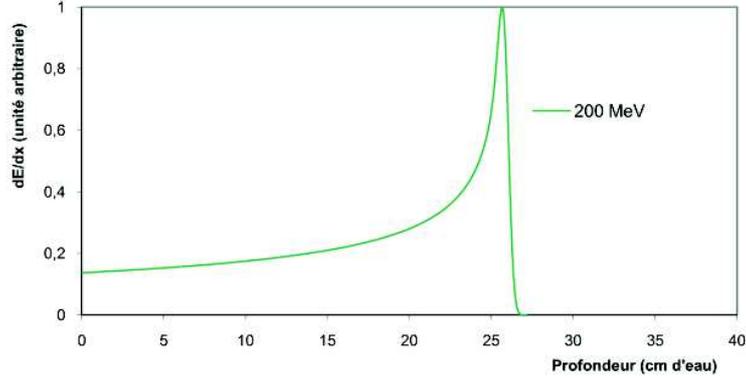


FIGURE 1.3 – Distribution de l'énergie pour des protons de 200 MeV en fonction de la profondeur dans l'eau [Ulmer 10].

gradient du dépôt d'énergie en fin de parcours créant un pic nommé pic de Bragg.

1.2.2.2 Diffusion coulombienne multiple

Comme précédemment mentionné, lorsqu'un faisceau de protons traverse un milieu, les protons subissent également des diffusions multiples via des interactions coulombiennes entre les protons incidents et les noyaux du milieu principalement. Les diffusions successives du proton sur les noyaux rencontrés au cours de son parcours dans le matériau vont modifier sa trajectoire avec une ouverture angulaire $\Delta\theta_0$. D'après la théorie de la diffusion des particules chargées [Moliere 47], la déviation angulaire du faisceau de protons peut être évaluée de manière approchée par une distribution gaussienne [Highland 75], dans le cas d'une cible épaisse avec un nombre d'interactions suffisant. Cette théorie prédit la largeur de cette gaussienne, compte tenu de l'énergie du proton E , du matériau et de l'épaisseur traversée. Ainsi, la diffusion multiple des protons traversant une épaisseur x du milieu est décrite par la formule analytique suivante [Lynch 91] :

$$\Delta\theta_0(x, E) = \frac{13,6}{p(E)\beta(E)} \sqrt{\frac{x}{X_0}} \left[1 + 0.038 \ln \left(\frac{x}{X_0} \right) \right] \quad (1.3)$$

Avec $p(E)$, la quantité de mouvement et $\beta(E)$ la vitesse réduite à une énergie E donnée, X_0 la longueur de radiation du matériau s'exprimant en g.cm^{-2} . La longueur de radiation ne dépend que du numéro atomique et de la charge de l'élément chimique. Sa valeur est

tabulée pour différents matériaux [PDG 17]. Pour l'eau, elle est de 36 g/cm² [Hagiwara 02]. L'équation (1.4) [Hagiwara 02] permet d'estimer la longueur de radiation :

$$X_0 = \frac{716.4 \cdot A}{Z(Z+1) \ln \frac{287}{\sqrt{Z}}} \quad (1.4)$$

Avec A , le nombre de masse et Z , le numéro atomique du matériau traversé. D'après les équations précédentes, (1.3) et (1.4), la diffusion coulombienne multiple est plus importante pour les éléments avec un Z élevé [ICRU 93b]. En outre, plus l'énergie E est faible et plus la déviation est importante [Safai 08]. En connaissant l'énergie du proton incident, le matériau et l'épaisseur traversée, il est possible de prédire la largeur de cette gaussienne grâce à cette formulation analytique.

Pour les matériaux composés de plusieurs espèces chimiques tels que l'eau, les longueurs de radiation peuvent être pondérées pour chaque élément chimique en fonction de leur masse m_0 , selon l'équation (1.5) :

$$\frac{m_0}{X_0} = \sum_i \frac{m_i}{X_i} \quad (1.5)$$

Avec m_i la masse de l'élément i et X_i la longueur de radiation de l'élément i .

1.2.2.3 Notion de parcours et de dispersion en parcours

Le parcours est défini selon l'approximation de la CSDA (*Continuous Slowing Down Approximation*) qui considère que la particule perd son énergie de façon continue le long de sa trajectoire. Dans cette approximation, la perte d'énergie le long du parcours est supposée être égale au pouvoir d'arrêt total et les fluctuations de perte d'énergie sont négligées. Le parcours moyen R_{CSDA} peut être calculé en intégrant le pouvoir d'arrêt total et en ajoutant le terme $R(E_{min})$ pour tenir compte des faibles énergies :

$$R_{CSDA} = R(E_{min}) + \int_{E_{min}}^{E_0} \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \quad (1.6)$$

Où E_{min} représente une énergie seuil minimale pour laquelle l'équation de Bethe-Bloch n'est plus valide et E_0 l'énergie initiale de la particule incidente. La profondeur maximale de pénétration est donnée par le parcours projeté $R_{projeté}$ qui diffère de R_{CSDA} en raison de la diffusion multiple que subissent les particules.

Un phénomène de dispersion en énergie apparaît lorsqu'un faisceau mono-énergétique de protons traverse un milieu. Cette dispersion en énergie est à l'origine d'une dispersion en parcours des protons (*straggling*). Pour des objets dont l'épaisseur atteint jusqu'à 30 cm [Schulte 05], le *straggling* peut être décrit par la théorie de Tschalar [Tschalar 68]. Plusieurs auteurs ont introduit des approximations permettant une formulation plus simple et valable pour la plupart des applications pour la protonthérapie. Il est aussi possible d'estimer l'écart-type σ_T en fonction du parcours dans l'eau [Chu 93] par la relation suivante (1.7) :

$$\sigma_T \simeq kR_{eau}^m \tag{1.7}$$

Où R_{eau} est le parcours des protons dans l'eau en cm pour un faisceau monoénergétique, k est une constante, et m une valeur déterminée empiriquement. Pour les protons de 200 MeV dans l'eau, $k = 0,017$, $R_{eau} = 26$ cm et $m = 0,935$ [Bortfeld 97]. A titre indicatif, dans l'eau qui est le milieu étalon en protonthérapie, la dispersion du parcours pour un faisceau de 200 MeV est de 3,6 mm [Janni 82].

1.2.2.4 Consommation du faisceau

Le nombre de protons d'un faisceau incident diminue avec l'augmentation de l'épaisseur de l'objet en raison des réactions nucléaires entre les protons incidents et les noyaux des atomes de la cible, comme illustré par la figure 1.1 (c). Les figures 1.4(a) et 1.4(b) illustrent respectivement la consommation en proton rapportée à l'intensité initiale des protons (en pourcentage) et l'énergie déposée par unité de longueur en fonction de la profondeur dans l'eau, pour un faisceau de protons de 150 MeV obtenu par simulation Geant4. D'après la figure 1.4 (a), la consommation est d'environ 20% à la profondeur correspondant à la fin du parcours du proton ($\simeq 16$ cm). Cette consommation a pour effet de diminuer l'énergie déposée au niveau du pic de Bragg [Cussol 11]. Pour les faisceaux de protons utilisés dans

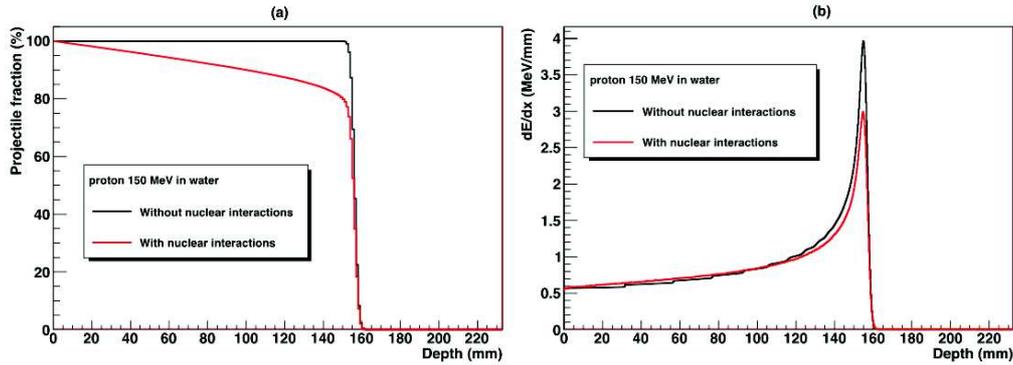


FIGURE 1.4 – Simulation de la consommation d'un faisceau de 150 MeV dans l'eau sur le nombre de protons en fonction de la profondeur (a) et sur l'énergie déposée dE/dx en fonction de la profondeur (b) avec (rouge) ou non (noir) prise en compte des interactions nucléaires [Cussol 11].

les applications cliniques, l'ordre de grandeur de la consommation des protons dans l'eau est d'environ 1% par cm [Arabinda 16].

1.2.3 Grandeurs dosimétriques

1.2.3.1 La dose

Afin de déterminer de manière quantitative l'énergie absorbée par un milieu, il est nécessaire de définir des grandeurs physiques précises. Depuis 1974, l'ICRU définit la dose absorbée comme l'énergie moyenne $\bar{\varepsilon}$ transférée par ionisation à la matière de masse m . Elle est résumée par l'équation (1.8) :

$$D_{abs} = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm} \quad (1.8)$$

Elle s'exprime en Gray (Gy) pour la dosimétrie utilisée en radiothérapie et en radiologie [ICRU 11]. Cette unité correspond à des J/kg en unités SI.

La dose peut également être exprimée en fonction de la fluence du faisceau par l'équation (1.9) :

$$D_{abs} = \frac{\phi}{\rho} \cdot \frac{dE}{dx} \quad (1.9)$$

Avec la fluence $\phi = \frac{dN}{dS}$ en nombre de protons par unité de surface, $\frac{dE}{dx}$ le pouvoir d'arrêt du proton dans le milieu et ρ la densité du milieu. Cette formulation n'est valable que pour les couches minces dans les conditions de Bragg-Gray et Spencer-Attix [Attix 86].

La fluence du faisceau dépend principalement de la consommation du faisceau et de la diffusion coulombienne multiple.

1.2.3.2 Transfert d'énergie linéique

Le pouvoir d'arrêt décrit précédemment par l'équation (1.2) concerne la perte d'énergie de la particule, tandis que le transfert d'énergie linéique (TEL) décrit lui le transfert d'énergie au matériau le long de la trace de la particule. Celui-ci varie selon la nature et l'énergie du rayonnement ionisant. Il est défini par l'ICRU [ICRU 11] par l'équation (1.10) :

$$TEL_{\Delta} = \left[\frac{dE}{dx} \right]_{el} - \sum E_c(e_{\delta}) \Big|_{E_c(e_{\delta}) > \Delta} \quad (1.10)$$

Où $\sum E_c(e_{\delta}) \Big|_{E_c(e_{\delta}) > \Delta}$ représente la contribution des électrons secondaires ayant une énergie cinétique supérieure à un seuil d'énergie (Δ). Le TEL s'exprime usuellement en $keV/\mu m$.

La figure 1.5 illustre l'évolution de la projection du dépôt d'énergie local en fonction de l'énergie de la particule incidente dans un volume d'eau de $20 \times 20 \times 20 \text{ nm}^3$ pour le cas des protons et celui des ions carbone. Trois énergies sont considérées 10, 1 et 0,2 MeV/u, correspondant à l'énergie en fin de parcours de la particule considérée. D'après la formulation du pouvoir d'arrêt électronique, l'énergie déposée par une particule incidente dépend quadratiquement de sa charge (voir l'équation (1.2)). Ainsi, pour l'exemple d'une énergie de 1 MeV/u, l'énergie déposée par les ions carbone est supérieure à celle des protons. Dans une interaction par diffusion coulombienne entre un proton et le cortège électronique des atomes de la cible, la majorité des électrons sont émis avec une faible énergie cinétique ($< \Delta$), formant un nuage électronique autour de la trajectoire du proton [Amaldi 05]. Dans le cas des ions carbone, le nuage électronique est localement beaucoup plus élevé traduisant un dépôt

d'énergie local plus important. Ceci implique des valeurs de TEL plus élevées avec les ions carbone comparativement aux protons. Pour le cas particulier d'une énergie des particules incidentes de 1 MeV/u, le proton possède une valeur de TEL d'environ $26 \text{ keV}/\mu\text{m}$ alors que pour l'ion carbone la valeur du TEL est d'environ $688 \text{ keV}/\mu\text{m}$ [ICRU 05] [ICRU 93b].

1.3 Intérêts de l'utilisation des protons pour le traitement du cancer

L'objectif de toute technique de radiothérapie utilisant des faisceaux externes ionisants est de fournir une distribution de dose localisée le plus précisément possible au volume de la tumeur, tout en épargnant les tissus sains et les structures critiques environnantes. Idéalement, un traitement de radiothérapie doit pouvoir délivrer 100 % de la dose prescrite au volume prévisionnel de traitement et minimiser le dépôt de dose aux organes à risque. Néanmoins, en pratique, l'ICRU propose d'avoir des marges de +7% et -5% sur la dose prescrite [ICRU 99].

Dans la suite, les avantages balistiques et radiobiologiques des protons seront présentées.

1.3.1 Avantages balistiques

La radiothérapie conventionnelle par photons X a connu d'importantes avancées qui permettent d'avoir un traitement plus optimisé. Cependant, pour le traitement des tumeurs à proximité de zone sensible, comme par exemple pour le traitement des mélanomes malins de la choroïde, un type de cancer de l'oeil [Selby 07], la radiothérapie par photons X n'est pas adaptée. Grâce aux propriétés balistiques des protons, la protonthérapie permet de mieux protéger les tissus sains.

1.3.1.1 Rendement de dose en profondeur de la courbe de Bragg étalée

Le rendement de dose en profondeur correspond à la dose mesurée à une profondeur donnée selon l'axe du faisceau. Il est normalisé pour obtenir une dose prescrite de 100% au volume tumoral [Podgorsak 05]. La figure 1.6 représente la courbe de Bragg dans l'eau pour

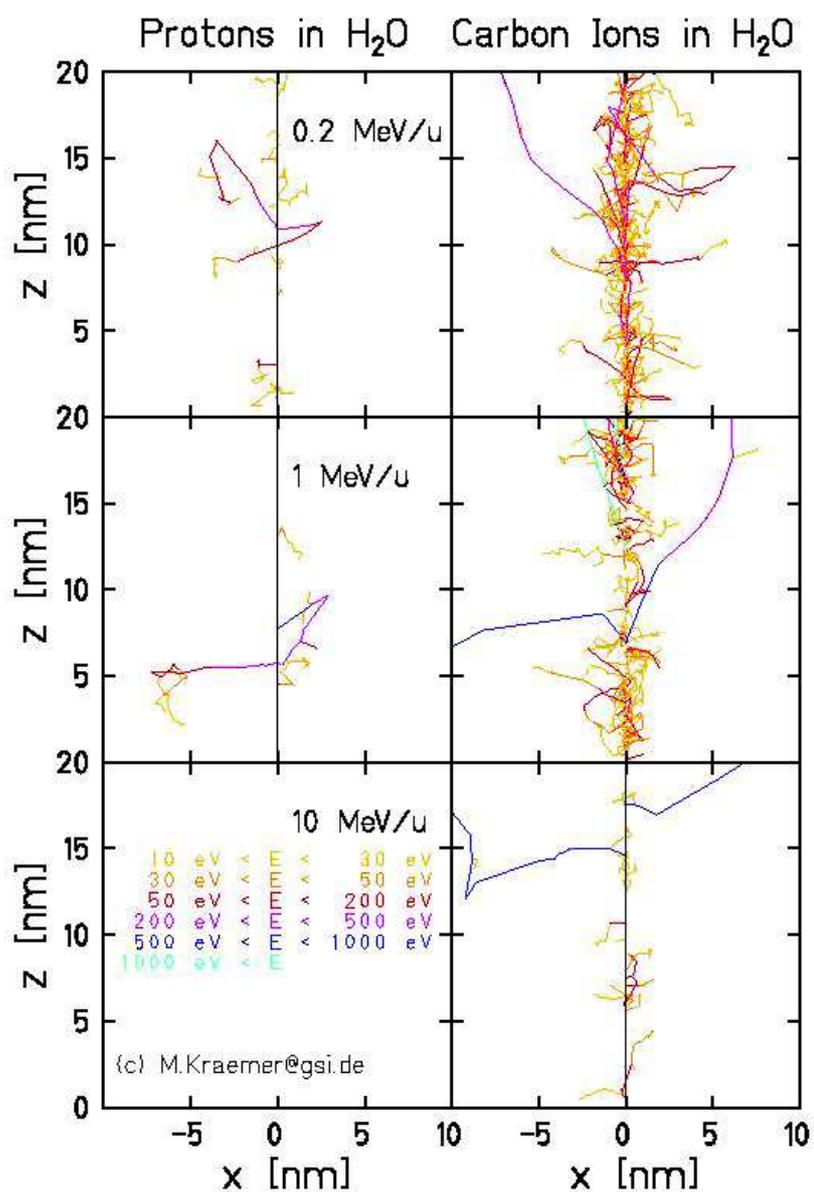


FIGURE 1.5 – La trace des protons et des ions carbone dans l'eau à 10, 1 et 0,2 MeV/u à l'échelle nanométrique, avec la densité des électrons secondaires ainsi que leur énergie [GSI 17] [Kraft 92].

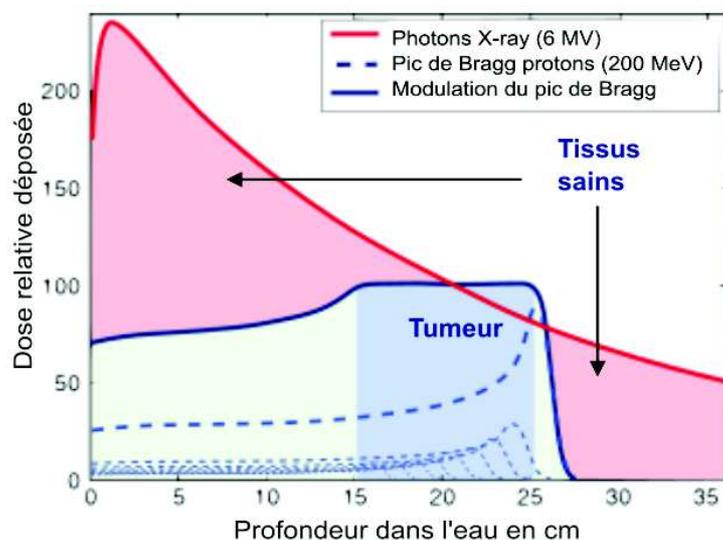


FIGURE 1.6 – Rendement de dose en profondeur pour le SOBP (trait plein bleu) avec les courbes de Bragg (en pointillé bleu) contribuant à l'obtention du SOBP et pour un faisceau de photons de 6 MV (en rouge). La courbe de Bragg de 200 MeV, en pointillé bleu gras, correspond à la contribution permettant de définir la dose maximale associée au SOBP [Efstathiou 13]. Par la suite, le MeV sera utilisé pour définir l'énergie des protons et le MV pour définir le maximum du spectre en énergie des photons X (de même pour keV et kV) [Podgorsak 05].

un faisceau de protons de 200 MeV (en pointillé bleu) traversant de l'eau. La dose à l'entrée du patient et tout au long du parcours est faible et ce jusqu'au pic de Bragg (voir figure 1.6) ; au-delà de ce pic, la dose est quasi nulle. Le pouvoir d'arrêt du proton (et des ions) permet d'obtenir un important gradient de dose (pic de Bragg) dans le plan distal, c'est à dire le plan correspondant à la fin de la zone tumorale et perpendiculaire à l'axe de propagation du faisceau. Afin de couvrir uniformément le volume tumoral en profondeur, ici situé entre 15 et 25 cm de profondeur, il est nécessaire d'étaler le pic de Bragg. En modulant l'énergie du faisceau de protons, il est possible de créer un pic de Bragg étalé, le SOBP (*Spread-Out Bragg Peak*). Le SOBP correspond à la superposition de courbes de Bragg associées à des faisceaux de protons de différentes énergies, donc de différents parcours. La figure 1.6 montre le SOBP, en bleu, issu de la superposition des courbes de Bragg, en pointillé bleu. La courbe de Bragg possédant la plus grande énergie contribue le plus et définit la dose maximale du plateau du SOBP. Sur la figure 1.6, le SOBP permet d'irradier la tumeur avec une dose physique uniforme.

Pour un faisceau de photons de 6 MV sur la figure 1.6, la dose augmente dans les premiers millimètres de profondeur d'eau puis atteint un maximum à 1,5 cm [Abdulla 02]. Ensuite, le rendement de dose en profondeur décroît progressivement avec la profondeur. Le rendement de dose en profondeur pour un faisceau de protons dans l'eau permet d'illustrer un dépôt de dose plus faible en amont de la tumeur et une dose quasi nulle au-delà de la tumeur comparativement au faisceau de photons pour un champ d'irradiation.

En clinique, un traitement combine plusieurs champs d'irradiation, ce qui permet une distribution de dose plus conforme. La figure 1.7 présente la vue en coupe transversale d'une distribution de dose en photons (IMRT) et en protons (IMPT⁵) dans le cas d'un cancer du cou [Kurz 15]. Le volume tumoral est entouré en vert tandis que la moelle épinière (un organe à risque; notion définie dans 1.5.2.1.e) en rouge; le reste des organes et des tissus sains ne sont pas délimités. La dose prescrite est de 50,4 Gy et le dégradé de couleur représente le pourcentage de la dose prescrite, le rouge étant 100% et le bleu 50% de la dose prescrite. En IMRT et IMPT, 100% de la dose prescrite est déposée à la tumeur. Cependant, en IMRT, environ 30% de la moelle épinière reçoit 70% de la dose, alors qu'en IMPT, seule 20% de la moelle épinière reçoit 50% de la dose prescrite. Les tissus sains reçoivent une dose uniquement à proximité immédiate du volume tumoral dans le cas de l'IMPT, l'important gradient de dose distale permettant de limiter la dose dans ces tissus. En IMRT, la dose déposée s'étend fortement autour du volume tumoral.

La définition de ces volumes sera également détaillée plus loin dans ce chapitre.

1.3.2 Avantages biologiques

La sensibilité cellulaire aux radiations ionisantes résulte de plusieurs facteurs dépendant de la source de rayonnement utilisée au cours du traitement ainsi que des caractéristiques du tissu irradié. Selon le type de rayonnement, le débit de dose, le fractionnement du traitement, le type de cellules irradiées, leur stade dans le cycle cellulaire et la quantité d'oxygène dans les cellules, une même dose délivrée n'aura pas les mêmes effets en termes de survie cellulaire.

5. *Intensity Modulated Proton Therapy*. Elle permet une distribution de dose en modulant l'intensité des faisceaux de protons pour chaque champ d'irradiation

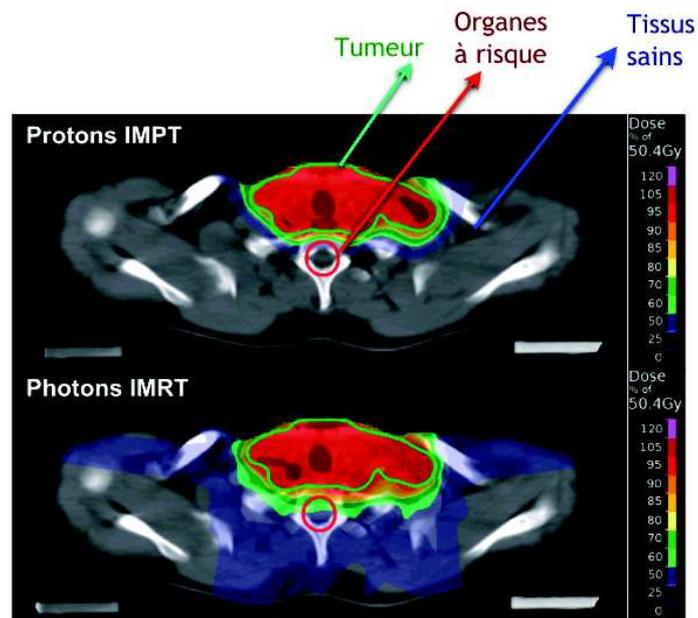


FIGURE 1.7 – Distribution de dose en IMPT (protons en haut) et en IMRT (photons en bas) sur une image correspondant à une coupe transversale dans le cas d'un cancer de la base du crâne. Le contour vert représente la région tumorale; celui en rouge, la moelle épinière. Le dégradé de couleur représente le pourcentage de la dose prescrite, le rouge étant 100% et le bleu 50% de la dose prescrite [Kurz 15].

1.3.2.1 Effets à l'échelle de l'ADN et à l'échelle cellulaire

Les effets biologiques des rayonnements ionisants résultent de différents mécanismes chimiques consécutifs à l'ionisation des molécules constituant le tissu irradié. Deux modes d'action sont possibles :

- Une action directe résultant de l'ionisation des macromolécules constituant la cellule, telles que l'ADN. Celle-ci est la molécule cible des traitements de radiothérapie. Lorsqu'elle n'est pas réparée, elle peut donner lieu soit à une mort cellulaire par apoptose⁶ soit à une mutation⁷.
- L'effet indirect agit via l'interaction des produits de la radiolyse de l'eau [Von-Sonntag 87], les radicaux, avec les différentes molécules constituant la cellule. Les radiations ionisantes produisent, lors des interactions avec les molécules de la cellule, soit des ionisations, soit des excitations électroniques. Après interaction, les molécules d'eau peuvent soit perdre leur énergie d'excitation et retomber à leur état fondamental, soit se dissocier et donner deux radicaux HO^\bullet et H^\bullet . Ces radicaux peuvent se recombinaisonner ou diffuser dans la solution. Ces radicaux diffusés vont alors réagir avec l'ADN [Bensasson 93].

L'altération des propriétés chimiques des molécules composant la membrane et le cytoplasme de la cellule provoque des dysfonctionnements des récepteurs membranaires, du système de transport des molécules entre la cellule et son environnement et de sa perméabilité. L'ADN peut subir trois types d'altérations fréquentes : des altérations de base, des cassures simples d'un brin d'ADN et des cassures doubles de deux brins. Ces dernières lésions sont difficilement réparables par la cellule. D'un point de vue cellulaire, les conséquences des lésions moléculaires sont multiples et dépendent des doses de radiation reçues par la cellule et de sa capacité de réparation.

6. Mort cellulaire programmée. Il s'agit d'un mécanisme régulateur essentiel à l'organisme qui intervient dans l'équilibre entre prolifération et mort cellulaire. Elle permet l'élimination des cellules excédentaires ou néfastes.

7. Modification de l'information génétique d'une cellule. Elle correspond à une modification de bases (A, T, C et G) de l'ADN

1.3.2.2 Facteur d'efficacité biologique relative

A dose absorbée égale, les faisceaux ionisants peuvent être plus ou moins efficaces pour détruire les cellules cancéreuses. Selon le TEL, les effets biologiques peuvent varier et la survie des cellules tumorales peut en être impactée.

Ainsi, la dose absorbée n'est pas suffisante pour décrire l'action des rayonnements sur les tissus vivants. Il est nécessaire de pouvoir comparer les effets délétères en fonction de la nature et l'énergie du rayonnement, ainsi que les conditions d'irradiation, comme le débit de dose et le fractionnement de la dose lors du traitement. Pour réaliser cette analyse, le rapport n°40 de l'ICRU a standardisé la notion entre effet délétère et dose en introduisant la grandeur d'Efficacité Biologique Relative (EBR). Celle-ci est définie comme le rapport de la dose du rayonnement de référence $D_{référence}$ et de la dose du rayonnement étudié $D_{étudiée}$ pour un même pourcentage de survie cellulaire [ICRU 86] par la relation (1.11) :

$$EBR = \frac{D_{référence}}{D_{étudiée}} \quad (1.11)$$

Par convention, la dose de référence choisie est celle du rayonnement de ^{60}Co . Celui-ci, utilisé en routine depuis plus d'un demi-siècle, est considéré comme une référence sûre par l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique (AIEA) [TRS-461 11].

La figure 1.8 schématise une courbe de survie cellulaire en fonction de la dose. En noir, il s'agit de la courbe de survie cellulaire pour le rayonnement de référence. La seconde courbe de survie cellulaire, en rouge, correspond à celle du rayonnement étudié (proton, ions hélium, carbone ou néon, etc...). L' EBR_{10} correspond au rapport de la dose de référence et celle étudiée pour une survie des cellules tumorales de 10%.

La figure 1.9 représente l' EBR_{10} en fonction du TEL en $keV/\mu m$ pour différents ions (proton, ions hélium, carbone et néon) et lignées cellulaires. L' EBR_{10} augmente avec le TEL selon une courbe en cloche présentant un maximum autour de $100 keV.\mu m^{-1}$ [Brenner 99]. La gamme de TEL clinique pour les protons, les ions hélium, carbone et néon est représentée par une ligne horizontale couvrant respectivement des intervalles d'environ $[0,3;10]$, $[1;50]$, $[10;100]$ et $[30;500]$ $keV/\mu m$ le long de la courbe de Bragg. La valeur la plus basse correspond au début de la courbe de Bragg tandis que la valeur la plus élevée correspond au 80% du

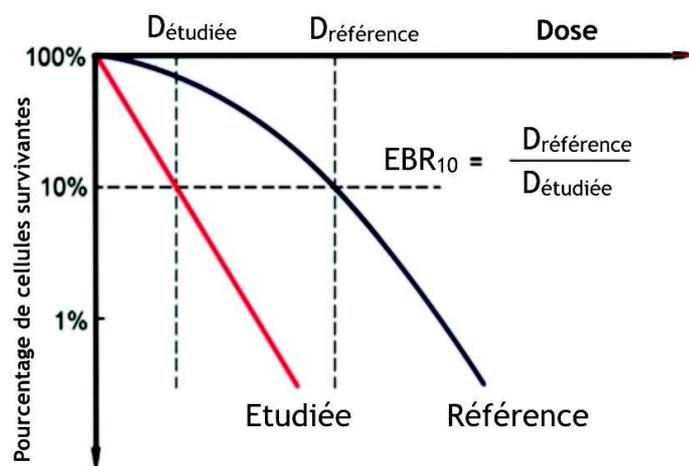


FIGURE 1.8 – Courbes de survie cellulaire définie par le pourcentage de survie cellulaire en fonction de la dose pour le rayonnement de référence (en rouge) et un rayonnement étudié (en noir). L' EBR_{10} correspond au rapport de la dose de référence et celle étudiée pour une survie cellulaire de 10%. [TRS-461 11].

maximum de la courbe de Bragg, c'est-à-dire le parcours. Le proton est le moins sensible en valeur moyenne d'EBR et varie peu le long de son parcours, mais présente des fluctuations (variant entre 0,7 à 1,6) suivant la lignée cellulaire [Loeffler 13]. Tandis que pour l'ion hélium, la valeur de l'EBR augmente et ce jusqu'à atteindre une valeur comprise entre 2 et 4 à la fin de son parcours [Mairani 16]. Concernant l'ion néon, en début de parcours l'EBR est comprise entre 1 et 2, tandis que le pic de Bragg se trouve au delà du maximum de la cloche avec une valeur d'EBR également entre 1 et 2. Pour l'ion carbone, en début de parcours celui-ci présente une valeur en EBR faible (proche de 1) et augmente jusqu'à atteindre une valeur maximum qui coïncide avec son pic de Bragg. La valeur de l'EBR dépend des différentes particules chargées et de la grande variabilité des conditions d'évaluation (type de cellules utilisées, système expérimental, etc.). La valeur retenue en clinique est de 1,1 [Paganetti 02] pour les protons alors que celui des ions carbonés est compris entre 3 et 5 [Weyrather 04].

La figure 1.10 représente le dépôt de dose (SOBP) avec et sans effet biologique. La distribution de dose est simulée par Monte-Carlo et optimisée pour la dose biologique. En fonction de la profondeur, la valeur du TEL augmente ce qui se traduit par une augmentation de la valeur de l'EBR. L'EBR est d'environ 1,1 à l'entrée de la tumeur et augmente au niveau du plan distal. Pour obtenir une dose biologique uniforme, la dose physique doit prendre en compte la valeur de l'EBR le long du SOBP. Ici, la dose physique dans la tumeur est inférieure à la

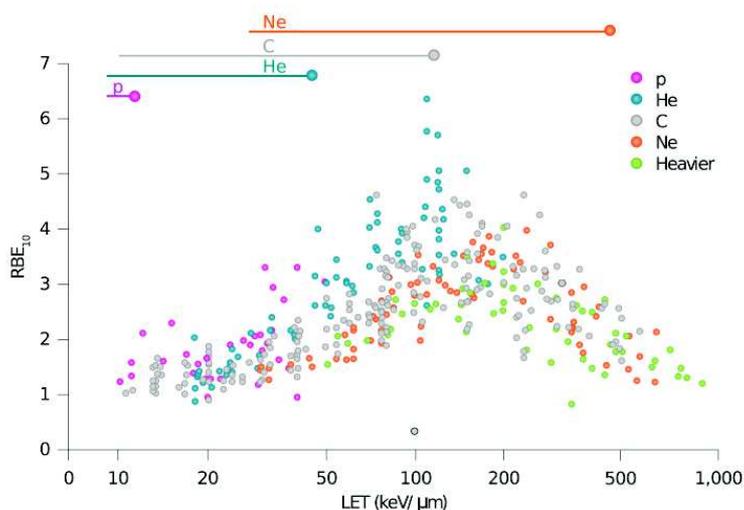


FIGURE 1.9 – Relation entre l'EBR₁₀ et la valeur du TEL pour différentes particules chargées : proton (rose), ions helium (bleu), ions carbone (gris) et ions néon (orange) [Loeffler 13]. La gamme de TEL en conditions cliniques pour chaque particule est représentée par les lignes colorées dont le début et la fin coïncident avec le début et la fin du parcours. Chaque point correspond à une valeur de EBR₁₀ en fonction du TEL pour un type de cellules données.

dose prescrite pour compenser la valeur de l'EBR. Cette technique est utilisée pour optimiser la dose lorsque l'EBR du proton est maîtrisé.

1.3.2.3 Effet Oxygène

La quantité d'oxygène présente dans la cellule a une influence sur les effets biologiques des rayonnements ionisants. Ce facteur agit de manière combinée avec les radicaux libres de la radiolyse de l'eau. La présence d'oxygène va accentuer l'effet toxique des radicaux libres en produisant de nouveaux radicaux et en provoquant des dégradations de l'ADN par oxydation. Ainsi, les cellules en présence d'oxygène lors de l'irradiation (hyperoxie) sont plus sensibles aux radiations que celles en hypoxie voire anoxie (quantité faible ou quasi nulle d'oxygène). Il faut donc une dose plus importante pour détruire une cellule en hypoxie qu'une cellule oxygénée. Afin de quantifier cet effet, une grandeur a été établie, le facteur d'amplification de l'oxygène OER (*Oxygen Enhancement Ratio*) pour un taux de survie de 10% défini par l'équation (1.12) :

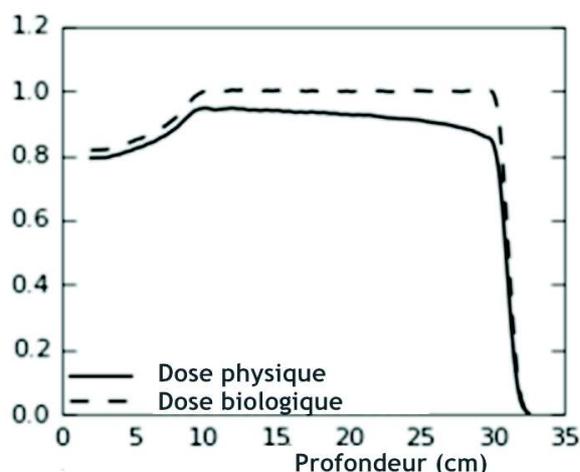


FIGURE 1.10 – Rendement de dose en profondeur d’une courbe de Bragg étalée dans l’eau. En trait plein, la dose physique uniforme de 10 à 30 cm ; en ligne pointillée, la dose biologique corrigée par la valeur de l’EBR [Lindsay 16].

$$OER_{10} = \frac{D_{\text{hypoxie/anoxie}}}{D_{\text{hyperoxie}}} \quad (1.12)$$

avec D_{hypoxie} la dose nécessaire en l’absence d’oxygène pour un effet biologique donné et $D_{\text{hyperoxie}}$ la dose produite pour ce même effet biologique.

Sur la figure (1.11), les valeurs de l’OER sont représentées pour différents types de cellules en fonction du TEL. La gamme en TEL des protons et ions hélium, carbone et néon est illustrée par une ligne horizontale sur la figure (1.11), de façon similaire à la figure 1.9. Pour les mêmes lésions cellulaires, les protons ont une valeur d’OER d’environ 3 et varie peu entre le début et la fin de la courbe de Bragg. Pour les ions hélium, la valeur de l’OER diminue légèrement entre le début et la fin de la courbe de Bragg, passant d’environ 3 à 2,5. Pour le carbone et le néon, la valeur de l’OER passe respectivement de 3 à 1,5 et 2,5 à 1 entre le début et la fin de la courbe de Bragg. Plus un ion est lourd, plus son OER sera faible. L’ion carbone est intéressant car celui-ci permet d’avoir un OER avantageux en fin de parcours dans la tumeur hypoxique. Pour un élément plus lourd la valeur de l’OER tend vers 1 quelque soit le type de cellules, en fin de parcours.

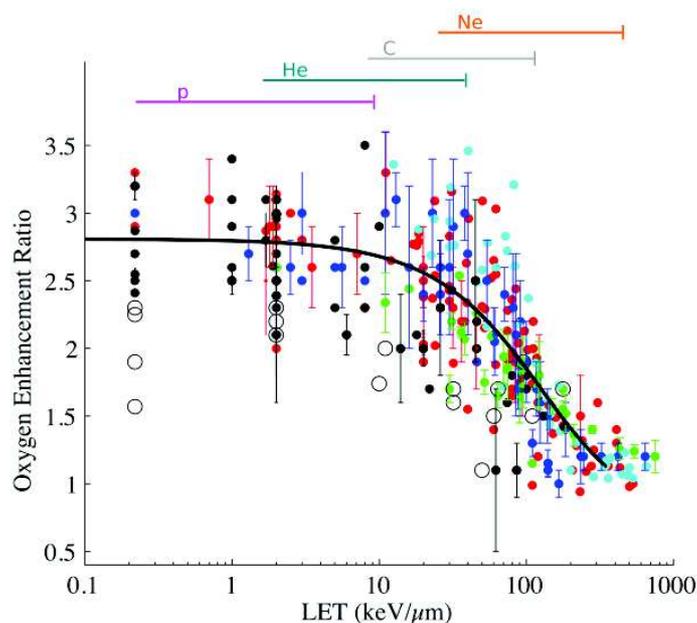


FIGURE 1.11 – Valeurs de l’OER pour un taux de survie de 10% (OER_{10}) en fonction du TEL pour des protons et des ions hélium, carbone et néon avec leur gamme en TEL associée [Wenzl 11]. L’ OER_{10} en fonction du TEL est reporté pour différents types de cellules : en cercles pleins pour les cellules in vitro et en cercles vides pour les cellules in vivo. Les couleurs des cercles correspondent aux différentes lignées cellulaires : rouge V79, bleu T1, vert R1, cyan HSG ; noir autre. La courbe noire représente l’ajustement des valeurs de l’OER en fonction du TEL. Les lignes horizontales représentent les gammes en TEL dont le début et la fin correspondent au début et à la fin de la courbe de Bragg pour chaque type de particules.

1.4 Techniques de mise en forme du faisceau de protons

Dans cette section, seront présentées les techniques de mise en forme du faisceau de protons en vue d'un traitement en protonthérapie. Il existe deux types de mise en forme du faisceau : passive et active [Paganetti 05].

De nos jours, ces deux modalités de délivrance de faisceau sont utilisées et/ou coexistent au sein des installations de hadronthérapie, bien que la méthode active devienne de plus en plus répandue [PTCOG 17]. La tête d'irradiation est composée d'un système de mise en forme du faisceau et d'un système de monitoring du faisceau. Cette dernière permet de modifier et surveiller le faisceau pour atteindre la distribution de dose prescrite dans le volume tumoral [Wieszczycka 01]. Le faisceau de protons est décrit par une distribution gaussienne, caractérisée par sa largeur σ (en mm). L'ordre de grandeur de l'énergie d'un faisceau pour le traitement est compris entre 60 et 200 MeV.

1.4.1 Mise en forme passive

Développée en 1975 par le *Lawrence Berkeley National Laboratory* [Crowe 75], la méthode passive a été la première méthode de mise en forme du faisceau de protons. Elle s'est ensuite répandue à travers le monde. Le système de conformation passive, représenté sur la figure 1.12 est composé d'un modulateur d'énergie, un diffuseur pour obtenir un champ large, un compensateur pour se conformer à la forme du volume à irradier au niveau du plan distal et d'un collimateur pour délimiter le champ d'irradiation.

Le modulateur d'énergie permet d'obtenir un SOBP. Il s'agit d'une roue composée de plusieurs épaisseurs croissantes avec un matériau de Z faible (typiquement de l'aluminium ou du carbone). C'est la mise en rotation de cette roue pendant l'irradiation du faisceau qui permet d'irradier la tumeur en profondeur [Paganetti 05]. Le système de diffusion permet d'élargir le faisceau pour que celui-ci couvre le champ d'irradiation. Il est constitué d'un matériau de Z élevé et de faible épaisseur. Un compensateur, quant à lui, permet de compenser les parcours des protons selon la morphologie du patient, l'inhomogénéité des tissus traversés et la forme de la tumeur [Chu 93]. La forme du compensateur (voir la figure 1.12) permet de se conformer à la tumeur. Il est le plus souvent fabriqué en acrylique ou en cire [Paganetti 12].

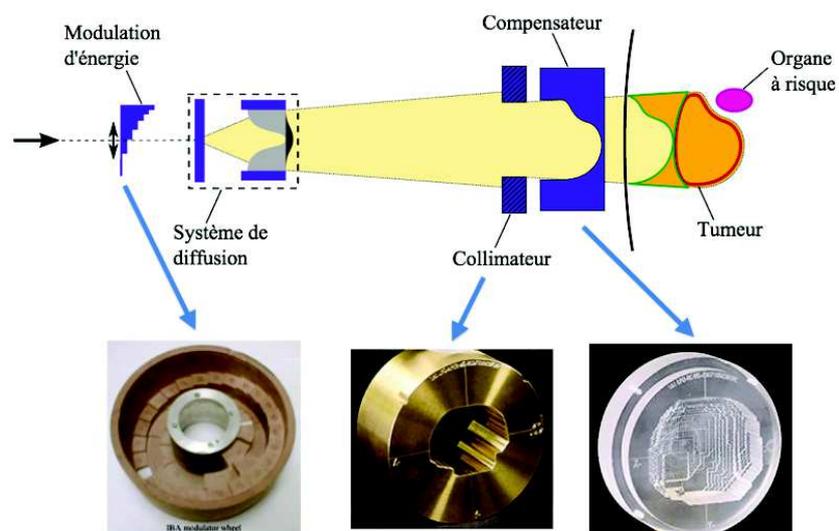


FIGURE 1.12 – Système de conformation passive d'un faisceau de protons composé d'un modulateur d'énergie, d'un système de diffusion, d'un collimateur et d'un compensateur. L'effet sur la distribution de la dose est indiqué en orange. Le volume tumoral est défini par le contour rouge tandis qu'un organe sain est représenté en rose et les tissus sains sont indiqués par le contour vert [Peucelle 16].

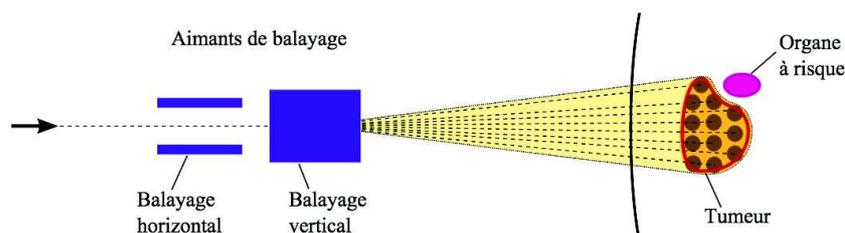


FIGURE 1.13 – Système de conformation active (*Pencil Beam Scanning*, PBS) d'un faisceau de protons composé d'aimants qui permettent de pouvoir contrôler le faisceau horizontalement et verticalement, ainsi que son effet sur la distribution de dose. L'effet sur la distribution de la dose est indiqué en orange. Le volume tumoral est défini par le contour rouge tandis qu'un organe sain est représenté en rose [Peucelle 16].

Le collimateur fabriqué en cuivre est aussi spécifique à chaque patient [Paganetti 12]. Sur la figure 1.12, le contour en vert représente la dose excédentaire déposée dans les tissus sains. Elle dépend de l'épaisseur et de la forme de la tumeur.

1.4.2 Mise en forme active

Jusqu'aux années 1990, la conformation passive était le seul mode de traitement utilisé pour la protonthérapie. En 1995, l'Institut Paul Scherrer à Villigen (Suisse) a développé une conformation du faisceau de protons, dite active [Pedroni 95]. Grâce à des aimants, le faisceau de protons est dévié horizontalement et verticalement de telle sorte que le faisceau balaye le volume cible point par point. Le temps nécessaire pour passer d'un point à un autre varie de 0,5 à 5 ms et dépend de la dose par faisceau [Kooy 15]. En moyenne, le traitement des tumeurs se termine en quelques minutes [Matsuda 09]. La figure 1.13 illustre le principe de cette technique.

La modulation en énergie et le balayage du faisceau permettent d'irradier le volume tumoral en profondeur. Du fait de l'absence d'élément diffusant, comme la collimation et la compensation, le mode actif offre une meilleure conformation de la dose au volume à irradier et une meilleure protection des organes à risque et des tissus sains [Smith 09]. Comme le mode passif est à l'origine de doses non souhaitées autour du volume à irradier, certaines tumeurs proches de tissus sains peuvent être traitées avec une meilleure conformation en mode actif [Durante 16].

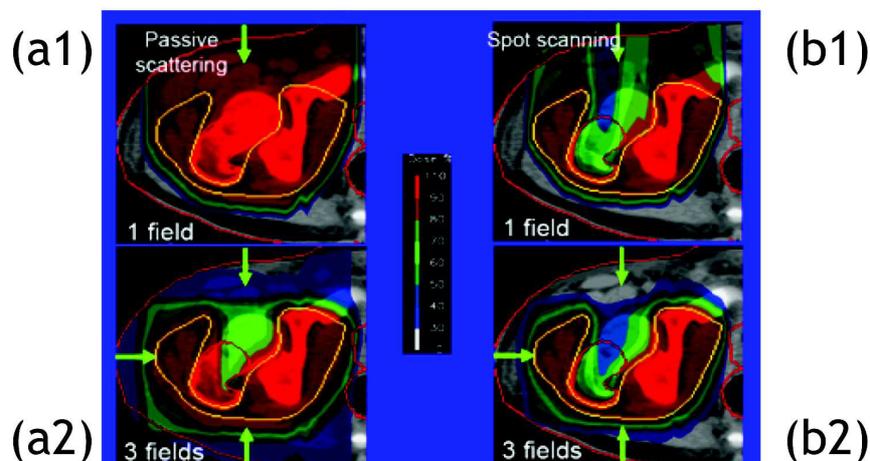


FIGURE 1.14 – La distribution de dose entre le mode passif (a) et le mode actif (b) pour le sarcome. Le contour en jaune représente le volume cible, tandis que le contour en rouge représente l’organe sain. En (a1) et (a2) la distribution de dose est obtenue en mode de délivrance passive pour respectivement 1 et 3 champs d’irradiation. Tandis qu’en (b1) et (b2), la distribution de dose est obtenue en mode de délivrance active pour respectivement 1 et 3 champs d’irradiation [Zahra 10].

La figure 1.14 met en parallèle les zones chaudes (en rouge) de dose dans un plan de traitement de protonthérapie utilisant un mode de mise en forme passive et active. Pour chaque mode, le plan de traitement est réalisé avec un (a1 et b1) ou trois (a2 et b2) champs d’irradiation. Le contour en jaune correspond au volume tumoral à irradier. Pour le mode passif, l’organe à risque reçoit une forte dose avec une fraction non négligeable de son volume qui reçoit plus de 90% de la dose prescrite tandis que pour le mode actif, celui-ci se place dans une zone froide de dose variant entre 40 et 70 %. La dose est donc plus conforme dans le cas d’une délivrance active quelque soit le nombre de champs d’irradiation.

1.5 Planification du traitement

La radiothérapie conventionnelle est basée sur l’information obtenue à partir d’une imagerie par TDM-X. Pour la réalisation du plan de traitement, les volumes d’intérêt doivent être définis sur cette imagerie. Il en est de même en hadronthérapie. Cependant, l’utilisation de l’imagerie TDM-X en protonthérapie limite le potentiel de cette thérapie. Dans cette section,

le déroulement d'un traitement en protonthérapie, les volumes d'intérêts, les incertitudes et la transformation des données TDM-X en données utiles pour la planification du traitement seront décrits. Ensuite, les différentes stratégies mises en oeuvre pour minimiser les incertitudes seront discutées.

1.5.1 Déroulement d'un traitement de protonthérapie

En premier lieu, le médecin pose un diagnostic et définit un plan de traitement en dessinant sur l'image les contours des volumes à irradier mais également les tissus sains [Podgorsak 05]. L'image est ensuite utilisée par les physiciens des hôpitaux afin de réaliser le plan de traitement qui calcule la dosimétrie prévisionnelle du patient. Le plan de traitement est transféré en salle de traitement et à l'aide d'imageries dites "vue de faisceau" et nommées BEV⁸, le positionnement du patient est assuré [Kahn 16]. Une fois le patient correctement positionné, le traitement est délivré lors d'une première séance. Au cours des séances de traitement suivantes, de multiples vérifications et une vigilance accrue permettent d'évaluer son bon déroulement, d'intervenir à différents niveaux et d'adapter au besoin le traitement entre deux séances, comme illustré par le diagramme 1.15.

1.5.2 Plan de traitement

La conversion de l'imagerie TDM-X pour la protonthérapie souffre d'incertitudes. Ces incertitudes peuvent conduire à des erreurs de parcours de plusieurs millimètres jusqu'à plus de 1 cm selon la région anatomique traitée. Des incertitudes supplémentaires existent en ce qui concerne le positionnement du patient et des organes à l'intérieur de celui-ci. Les stratégies mises en place pour limiter l'impact de ces incertitudes vont être discutées dans cette section. Dans ce contexte, l'intérêt et l'apport de l'imagerie proton seront également présentés.

8. *Beam's Eye View* est une technique d'imagerie utilisée en radiothérapie X pour l'assurance qualité et la planification des traitements. L'imagerie BEV est principalement utilisée pour s'assurer que l'orientation relative du patient et de la machine de traitement est correcte. L'image BEV contient les images de l'anatomie du patient permettant son positionnement correct.

CHAPITRE 1. DE LA PROTONTHÉRAPIE À L'IMAGERIE PROTON

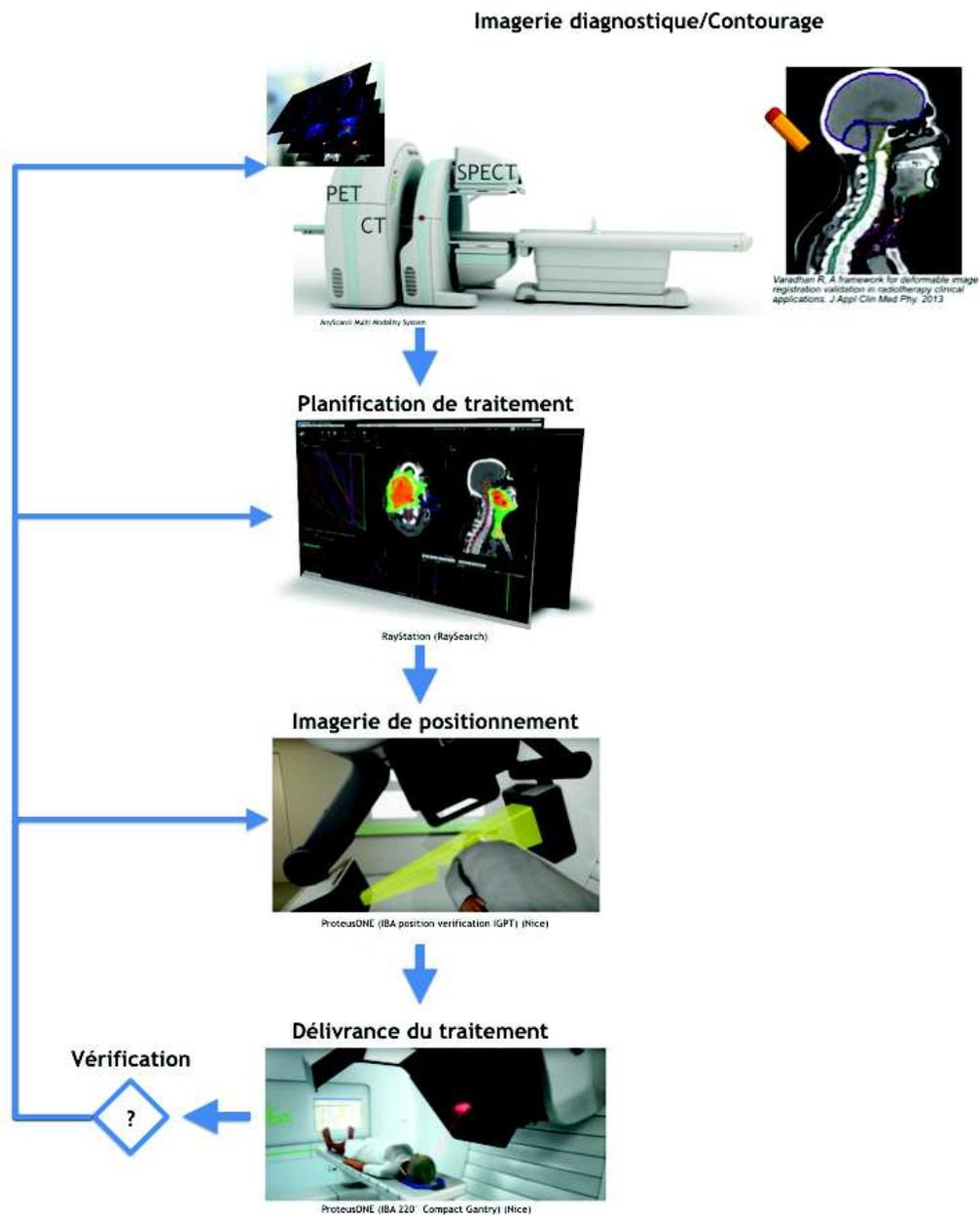


FIGURE 1.15 – Résumé des tâches effectuées en protonthérapie inspiré de Arabinda et al. [Arabinda 16]

1.5.2.1 Définition des volumes d'intérêt

L'un des principaux défis de l'administration de la dose en radiothérapie est la minimisation de son erreur. En effet, la complexité de la délivrance de la dose en radiothérapie rend difficile son estimation. Les sources d'incertitude sont multiples, par exemple le mouvement de la tumeur dans le patient, les erreurs de positionnement sur la table d'irradiation du patient, un changement de volume et/ou de forme de la tumeur, ainsi qu'un changement dans l'anatomie du patient comme une perte de poids, ou une croissance en ce qui concerne les enfants. Afin de minimiser ces erreurs, des dispositifs de contention sont utilisés pour immobiliser le patient, ainsi que des systèmes de positionnement laser et des tables de traitement sophistiquées. Il est nécessaire de garantir une distribution correcte de la dose en présence de ces incertitudes, en s'assurant que la dose administrée à la tumeur ne s'écarte pas des recommandations de l'ICRU, qui pour rappel sont comprises entre -5 et +7% [ICRU 99] de la prescription. Ceci permet de juger de la robustesse du plan de traitement. Le concept de volume de traitement [ICRU 10] s'inscrit dans ce contexte.

1.5.2.1.a Volume tumoral macroscopique

Le volume tumoral macroscopique GTV (*Gross Tumour Volume*) est la masse tumorale maligne macroscopique identifiable, palpable ou visible [ICRU 93a] par le médecin en utilisant les techniques d'imagerie telles que le TDM, le TEMP, l'IRM ou la TEP. La détermination de ce volume dépend principalement de deux facteurs : les performances des modalités d'imagerie utilisées, et l'expérience du médecin. Il est donc tout à fait possible que deux médecins avec une expérience différente définissent des GTV différents, traduisant une certaine subjectivité dans le processus [Weiss 03].

1.5.2.1.b Volume cible anatomo-clinique

Comme le GTV a une part de subjectivité et que les modalités d'imagerie ont une résolution limitée, certaines cellules malignes ne seront pas identifiées comme faisant partie du GTV. Le volume cible anatomo-clinique CTV (*Clinical Target Volume*) prend en compte une marge qui permet d'inclure ces cellules tumorales invisibles, microscopiques en appliquant

une extension du GTV. La prescription de la dose clinique s'applique sur le CTV. La détermination de ce volume se fait avant le choix de la modalité de traitement ou de la technique utilisée puisque celui-ci ne prend en compte que l'incertitude du volume tumoral. Le CTV est habituellement généré en appliquant une marge au GTV. Par exemple, pour un traitement du cancer des ganglions lymphatiques du cou, le CTV est de 10 à 20 mm [Merlotti 14b], avec un minimum de 5 mm pour des structures connues comme des barrières naturelles [Chao 02]. Selon le type de tumeur et son emplacement, la taille de la marge sera différente. L'expérience clinique basée sur les récurrences chez des patients présentant le même type de tumeur permet de juger de cette marge [Chao 02] .

1.5.2.1.c Volume cible interne

Le volume cible interne ITV (*Internal Target Volume*) est une extension du CTV par une marge interne (IM :*Internal Margin*), de 2 à 6 mm pour le traitement du cancer du pancréas, par exemple [Merlotti 14a]. Cette marge correspond à un changement de position et de volume du CTV, de forme et d'anatomie du patient. Ce concept a été introduit par l'ICRU dans le rapport 62 à une époque (1999) où l'IGRT⁹ n'était pas répandue. Cette notion est toujours utilisée dans les centres de radiothérapie des pays en développement.

1.5.2.1.d Volume cible prévisionnel

Toutes les modalités de traitement présentent une incertitude due aux tolérances des machines, comme par exemple la position de l'isocentre¹⁰ dans une salle de traitement, que ce soit dans une salle de radiothérapie conventionnelle ou une salle de protonthérapie. Ces tolérances peuvent remettre en cause la délivrance de la dose au CTV et les variations au cours du traitement. C'est la raison pour laquelle le volume cible de planification (PTV pour *Planning Target Volume*) est une extension de l'ITV (ou du CTV, si l'ITV est négligé) qui vise à prendre en compte tous les effets et variations géométriques, et les inexactitudes, afin que le CTV reçoive la dose prescrite. Le PTV dépend aussi de l'incertitude sur le positionnement du patient dans la salle de traitement et donc de la précision des outils comme les dispositifs

9. *Image-Guided Radiation Therapy*. Elle permet de localiser le volume tumoral lors du traitement via une acquisition d'image volumétrique 3D.

10. L'isocentre correspond à l'intersection des axes des champs d'irradiation et des axes de rotation.

d'immobilisation et les lasers. La taille du PTV dépend du degré d'incertitude de la modalité et de la technique de délivrance qui sont spécifiques à l'établissement de santé. Pour le traitement des cancers en général, le PTV est de 5 mm [Merlotti 14b]. Cependant, pour le traitement des cancers du cou et de la tête, une marge de 3 mm peut être considérée [Chen 14]. Il n'y a pas consensus concernant la taille des marges, elles font l'objet de débats dans la littérature [Van-Herk 04] [Purdy 04] [Van-Herk 00]. Le PTV représente finalement le volume cible à irradier.

1.5.2.1.e Organe à risque

L'organe à risque OAR est un volume distinct et à part. C'est un organe dont la radiosensibilité est telle que la dose reçue peut être significative par rapport à sa tolérance, nécessitant éventuellement un changement de l'agencement du faisceau ou un changement de dose prescrite. Une attention particulière doit être accordée aux organes qui, bien qu'ils ne soient pas immédiatement adjacents au CTV, possèdent une radio-tolérance très faible. Tous les organes dont la tolérance au rayonnement est critique doivent être définis complètement et vérifiés, habituellement en utilisant le registre QUANTEC¹¹ référençant les tolérances de chaque organe [Lawrence 10], pour éviter les biais lors de l'évaluation du plan de traitement. L'idée est de s'assurer que la dose absorbée dans les OAR est inférieure au seuil, même en présence d'incertitudes. Les volumes décrits ci-dessus sont présentés sur la figure 1.16. Celle-ci montre comment les différents volumes sont liés les uns aux autres, tels que les rapports n° 62 de l'ICRU les définissent.

1.5.2.2 Sources d'incertitudes sur la distribution de la dose

Les sources d'incertitudes sont nombreuses et ont un impact sur la détermination du PTV. Dans cette section, ne seront présentées que les sources d'incertitudes liées au parcours du proton et à la conversion de l'imagerie TDM-X pour la protonthérapie. Les différentes stratégies mises en place pour protéger les OAR seront présentées.

11. *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic* est un guide résumant la probabilité de complication des tissus en radiothérapie.

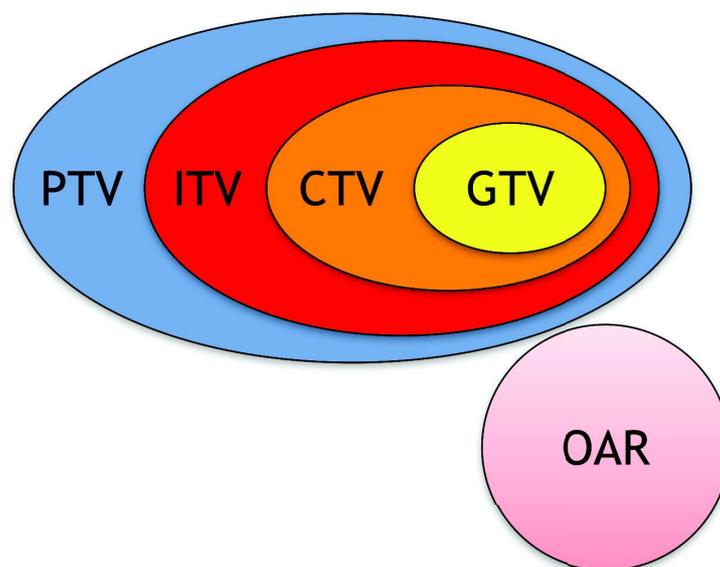


FIGURE 1.16 – Représentation schématisée des différents volumes définis lors du plan de traitement : GTV=Gross Tumour Volume, CTV=Clinical Target Volume, ITV=Internal Target Volume, PTV=Planning Target Volume, OAR=Organs at risk

1.5.2.2.a Parcours et dispersion latérale

En radiothérapie X conventionnelle, une légère modification de l'épaisseur du milieu traversé par le faisceau de photons a un impact faible sur le dépôt de dose. Inversement, pour la protonthérapie, il est essentiel de connaître et de contrôler le parcours du faisceau en raison du fort gradient de dose au niveau du pic de Bragg.

La figure 1.17 montre l'impact des incertitudes sur la distribution de dose pour les photons et pour les protons. Sur la figure 1.17 (a), une incertitude sur la variation de la dose en fonction de la distance montre pour les photons un faible impact sur la dose déposée après le volume tumoral (cercle rouge). Sur la figure 1.17 (b), en protonthérapie, du fait du fort gradient de dose à la fin de la courbe de Bragg, les incertitudes ont un impact important sur la distribution de la dose. La protonthérapie est donc plus sensible aux incertitudes que la radiothérapie conventionnelle X [Knopf 13] [Pflugfelder 08].

Le fractionnement de la dose permet de limiter l'effet des incertitudes liées au positionnement du patient et de renforcer la réponse tumorale. Mais, du fait du fractionnement de la dose totale, le traitement peut s'étaler sur plusieurs semaines au cours desquelles une mo-

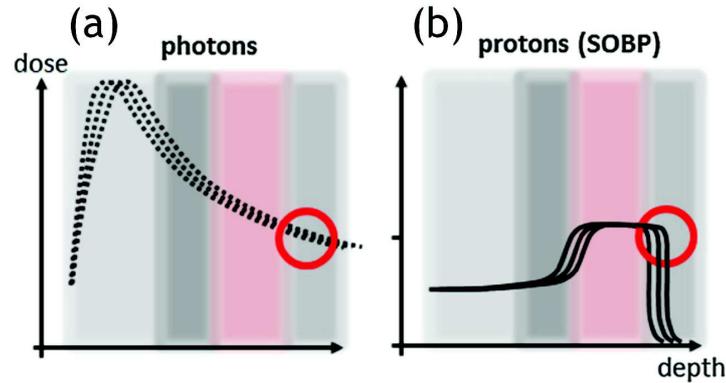


FIGURE 1.17 – Impact des incertitudes sur les courbes de dose en profondeur pour les photons (a) et pour les protons (b) [Knopf 13]. La zone rose représente la tumeur, la zone en gris clair représente les tissus sains en aval de la tumeur qui sont sensibles aux incertitudes tandis que la zone en gris foncé représente les tissus sains en amont de la tumeur.

dification dans l'anatomie du patient peut intervenir. Cette modification de l'anatomie peut être due à divers facteurs en lien ou non avec la radiothérapie comme une perte ou un gain de poids mais également une modification de la géométrie ou de la masse de la tumeur pendant la durée du traitement. Ces modifications peuvent dépasser les marges prévues et compromettre l'efficacité du traitement [Li 15].

1.5.2.2.b Conversion de l'imagerie TDM-X pour la protonthérapie

Par nature, les interactions des photons avec la matière sont différentes de celles entre le proton et la matière. En protonthérapie, les coefficients d'atténuation de l'image TDM-X sont convertis en une grandeur représentant la perte d'énergie des protons dans un milieu équivalent-eau telle que le pouvoir d'arrêt relatif à l'eau RSP (*Relative Stopping Power*). Une courbe d'étalonnage permet d'évaluer les RSP à partir des coefficients d'atténuation.

Chaque voxel correspondant à un volume élémentaire de l'image TDM-X contient une valeur en unités de Hounsfield (UH). L'UH est exprimée en fonction de la mesure du coefficient d'absorption dans laquelle la densité de l'eau est définie à 0 UH, tandis que la densité de l'air est définie à -1 000 UH. Dans chaque voxel la valeur UH est donnée par l'équation (1.13) :

$$UH = 1\,000 \times \frac{\mu_x - \mu_{\text{eau}}}{\mu_{\text{eau}}} \quad (1.13)$$

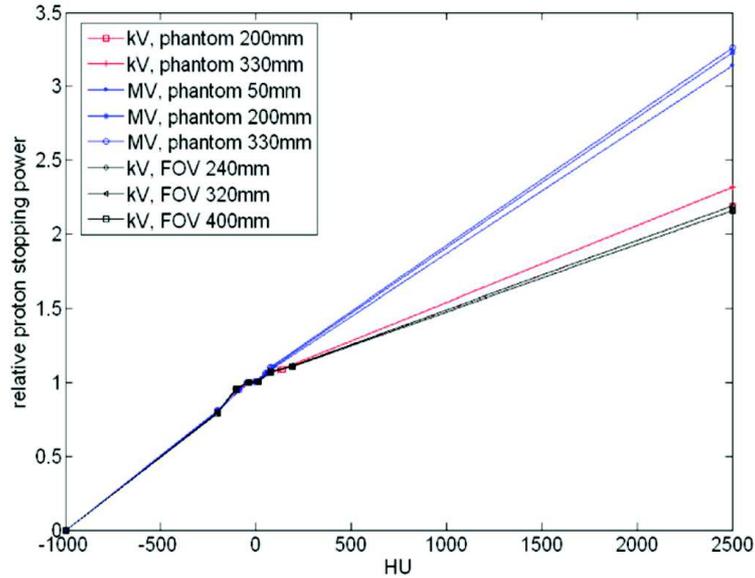


FIGURE 1.18 – Variations du pouvoir d'arrêt relatif du proton en fonction des valeurs HU, pour une image TDM-X réalisée à 120 kV et une à 3,5 MV pour des diamètres d'objet et des champs de vue différents [De-Marzi 13]

Où μ_{eau} est le coefficient d'absorption linéique de l'eau et μ_x est le coefficient d'absorption linéique du matériau traversé.

Les courbes d'étalonnage sont différentes selon l'énergie utilisée ou le diamètre de l'objet et le champ de vue en particulier pour les valeurs de HU dans les tissus denses tels que l'os. Un exemple de courbe d'étalonnage est illustré par la figure 1.18 pour une image TDM-X réalisée à 120 kV et une image réalisée à 3,5 MV. Pour les tissus de densité inférieure à l'eau, ces paramètres ont un impact faible sur les valeurs de conversion. Tandis que pour les tissus plus denses que l'eau l'énergie utilisée ou le diamètre de l'objet et le champ de vue ont un impact sur la courbe d'étalonnage. Cet étalonnage permettant la transformation des HU en RSP est entaché d'erreur. Une incertitude d'environ 4% est observée sur le pouvoir d'arrêt et d'autant sur le parcours du proton [De-Marzi 13] [Paganetti 11].

La diffusion du faisceau et les interactions nucléaires sont aussi estimées à partir de l'imagerie TDM-X [Kanematsu 12]. Pour estimer correctement ces grandeurs à partir des images TDM-X, des procédés de correction complexes prenant en compte le durcissement du faisceau ou la présence d'artefacts dus à la présence de densités fortes doivent être mis en oeuvre cas par cas [De-Marzi 13]. Le durcissement du faisceau de photons X correspond à l'augmenta-

tion de son énergie moyenne avec la profondeur ; il influence l'incertitude sur le parcours du proton dans le milieu. En effet, lorsqu'une image TDM-X est effectuée à une énergie donnée, celle-ci correspond à l'énergie maximale du spectre en énergie du faisceau de photons X. Cependant, les coefficients d'atténuation massique linéique qui régissent la perte de fluence des photons dépendent de l'énergie. Par exemple, pour un objet uniforme composé d'eau traversé par un faisceau de photons X issu d'un TDM-X, le durcissement du faisceau a pour effet de créer un artefact, nommé artefact en cuvette. Cet artefact se caractérise par une surestimation sur le bord de l'objet et une sous-estimation au centre des valeurs reconstruites de l'objet [Schaffner 98]. La présence d'objets métalliques à l'intérieur du patient, comme un remplissage dentaire, dégrade considérablement la précision de l'image reconstruite et crée des artefacts. L'atténuation extrême due à ces implants se traduit d'une part par des régions très lumineuses sur l'image dont les valeurs UH sont erronées et d'autre part par des valeurs reconstruites faussées dans les tissus situés à proximité [Jakel 07].

En protonthérapie, de tels artefacts affectent de manière conséquente l'incertitude sur le parcours des protons : les effets de durcissement du faisceau implique une incertitude sur le parcours du proton de l'ordre de 1,5% [Schaffner 98] alors que localement les artefacts métalliques engendrent des incertitudes de l'ordre de 18% [Jakel 07]. En plus des incertitudes sur l'étalonnage, d'autres incertitudes existent comme la diffusion et les réactions nucléaires qui ont un impact en protonthérapie. Les incertitudes sur la diffusion et la consommation du faisceau sont de 3% [Sawakuchi 08] [Palmans 05]. Ces multiples corrections à apporter à la conversion ont tendance à diminuer la robustesse du plan de traitement.

1.5.2.3 Stratégies de traitement optimisé

Actuellement deux types de stratégie sont adoptées pour optimiser le traitement : l'une est l'ajustement des marges, l'autre est une stratégie de protection distale et latérale.

1.5.2.3.a Augmentation des marges

Pour tenir compte de l'incertitude sur le parcours, les marges en PTV ont été reconsidérées pour le cas particulier de la protonthérapie. Il n'y a pas de consigne standardisée, chaque centre définit ses propres marges du PTV. A titre d'exemple, les marges cliniques appliquées

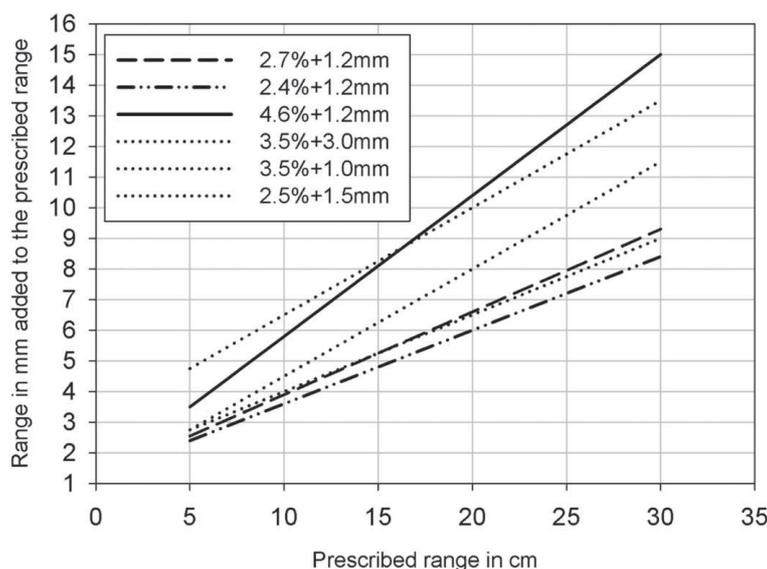


FIGURE 1.19 – Les marges prises, en mm, en fonction de la profondeur de la tumeur. Ligne en pointillé : les marges typiquement appliquées sur le parcours des protons dans les centres de protonthérapie. Ligne hachurée : marges estimées analytiquement. Ligne pleine : marges estimées par simulation Monte-Carlo. [Paganetti 12]

sur le parcours (R) sont représentées sur la figure 1.19, l'hôpital de Massachusetts applique une marge de $0,035 \times R + 1$ mm, l'Institut de protonthérapie de MD Anderson et Loma Linda $0,035 \times R + 3$ mm, tandis que l'Institut de protonthérapie de Floride $0,025 \times R + 1,5$ mm. Une estimation systématique des marges a été simulée par Monte-Carlo ($0,046 \times R + 1,2$ mm) et calculée analytiquement ($0,027 \times R + 1,2$ mm) par Paganetti et al. [Paganetti 12]. Ces marges conduisent à déposer une dose plus importante dans les tissus sains ou organes à risque avoisinant la tumeur. La réduction de ces marges est un enjeu important spécialement pour des tumeurs proches d'organes à risque.

1.5.2.3.b Protection distale et latérale

En plus de ces marges, il est possible d'optimiser le plan de traitement en adoptant une stratégie consistant à choisir des angles de champ de faisceau en fonction des incertitudes sur le parcours et les OAR. Ce qui conduit à adopter une stratégie qui consiste à protéger les OAR avec des champs d'irradiations latéraux [Knopf 13] [Bussiere 03].

Par conséquent, la direction du faisceau est choisie de telle sorte qu'une structure critique

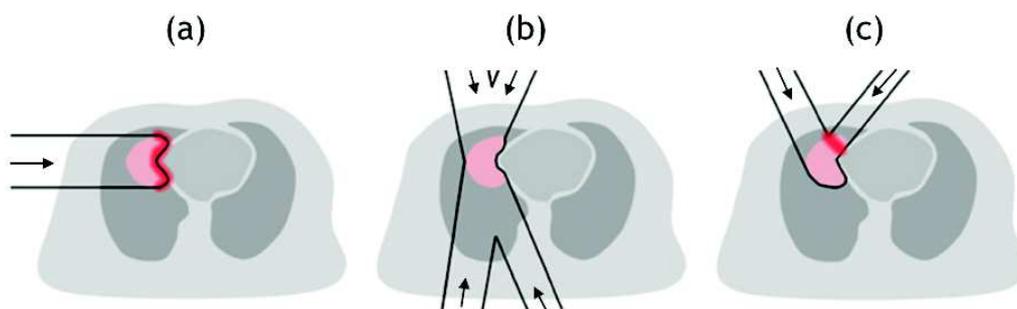


FIGURE 1.20 – Le schéma en (a) illustre la stratégie de protection distale, en (b) latérale et en (c) la combinaison des deux [Knopf 13]. En rose est représentée la tumeur, en gris le coeur qui est l'organe à risque. Ces stratégies de protection distale et latérale permettent de rendre compte de la sensibilité de ces organes vis à vis des incertitudes en parcours.

ne soit pas placée en aval du pic de Bragg, dans le but de ne pas administrer de la dose à l'OAR. Le schéma de la figure 1.20 (b) illustre l'approche de la protection latérale avec la combinaison de 4 faisceaux. Dans ce cas, le parcours des protons est plus important, donc la pénombre latérale est plus importante que dans le cas de la protection distale. Les directions du faisceau sont choisies de sorte que la pénombre latérale épargne les organes critiques. Dans ce cas, un plus grand volume de tissus sains est irradié comparativement au cas de la protection distale (schéma de la figure 1.20 (a)). Il est également possible de combiner la protection distale et latérale, comme sur le schéma de la figure 1.20 (c) qui représente un compromis.

1.5.2.4 Intérêt et potentiel de l'imagerie proton

Comme décrit précédemment, les UH de l'imagerie TDM-X doivent être étalonnées en RSP pour la protonthérapie, ce qui implique des incertitudes donc des marges supplémentaires. L'un des principaux avantages de l'imagerie proton proposée par Cormack et al. en 1963 [Cormack 63] est de permettre de s'affranchir de l'étalonnage des UH en RSP afin de réduire les marges. D'autres avantages sont identifiés tels que l'absence d'artefact de durcissement du faisceau et une dose potentiellement plus faible en imagerie proton [Hanson 78]. Il est également possible d'envisager l'utilisation de l'imagerie proton en mode "vue de faisceau" afin de diminuer les incertitudes sur le positionnement du patient. L'imagerie proton a un fort potentiel pour réduire l'incertitude sur le parcours en vérifiant en amont le parcours attendu. De plus, via cette imagerie, il est possible de reconstruire l'image avec différentes

grandeurs physiques propres aux interactions entre le proton et le milieu traversé. Comme expliqué dans la suite, il est possible de réaliser une image via la perte d'énergie, la diffusion et les interactions nucléaires [Bopp 15] du faisceau avec le milieu.

1.6 Tomographie proton

Historiquement, une approche discrétisée pour la tomographie proton a été considérée. Elle est appelée pCT classique pour *proton Computed Tomography*. Cette approche discrétisée se base sur la mesure de la position, de l'angle et de l'énergie de chaque proton traversant l'objet à imager.

Avec le développement du mode de délivrance actif, une approche intégrée de la tomographie proton a récemment été proposée au sein de notre groupe. Cette nouvelle approche intégrée consiste à mesurer faisceau par faisceau les grandeurs physiques nécessaires à l'imagerie tomographique. Elle sera nommée pBCT pour *proton Beam Computed Tomography*.

1.6.1 Approche discrétisée

Dans le cadre de la pCT classique, le principe et les méthodes décrits dans la littérature permettant d'obtenir les grandeurs nécessaires pour la tomographie vont être présentés. L'état de l'art des différents prototypes existants à travers le monde sera également présenté ainsi que les performances associées à ces prototypes.

1.6.1.1 Principe

Dans l'approche discrétisée, chaque proton est considéré de façon individuelle. La connaissance de l'énergie perdue pour chaque proton à travers un milieu (fantôme ou patient) permet de caractériser celui-ci en termes de pouvoir d'arrêt. Il est possible, à partir de l'équation de Bethe–Bloch, de déterminer la valeur du parcours équivalent dans l'eau WEPL (*Water Equivalent Path Length*) des protons suivant la formule 1.14 [Hurley 12] :

$$-\int_{E_{entree}}^{E_{sortie}} \frac{dE}{S(I_{eau}, E)} = \int_L RSP \cdot dl = WEPL \quad (1.14)$$

Avec E_{entree} l'énergie initiale connue du proton, E_{sortie} l'énergie mesurée à la sortie du patient, L le parcours du proton dans le patient, $S(I_{eau}, E)$ le pouvoir d'arrêt dans l'eau à l'énergie E , RSP le pouvoir d'arrêt relatif à l'eau et I_{eau} le potentiel moyen des électrons dans l'eau. Il est à noter que dans cette équation la valeur du potentiel d'ionisation dans l'eau est une estimation.

De même, $S(I_{eau}, E)$ est une estimation ainsi que le parcours (L) du proton dans le fantôme [Schaffner 98]. L'estimation du parcours du proton dans le fantôme sera décrite dans la section suivante.

La figure 1.21 représente le schéma d'un tomographe proton. Les tomographes étudiés de nos jours sont composés d'un ensemble de trajectographes pour mesurer la position et l'angle des protons et d'un *range meter* ou d'un calorimètre pour mesurer respectivement le parcours ou l'énergie de sortie [Heimann 04]. Cet ensemble de détecteurs tourne autour du patient afin d'obtenir les différentes projections nécessaires à la reconstruction tomographique. Le patient est positionné entre deux trajectographes qui permettent d'obtenir la direction de chaque proton. En connaissant la trajectoire du proton avant et après avoir traversé le patient, il est possible d'estimer le parcours du proton dans celui-ci qui est définie par L dans l'équation (1.14) [Williams 04]. En effet contrairement aux photons, les protons interagissent par diffusion coulombienne multiple dans le milieu, comme expliqué précédemment dans la section 1.2.2.2. De ce fait, les protons effectuent un parcours stochastique qui peut être approximé par une courbure de longueur L (représentée par la ligne verte sur la figure 1.21) qu'il est possible d'estimer [Li 06].

Une bonne estimation du parcours du proton dans le fantôme est un enjeu majeur lorsqu'on considère la résolution spatiale d'un imageur proton [Schneider 94].

1.6.1.2 Estimation du parcours du proton

Pour corriger l'effet de la diffusion des protons dans le patient, et ainsi améliorer la résolution spatiale de l'image, plusieurs méthodes d'estimation du trajet du proton ont été proposées

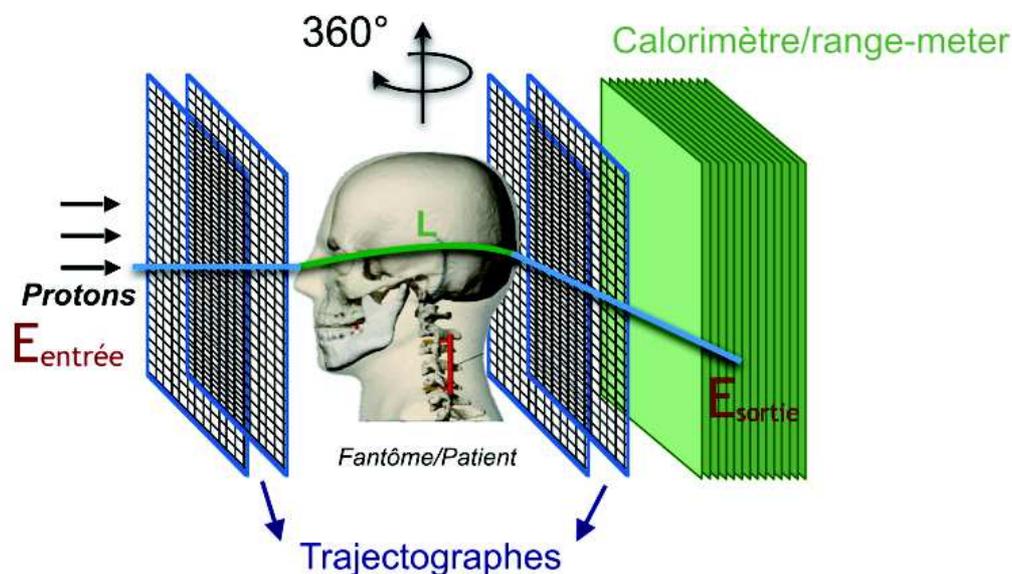


FIGURE 1.21 – Vue schématique d'un tomographe proton composé de deux ensembles de trajectographes situés avant et après le fantôme ou patient pour mesurer la position et l'angle des protons et d'un *range meter* ou un calorimètre pour mesurer l'énergie de sortie des protons. La trajectoire du proton L dans le fantôme est en vert.

[Collins-Fekete 16] [Schulte 08] [Li 06] [Williams 04]. Dans cette section, les méthodes utilisées pour déterminer le parcours du proton dans le fantôme seront détaillées. Quelle que soit la méthode utilisée, il est d'usage de supposer que le milieu traversé est constitué d'eau.

1.6.1.2.a Parcours linéaire

L'une des méthodes les plus simples, étudiée au début de l'imagerie proton, était l'approximation en ligne droite du parcours du proton. En mesurant uniquement la position des particules au-delà du fantôme, il est possible de tracer une ligne droite à travers celui-ci [Hanson 81], comme illustré sur la figure 1.22(a). C'est la méthode la plus simple, mais également la moins précise. En effet, le parcours du proton peut être différent de l'estimation, comme illustré schématiquement sur la figure 1.22(a). Une seconde méthode estimant la position du proton à l'avant et à l'arrière du fantôme permet de définir la trajectoire du proton selon une droite passant par le fantôme [Pemler 99], comme illustré sur la figure 1.22(b).

La mesure de l'angle d'incidence et de sortie des protons en plus de leurs positions permet

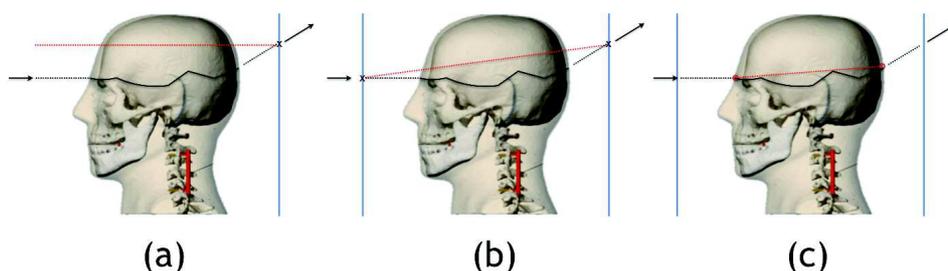


FIGURE 1.22 – Vue schématique des différentes solutions (a,b,c) pour estimer le parcours du proton. La ligne noire représente la trajectoire du proton, la ligne pointillée en rouge représente l'estimation du parcours du proton dans le fantôme.

de définir une trajectoire rectiligne uniquement dans le fantôme [Li 06], comme illustré sur la figure 1.22(c). Cependant, il faut au préalable connaître les points d'entrée et de sortie du proton dans le fantôme lui-même (point rouge sur la figure 1.22(c)), sans quoi le parcours ne peut être estimé qu'entre les deux systèmes de trajectographes délimitant l'espace disponible pour le fantôme (figure 1.22(b)). Cette technique produit donc une imagerie proton de qualité dégradée [Li 06]. Afin d'améliorer la qualité de l'image, à défaut de connaître la trajectoire exacte du proton, il est possible de l'estimer.

1.6.1.2.b Parcours le plus probable

Pour estimer le parcours le plus probable MLP (*Most Likely Path*), il faut utiliser les positions et les directions en amont et en aval du fantôme. La méthode MLP est une estimation probabiliste déterminée à partir de l'information sur la position et la direction du proton [Erdelyi 09] [Schulte 08] [Williams 04] [Schneider 94], comme illustré sur la figure 1.23(a). Cependant, dans la littérature, de nombreuses études utilisent le cas de la figure 1.23(b), avec un objet parfaitement défini et connu. Ainsi la MLP n'est évaluée que dans l'épaisseur du fantôme. Cette configuration est la plus favorable. Cependant, dans le cas d'une estimation de la MLP sans a priori sur le fantôme, il faut se placer dans le cas de la figure 1.23(a).

Afin de déterminer la MLP, trois hypothèses sont faites. Le proton traverse un milieu homogène composé d'eau, la diffusion et la perte d'énergie du proton sont supposées être continues [Schulte 08]. L'expression du parcours le plus probable est définie par l'équation 1.15 :

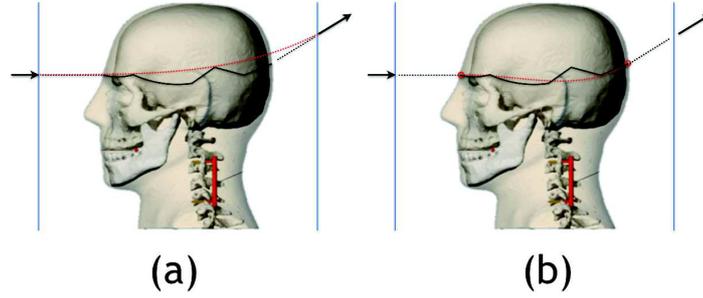


FIGURE 1.23 – Vue schématique des différentes solutions (a,b) pour estimer le parcours le plus probable du proton. La ligne noire représente la trajectoire du proton, la ligne pointillée rouge représente l'estimation du parcours du proton dans le fantôme

$$T_{MLP} = A.T_{entree} + B.T_{sortie} \quad (1.15)$$

Où T_{MLP} représente la matrice trajectoire correspondant au parcours le plus probable. T_{entree} et T_{sortie} sont les deux vecteurs contenant les informations relatives aux positions et angles en entrée et sortie que le système de trajectographie fournit. A et B sont des matrices qu'il faut ajuster et qui permettent en tenant compte de la diffusion du proton dans le milieu de définir une courbe représentant la trajectoire la plus probable [Williams 04] [Schulte 08]. Pour calculer les matrices A et B, il est nécessaire de connaître et de tenir compte de la perte d'énergie des particules dans l'eau en fonction de la profondeur. Celle-ci est ajustée par un polynôme de degré 5 pour un faisceau parallèle de protons de 200 MeV dans l'eau en utilisant la simulation Monte-Carlo. La diffusion du proton dans l'eau est également estimée grâce à l'équation (1.3) en fonction de la profondeur pour un faisceau parallèle mono-énergétique et unidirectionnel. L'utilisation de la MLP du proton permet d'améliorer l'une des contraintes de l'imagerie proton qui est sa faible résolution spatiale [Collins-Fekete 16] [Rescigno 15]. En utilisant la MLP la résolution spatiale est améliorée d'environ 30 % [Rescigno 15].

1.6.1.3 Mesure de l'énergie du proton

En imagerie proton, un calorimètre ou un *range meter* sont utilisés respectivement pour la mesure de l'énergie (E_{sortie} dans l'équation (1.14)) des protons ou le parcours du proton et permettent la détermination du WEPL via la connaissance de la trajectoire de chaque

proton [BIPM 12]. Dans le contexte de l'imagerie proton un calorimètre permet de mesurer directement l'énergie résiduelle E_{sortie} des protons à la sortie du patient ou du fantôme. Un *range meter* permet de mesurer le parcours résiduel. Ce parcours résiduel doit être converti par une procédure d'étalonnage qui permet de calculer le WEPL [Uzunyan 16].

1.6.1.4 Autres types d'imagerie

Les propriétés intrinsèques d'interaction des protons avec la matière sont à l'origine de trois types d'imagerie [Bopp 15] : une imagerie traduisant le parcours du proton (présentée précédemment), une imagerie de la diffusion du proton et l'imagerie de l'interaction nucléaire du proton avec la matière. Ainsi, un tomographe proton est capable en plus de fournir les informations nécessaires à l'imagerie en parcours, en diffusion et en transmission.

Le concept de l'imagerie de diffusion a été expliqué en 1972 par West et Sherwood [West 72] et repris par Saudinos et Charpak [Saudinos 75]. Les travaux de Charpak [Charpak 76] ont démontré que l'imagerie basée sur la diffusion du proton était possible [Charpak 79]. Récemment, Bopp et al. [Bopp 13] [Bopp 15] ont apporté la preuve de concept de l'imagerie en diffusion et la possibilité d'obtenir une image quantitative ainsi que son potentiel pour le traitement.

L'imagerie par interaction nucléaire consiste à mesurer le taux de transmission des protons dans la matière [Bopp 13] [Bopp 15]. Les études se penchant sur cette imagerie ont pour but d'évaluer le potentiel qu'elle apporterait en termes d'informations complémentaires sur la composition des tissus pour aider à différencier les matériaux avec des RSP proches.

Les informations issues de ces trois types d'imagerie sont complémentaires. L'exploitation de ces informations possède un intérêt pour la planification du traitement.

1.6.1.5 Prototypes existants

Il existe différents prototypes de détecteurs à travers le monde qui utilisent différentes technologies. Trois notions sont importantes et contraignent le système de détection pour l'approche discrétisée : la résolution en position et en direction, la longueur de radiation et le taux d'acquisition que le système de détection et son électronique associé sont capables

		TERA	PRIMA	LLU/NIU
Trajectographe	Type de détecteur	Triple-GEM	SSD	SSD/Scintillateur + fibres
	Résolution en position	0,85 mm	0,79 mm	0,8 mm/0,27 mm
	Taux d'acquisition	10 kHz	10 kHz	10 kHz/2 MHz
Calorimètre	Type de détecteur	—	YAG	CsI/—
	Résolution en énergie	—	4%	≈ 1-10%/—
	Taux d'acquisition	—	10 kHz	10 kHz/—
range meter	Type de détecteur	Scintillateur	—	—/Scintillateur
	Résolution en parcours	1,7 mm	—	—/1,1 mm
	Taux d'acquisition	10 kHz	—	—/2 MHz

TABLE 1.1 – Les différents groupes de recherche et leur prototype de pCT composé de trajectographes, d'un calorimètre ou d'un *range meter* ainsi que les performances associées en termes de résolution et de taux d'acquisition.

de traiter. La résolution en position et en direction a une incidence sur la résolution spatiale de l'image reconstruite. La longueur de radiation du détecteur influence la trajectoire de la particule. Le taux d'acquisition conditionne le flux de particules qu'il est possible d'utiliser sans saturer le système de détection et donc conditionne le temps nécessaire pour réaliser une imagerie proton.

Différents groupes à travers le monde travaillent actuellement sur l'imagerie proton et développent des prototypes de pCT. Quelques-uns des groupes qui ont construit, testé des prototypes et réalisé une reconstruction de l'image sont répertoriés dans le tableau 1.1.

Le groupe TERA (*Terapia con Radiazioni Adroniche*) est une collaboration italienne qui utilise les détecteurs gazeux triple-GEM (*Gas Electron Multiplier*) pour la partie trajectographe et des scintillateurs plastiques couplés à des fibres pour la partie *range meter*. La surface active du trajectographe gazeux est suffisante puisque des surfaces de l'ordre de 30×30 cm² sont possibles. Une résolution sur la position de l'ordre de $850 \mu\text{m}$ est atteint [Amaldi 11]. Le *range meter* est constitué de plaques de scintillateurs plastiques juxtaposées avec une épaisseur de l'ordre du millimètre. Cette épaisseur a été choisie selon la dispersion sur le parcours (section 1.2.2.3) de protons de 200 MeV, qui est d'environ 3 mm [Janni 82]. Les émissions de lumière dans le *range meter* sont converties en utilisant la lecture sur des SiPMs. Une résolution sur le parcours résiduel de 1,7 mm est obtenue par le *range meter*. Un taux d'acquisition de 10 kHz est atteint par le système de détection [Amaldi 11].

Le groupe PRIMA (*PRotonIMAgining*) est aussi une collaboration italienne qui utilise les détecteurs à base de silicium pixelisé pour la partie trajectographe et des scintillateurs YAG pour la partie calorimètre. La taille de la surface active du trajectographe pose problème car

elle est de $51 \times 51 \text{ mm}^2$ [Sipala 11]. Une solution proposée par Ziegler et al. [Ziegler 08] est d'utiliser plusieurs détecteurs juxtaposés les uns aux autres dans le but d'agrandir la surface de détection, ce qui augmente son coût [Bashkirov 16]. Le calorimètre a une résolution en énergie de 4% pour un faisceau de 60 MeV. Le taux d'acquisition du système est de 10 kHz [Sipala 11].

Le groupe LLU/NIU (*Loma Linda University and Northern Illinois University*) a élaboré plusieurs prototypes. Le premier est à base de silicium pour la partie trajectographe et d'un calorimètre, comme le groupe PRIMA. Le second prototype est composé de scintillateurs couplés à des fibres pour la partie trajectographe et d'un *range meter* constitué de plaques de scintillateurs plastiques juxtaposées et incrustées de fibres couplées à des photomultiplicateurs. La surface active du trajectographe SSD est de $9,0 \times 17,4 \text{ cm}^2$ et une résolution de 0,8 mm est atteinte avec un taux d'acquisition de 10 kHz. Le calorimètre est composé de CsI couplés avec des photodiodes dont la résolution en énergie varie de 1 à plus de 10% en fonction de l'énergie résiduelle. Une résolution d'environ 1% sur le parcours reconstruit est obtenue pour un parcours de 220 mm dans l'eau à 200 MeV ; ce qui représente 2,2 mm de résolution [Sadrozinski 13].

La partie trajectographe du deuxième prototype conçu par le groupe LLU/NIU est composée de fibres scintillantes couplées à des fibres claires + SiPM (*Silicon photomultipliers*) dont la résolution sur la position est de 0,27 mm avec un taux d'acquisition annoncé de 2 MHz. Le *range meter* permet une résolution sur le parcours résiduel de 1,1 mm avec un taux d'acquisition aussi annoncé de 2 MHz. Expérimentalement, un taux d'acquisition d'environ 1 MHz a été confirmé pour l'ensemble du système d'imagerie [Caesar 17].

D'autres études ont aussi été proposées en recherche et développement. L'étude menée par Pemler et al. [Pemler 99] présente pour la mesure de la position des protons, une solution à base de fibres scintillantes. Des fibres carrées de 2 mm de côté lues par des tubes photomultiplicateurs sont utilisées. Les auteurs affirment parvenir à une résolution spatiale de l'ordre de 1 mm sur la position du proton [Pemler 99]. Par ailleurs, l'idée d'utiliser des fibres circulaires de 1 mm de diamètre en double couche et lues par des photomultiplicateurs en silicium SiPM a été proposée par Gearhart et al. [Gearhart 12]. Ce système de détection atteint un taux d'acquisition de 5 MHz sans pouvoir quantifier la résolution spatiale. D'autres équipes, comme *Niigata* au Japon, obtiennent des taux d'acquisition très faibles en utilisant

un trajectographe à base de silicium et un calorimètre à base de scintillateur NaI [Saraya 13].

1.6.1.6 Les spécifications préconisées pour la pCT

En plus d'une bonne résolution sur la position, l'énergie ou le parcours résiduel, un système d'imagerie proton doit avoir un haut taux d'acquisition. En 2004, une première spécification pour la pCT a été décrite par Schulte et al. [Schulte 04b] qui préconise un temps d'acquisition inférieur à 5 minutes et une dose au patient inférieure à 50 mGy pour une reconstruction d'une tête d'environ $20 \times 20 \times 20 \text{ cm}^3$. Ces paramètres sont basés respectivement sur le temps d'acquisition et la dose en TDM-X pour un patient. La mesure de l'information sur la position, la direction, l'énergie ou le parcours résiduel pour chaque proton dans l'approche discrétisée nécessite des détecteurs dédiés [Bashkirov 16] [Hurley 12] [Schulte 04b]. Le taux d'acquisition nécessaire à la pCT classique devrait être de 200 MHz pour une tomographie effectuée en 5 minutes en tenant compte de la structure temporelle du faisceau de protons selon l'accélérateur considéré [Rescigno 15] mais le taux d'acquisition des prototypes existants est d'environ 1 MHz pour les plus performants. Le suivi de chaque proton constitue donc un obstacle à la mise en place de la pCT classique en routine clinique dans les centres de protonthérapie. En effet, ces prototypes ne permettent pas de suivre chaque proton avec un taux d'acquisition suffisant pour que celui-ci puisse être utilisé dans des conditions cliniques. Pour outrepasser cette contrainte sur le taux d'acquisition, une toute nouvelle approche intégrée a été proposée au sein de notre groupe ; elle est présentée dans la section suivante.

1.6.2 Une nouvelle approche intégrée (pBCT)

L'approche intégrée considère des faisceaux de protons de quelques millimètres de largeur. Il est possible de mettre en place une détection en mode intégré en se basant sur la technique de balayage actif, c'est-à-dire une mesure de la position, de la largeur et de l'énergie résiduelle pour chaque faisceau de protons. L'avantage principal de cette approche est de s'affranchir des problèmes de taux d'acquisition. Le principe de l'approche intégrée, la méthode pour l'estimation du parcours moyen du faisceau ainsi que celle de l'énergie moyenne du faisceau vont être présentés.

1.6.2.1 Principe de l'approche intégrée

Comme pour le cas de l'approche discrétisée, l'approche intégrée (1.16) est basée sur l'équation (1.14) et modifiée pour tenir compte de l'énergie, du parcours et du $\langle WEPL \rangle$ moyens du faisceau [Rescigno 15] :

$$- \int_{\langle E_{entree}^{faisceau} \rangle}^{\langle E_{sortie}^{faisceau} \rangle} \frac{dE}{S(I_{eau}, E)} = \int_{\langle L^{faisceau} \rangle} RSP \cdot dl = \langle WEPL \rangle \simeq \langle WET \rangle \quad (1.16)$$

Avec $\langle E_{entree}^{faisceau} \rangle$ et $\langle E_{sortie}^{faisceau} \rangle$ l'énergie moyenne à l'entrée et à la sortie du faisceau, $\langle L^{faisceau} \rangle$ le parcours moyen du faisceau dans le fantôme, $\rho(r)$ le pouvoir d'arrêt relatif à l'eau RSP et $S(I_{eau}, E)$ le pouvoir d'arrêt dans l'eau à l'énergie E.

Dans le cas où la trajectoire des protons d'un faisceau a une courbure négligeable (rapport entre le $R_{projeté}$ et R_{CSDA} d'environ 0,1% à l'énergie considérée [Berger 05]), celle-ci peut être définie par une ligne droite. Dans ce cas le parcours du proton est assimilable au $\langle WET \rangle$ (*Water Equivalent Thickness*) c'est-à-dire la valeur moyenne de l'épaisseur équivalent eau traversée.

Le système d'imagerie pBCT est similaire à celui présenté précédemment (voir figure 1.21). Pour cette approche intégrée, le calorimètre mesure l'énergie moyenne du faisceau et les trajectographes mesurent la largeur et la position de chaque faisceau de protons.

1.6.2.2 Estimation du parcours moyen du faisceau

Mesurer la position et la largeur du faisceau à l'avant et à l'arrière du fantôme permet la propagation du profil du faisceau, comme illustré sur la figure 1.24(a). La mesure de la divergence d'incidence et la divergence de sortie des protons, en plus de leur position et de leur largeur, permet de définir une trajectoire dans le fantôme, comme illustré sur la figure 1.24(b). Cependant, il faut au préalable connaître les points d'entrée et de sortie du faisceau dans le fantôme lui-même (point rouge sur la figure 1.24(b)), sans quoi on ne peut l'estimer qu'entre les deux trajectographes délimitant l'espace disponible pour le fantôme (figure 1.24(a)).

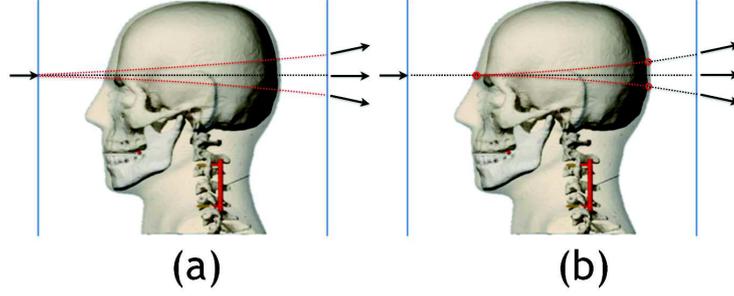


FIGURE 1.24 – Vue schématique des différentes solutions (a,b) pour estimer le parcours du faisceau. La ligne noire représente la trajectoire moyenne du faisceau, la ligne pointillée rouge représente l'estimation de l'enveloppe du faisceau dans le fantôme.

Le formalisme pour décrire le parcours moyen du faisceau dans l'eau $\langle L^{faisceau} \rangle$ peut être exprimé pour un faisceau [Rescigno 15] par l'équation 1.17 :

$$\langle L_i^{Faisceau} \rangle = \sum_{j=0}^n P_{ij} \langle l_j \rangle \quad (1.17)$$

Où $\langle l_j \rangle$ représente la longueur de la corde du $i^{\text{ème}}$ faisceau traversant le $j^{\text{ème}}$ voxel, P_{ij} représente la contribution du $j^{\text{ème}}$ voxel au parcours moyen du faisceau, définie par l'équation 1.18.

$$P_{ij} = \frac{N(z_{c,j})}{N(0)} \int_{x_{c,j}-d/2}^{x_{c,j}+d/2} dx \int_{y_{c,j}-d/2}^{y_{c,j}+d/2} dy \frac{\exp(-\frac{r^2}{\sigma^2(z_{c,j})})}{\pi \sigma^2 z_{c,j}} \quad (1.18)$$

d est la taille du voxel, $x_{c,j}$, $y_{c,j}$ et $z_{c,j}$ définissent les coordonnées du centre des voxels, le rapport $N(z_{c,j})/N(0)$ définit la consommation du faisceau à la profondeur $z_{c,j}$, r^2 est la divergence radiale, σ représente l'écart-type à la profondeur $z_{c,j}$ du faisceau gaussien.

La propagation du faisceau de protons dans le milieu est estimée par l'équation 1.17 permettant d'attribuer dans chaque voxel une valeur en WET pondérée par faisceau.

1.6.2.3 Mesure de l'énergie moyenne du faisceau

Comme décrit dans le cas de l'approche discrétisée, la mesure de l'énergie résiduelle peut se faire à l'aide d'un calorimètre. Cependant, au lieu de mesurer l'énergie de chaque proton, ce dernier mesure l'énergie moyenne de chaque faisceau à la sortie du fantôme. Or, du fait de la consommation du faisceau, il faut estimer ou mesurer cette dernière dans le fantôme et corriger l'énergie moyenne mesurée par le calorimètre par le rapport du nombre de protons à l'entrée et à la sortie ($N_{entrée}/N_{sortie}$). Dans le cas où la consommation du faisceau est mesurée, cela implique le comptage de chaque proton et la problématique du taux d'acquisition resurgit. Dans le cas où la consommation du faisceau est estimée par simulation, cela implique de faire l'hypothèse que le fantôme traversé soit composé d'eau, ce qui est à l'origine d'artefact sur les images reconstruites [Rescigno 15].

Dans le cas de l'utilisation d'un *range meter*, le coefficient de transmission n'intervient pas. Mais, le *range meter* mesurant le parcours résiduel, il serait nécessaire de mettre en place une procédure d'étalonnage permettant de retrouver l'énergie résiduelle [Uzunyan 16]. C'est la raison pour laquelle un *range meter* sera utilisé et son principe sera expliqué dans le chapitre suivant.

1.7 Conclusion

Bien qu'il soit maintenant largement admis que les propriétés physiques des protons donnent à la protonthérapie un avantage balistique par rapport à la radiothérapie X conventionnelle, il reste encore la question de son degré de maîtrise. De plus, l'image TDM-X utilisée pour déterminer les volumes d'intérêt à l'intérieur du patient dégrade la conformation de dose dans le patient. Afin de diminuer les incertitudes liées à la conversion de l'image TDM-X en image en pouvoir d'arrêt relatif, l'imagerie proton est une des solutions possibles. La pCT classique est basée sur une approche discrétisée. Cependant, elle nécessite un haut taux d'acquisition permettant de suivre chaque proton (200 MHz). C'est la raison pour laquelle, une nouvelle approche intégrée a été proposée au sein de notre groupe ouvrant la voie à une imagerie pBCT permettant de s'affranchir des problèmes d'acquisition. Dans le chapitre 2, les outils mis en place pour la simulation des éléments du système de détection composé d'un

CHAPITRE 1. DE LA PROTONTHÉRAPIE À L'IMAGERIE PROTON

trajectographe et d'un *range meter* seront présentés. Les différentes méthodes permettant d'obtenir les grandeurs nécessaires à la pBCT seront également expliquées.

Matériels et Méthodes

Sommaire

2.1	Cahier des charges	58
2.2	Choix du détecteur	60
2.2.1	Trajectographe	61
2.2.2	Range meter	63
2.3	Simulations Monte Carlo	64
2.3.1	Geant4	64
2.3.2	Gate	66
2.4	Grandeurs nécessaires à la tomographie	66
2.4.1	Position et largeur du faisceau	67
2.4.2	Principe de la mesure en WET	67
2.4.2.1	Méthode MaxMet	67
2.4.2.2	Méthode de déconvolution	68
2.5	Reconstruction de l'imagerie tomographique	71
2.5.1	Projection et Sinogramme	71
2.5.2	Méthodes de reconstruction de l'image	71
2.5.3	Reconstruction de l'image par rétroprojection filtrée	72
2.6	Fantômes et métriques pour l'évaluation de la qualité d'image . . .	75
2.6.1	Uniformité	76
2.6.2	Résolution spatiale	78
2.6.3	Fantôme de densité électronique	84
2.6.4	Fantôme du modèle tumoral et organe à risque	87
2.7	Conclusion	87

Dans le chapitre précédent, le contexte général de l'utilisation de l'imagerie proton a été posé et quelques-uns de ses défis ont été illustrés tels que la réduction des marges en proton-thérapie. Dans ce chapitre, le cahier des charges pour l'imagerie pBCT sera d'abord présenté et une description des outils à mettre en place pour l'imagerie proton sera faite. Le choix des détecteurs pour la partie trajectographe et *range meter* sera présenté ainsi que les plateformes de simulation utilisées. Les grandeurs nécessaires à la reconstruction tomographique vont être expliquées. Afin de déterminer les performances du système d'imagerie pBCT, plusieurs fantômes ont été étudiés.

2.1 Cahier des charges

Pour développer notre système d'imagerie pBCT, une liste de contraintes a été établie en se basant, en partie, sur le travail effectué par Rescigno et al. [Rescigno 15], ce qui a permis de définir un cahier des charges. Les contraintes identifiées de l'imagerie pBCT sont un temps d'acquisition des données de l'ordre de 5 à 10 min. Comme évoqué dans le chapitre précédent, la pBCT permet de s'affranchir des problèmes de taux d'acquisition du système de détection. L'objectif en termes de dosimétrie pour la pBCT est d'environ 50 mGy car pour la TDM-X celui-ci est du même ordre de grandeur [Schulte 04a] [Huda 16]. Pour obtenir une dose de l'ordre de 50 mGy, il est possible de combiner plusieurs paramètres tels que le nombre de projections, le nombre de protons par faisceau, le pas et la taille de faisceau. Par exemple, pour un pas de faisceau de 1 mm et une taille de faisceau de 3 mm, la dose pour une tomographie pBCT varie entre 0,625 et 80 mGy en fonction du nombre de projections et du nombre de protons par faisceau ; ceci est illustré par le tableau 2.1. L'impact sur l'image pBCT des divers paramètres présentés ici sera exploré dans le chapitre 4.

De ces contraintes découlent le cahier des charges du système d'imagerie pBCT. Les principales spécifications du cahier des charges sont résumées dans le tableau 2.2.

Les premières exigences du cahier des charges concernent les dimensions du détecteur qui sont dictées par l'objet à imager. Dans notre étude, nous nous restreignons à l'imagerie

Protons \ Projections	32	64	128	256
250	0,625 mGy	1,25 mGy	2,5 mGy	5 mGy
500	1,25 mGy	2,5 mGy	5 mGy	10 mGy
1000	2,5 mGy	5 mGy	10 mGy	20 mGy
2000	5 mGy	10 mGy	20 mGy	40 mGy
4000	10 mGy	20 mGy	40 mGy	80 mGy

TABLE 2.1 – Dose en mGy pour une tomographie pBCT en fonction du nombre de protons par faisceau et du nombre de projections par image pour un pas de faisceau de 1 mm et une taille de faisceau de 3 mm.

Catégorie	Cahier des charges	Spécifications
Trajectographe	Dimensions	20×20 cm ²
	Résolution sur la position	<0,2 mm
	Résolution sur la largeur	<0,2 mm
<i>Range meter</i>	Dimensions	≤ 30×30×30 cm ³
	Résolution sur la valeur du WET	1 mm
Image	Taille des voxels	0,2 mm
	Incertitude sur le parcours des protons	<3%

TABLE 2.2 – Spécifications du cahier des charges pour le trajectographe, le *range meter* et l'image reconstruite.

d'une tête qui est une localisation parmi les plus répandues dans le traitement de cancer par protonthérapie. Dans le cas d'une imagerie d'une tête adulte, un fantôme d'eau cylindrique de diamètre égal à 20 cm a été choisi. Dans ce cas, l'énergie nécessaire pour traverser le fantôme est de 200 MeV. Un trajectographe dont les dimensions sont de $20 \times 20 \text{ cm}^2$ a été choisi pour imager un tel fantôme. Dans la suite de cette section, les performances pour la partie trajectographie sont basées sur le cahier des charges du dispositif de contrôle du faisceau usuellement utilisé en protonthérapie [Courtois 11]. La résolution sur la position et la largeur reconstruites du faisceau doit être inférieure à 0,2 mm et correspond à l'incertitude sur la position et la largeur du faisceau de protons reconstruit au centre du trajectographe conformément aux recommandations d'IBA pour le contrôle du faisceau [IBA-Product 17]. La réponse du détecteur dans le cas idéal doit être indépendante de la position du faisceau. Les dimensions du *range meter* sont de $30 \times 30 \text{ cm}^2$ arbitrairement supérieures à la taille du trajectographe et dont la profondeur est de 30 cm. Ce dernier est en lien avec le parcours résiduel du proton qui est d'environ 26 cm pour un faisceau de 200 MeV, ce qui a conduit à choisir arbitrairement un *range meter* dont l'épaisseur est de 30 cm. La résolution sur la valeur du WET doit être inférieure à 1 mm conformément aux recommandations de Schulte et al. [Schulte 04a] afin d'obtenir une incertitude sur la valeur du WET inférieure à celle due à l'étalonnage de l'imagerie X. Une taille de voxel¹ de 0,2 mm a été choisie, sachant que les voxels utilisés en tomographie X varie entre 0,2 et 1 mm en fonction de la localisation et de l'utilisation. Par exemple, pour une tomographie X du crâne, une taille de voxel d'environ 0,5 mm est utilisée [Saba 17] [Logan 13]. La résolution sur la valeur du WET et l'incertitude sur le parcours des protons sont liées. Le but est d'obtenir une incertitude sur le parcours inférieure à celle induite par l'utilisation de l'imagerie TDM-X en protonthérapie, c'est-à-dire inférieure à 3%.

2.2 Choix du détecteur

Comme évoqué dans le chapitre précédent, les prototypes à base de semi-conducteurs ou gazeux ont une taille de surface active de détection insuffisante et un coût élevé. En se basant sur le cahier des charges de l'approche intégrée, l'état de l'art des prototypes de trajecto-

1. Le voxel est un volume élémentaire, il consiste à stocker une information tel que la valeur du WET avec ses coordonnées spatiales de positionnement.

graphes et de *range meter* existants combiné avec le savoir faire de notre laboratoire, le choix des détecteurs s’est porté sur les scintillateurs. Les scintillateurs organiques sont disponibles pour de grandes surfaces, facilement usinables et ont un prix abordable. La description de ces détecteurs sera faite dans cette section.

2.2.1 Trajectographe

Pour mesurer les caractéristiques d’un faisceau de protons, l’une des solutions consiste à utiliser des scintillateurs plastiques incrustés de fibres. L’interaction du faisceau de protons avec le scintillateur produit l’émission de photons optiques qui seront ensuite collectés par les fibres afin de déterminer la position et la largeur du faisceau. Les principales qualités recherchées pour le scintillateur sont une facilité à produire des surfaces de grande taille et un coût de production faible. Le temps de décroissance de la scintillation n’est pas un paramètre pertinent dans le cas de la pBCT au vu du temps de latence entre chaque tir de faisceau car ils sont respectivement de l’ordre de la nanoseconde et de la milliseconde. La production lumineuse et la longueur d’atténuation sont également des facteurs qui ne sont pas considérés pour la pBCT car le faisceau dépose une grande quantité d’énergie (environ 750 MeV pour 500 protons) et la surface du scintillateur à balayer est petite devant la longueur d’atténuation (scintillateur de $200 \times 200 \text{ mm}^2$ pour une longueur d’atténuation de 140 cm). Parmi les scintillateurs organiques envisageables, les scintillateurs à base de polyvinyle toluène s’avèrent être les plus intéressants. Ils possèdent une densité de $1,032 \text{ g.cm}^{-3}$ et un indice de réfraction de 1,58. Par ailleurs, ils sont disponibles pour de grandes surfaces à faible coût et sont facilement usinables [Torrise 02]. Les scintillateurs émettent des photons optiques sous forme d’un spectre en énergie dont le maximum de la longueur d’onde émise lui est spécifique. Le tableau 2.3 regroupe les valeurs du maximum de la longueur d’onde émise pour certains scintillateurs plastiques à base de polyvinyletoluène dont les caractéristiques optiques sont simulés [Saint-Gobain 17].

Trois types de fibres peuvent être utilisés : les fibres scintillantes utilisées le plus souvent pour les trajectographes qui nécessitent un nombre de voies de lecture conséquentes [Amaldi 11], les fibres claires qui ne permettent pas par des réflexions et réfractions de piéger efficacement des photons lorsque celles-ci sont couplées avec des plaques de scintillateur [Hagopian 98], et les fibres optiques de décalage de longueur d’onde WLS (*WaveLength Shift*

CHAPITRE 2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

	BC-400	BC-404	BC-408	BC-412	BC-416
Production lumineuse (photons/keV)	11,3	11,8	11,1	10,4	6,6
Temps de décroissance (ns)	2,4	1,8	2,1	3,3	4,0
Longueur d'atténuation (cm)	160	140	210	210	210
Maximum de la longueur d'onde émise (nm)	423	408	425	434	434

TABLE 2.3 – Différents scintillateurs plastiques à base de polyvinyletoluène et leurs propriétés physiques d'intérêt

ting Fibers) couplées à des plaques de scintillateur permettant de récolter les photons optiques. La fibre WLS possède de multiples couches avec différents indices de réfraction qui permettent de piéger les photons. Pour obtenir une fibre WLS, une fibre claire est dopée avec un composé photofluorescent qui absorbe les photons incidents et réémet des photons isotropiquement à une plus grande longueur d'onde [Du 08]. Une partie de ces photons réémis se propageront le long des fibres WLS. L'absorption de photons et la réémission dans les fibres WLS permet de canaliser les photons de sorte que la position et la largeur de la distribution des photons puissent être déterminées. Cette dernière solution a été choisie. Il s'agit d'un compromis entre la précision sur la mesure des caractéristiques du faisceau et le nombre de voies [Hagopian 98]. Le trajectographe est donc composé d'un scintillateur organique incrusté de fibres WLS.

Une partie des photons optiques créés dans le scintillateur est piégée par des fibres comme schématisé à droite sur la figure 2.1. Lorsqu'un photon optique pénètre dans la fibre celui-ci peut être absorbé et ré-émis avec un angle différent. Par exemple, pour une fibre WLS à double couche tout angle d'émission inférieur à 27° , le photon est piégé par la fibre et il sera guidé jusqu'à l'extrémité de la fibre [Kuraray 17]. Ces photons sont ensuite collectés et convertis en charge électrique grâce aux photo-détecteurs. Pour maximiser la quantité de lumière au niveau du photo-détecteur, la seconde extrémité des fibres dispose d'un miroir. La distribution des photons optiques qui sont collectés par les fibres permet d'estimer la position et la largeur de la distribution optique et donne ainsi une information sur la position et les dimensions du faisceau.

Afin d'optimiser la quantité de photons piégée par la fibre, il est important que le maximum de la longueur d'onde émise par le scintillateur corresponde au maximum de la longueur d'onde absorbée par la fibre WLS.

Pour l'implémentation des fibres WLS, seulement les propriétés de quelques fibres WLS dont les spectres d'absorption sont compatibles avec les spectres d'émission des scintillateurs

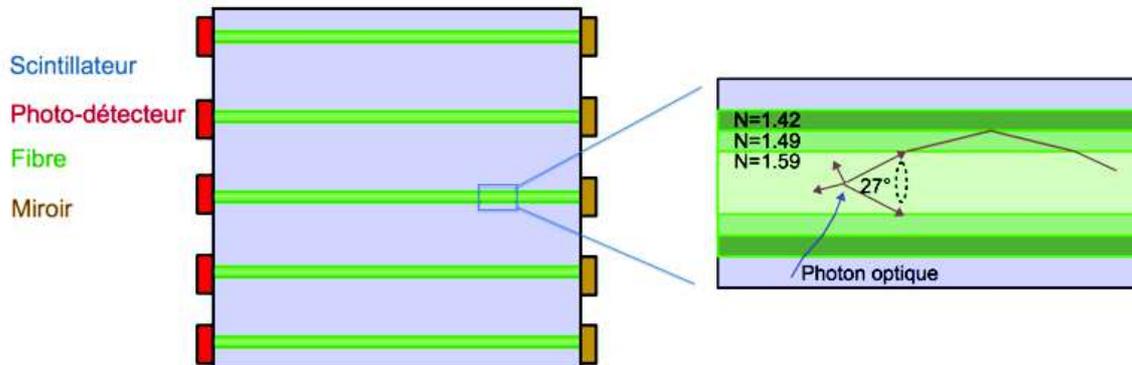


FIGURE 2.1 – Schéma d'un élément du trajectographe avec ses différents composants (à gauche). Visualisation schématisée du "piégeage" et du transport des photons créés dans le scintillateur par la fibre (à droite).

	BCF-91A	BCF-92	Y-11(200)
Temps de décroissance (ns)	12	2,7	~8
Longueur d'atténuation (m)	~3,5	~3,5	~3,5
Maximum de la longueur d'onde absorbée (nm)	420	406	435
Maximum de la longueur d'onde émise (nm)	494	492	437

TABLE 2.4 – Propriétés des fibres WLS

présentés dans le tableau 2.3 sont extraites et répertoriées dans le tableau 2.4 [Saint-Gobain 17] [Kuraray 17] :

Une fois les différents scintillateurs et fibres WLS identifiés, il faut déterminer le couple scintillateur-fibre pour lequel le spectre d'émission du scintillateur et le spectre d'absorption de la fibre coïncide le mieux. Par exemple, sur la figure 2.2 pour le BC-404 qui a son maximum de la longueur d'onde émise à 408 nm, la fibre WLS la plus adaptée est la BCF-92 avec son maximum de longueur d'onde absorbée à 406 nm. Ainsi le nombre de photons récoltés par les fibres est maximale. Le nombre de fibres utilisées est le paramètre essentiel du trajectographe, la recherche de son optimisation sera présentée dans le chapitre 3.

2.2.2 Range meter

Ce travail s'est orienté vers l'utilisation d'un *range meter*, comme mentionné dans le chapitre précédent. Chaque plaque du *range meter* est optiquement isolée et permet de restituer

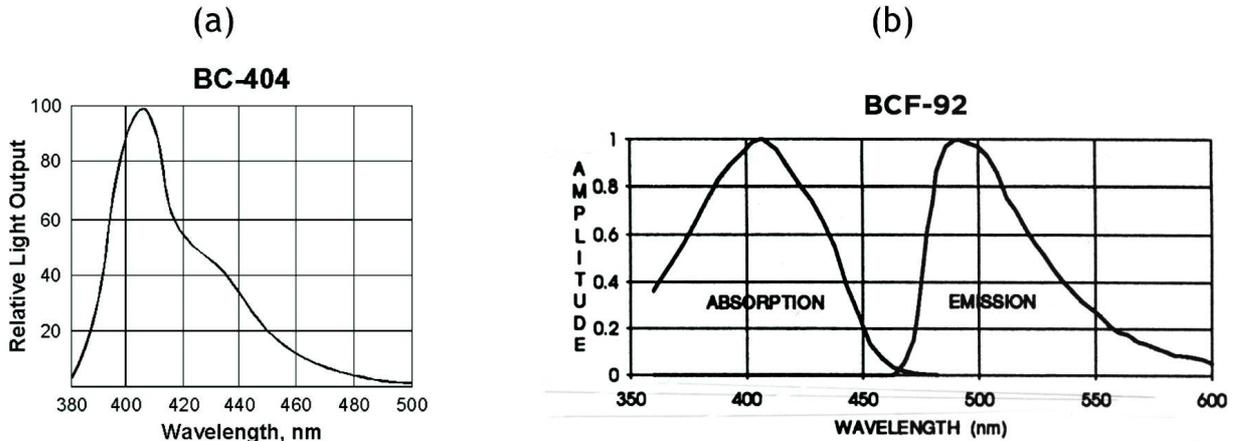


FIGURE 2.2 – (a) Spectre d’émission du scintillateur BC-404 d’onde. (b) Spectre d’émission et d’absorption de la fibre WLS BCF-92 en fonction de la longueur [Saint-Gobain 17].

un point de la courbe de Bragg en mesurant le dépôt d’énergie. En se basant sur les prototypes de *range meter* existants, le choix s’est porté sur un *range meter* constitué de scintillateurs. Cela permet d’obtenir de grandes dimensions pour un faible coût. La lecture du signal au niveau du *range meter* est une question ouverte.

2.3 Simulations Monte Carlo

Pour simuler le tomographe proton, deux plates-formes de simulation ont été utilisées : Geant4 et Gate. La plate-forme Geant4 permet de simuler la géométrie du dispositif ainsi que les interactions des particules avec la matière. La plate-forme dérivée de Geant4, Gate, possède une interface adaptée pour les applications de l’imagerie médicale.

2.3.1 Geant4

Pour cette étude, la version 10.01 de Geant4 a été utilisée. Geant4 (*GEometry ANd Tracking 4*) est un code de simulation de type Monte Carlo. Il s’agit d’une plate-forme de simulation basée sur le langage de programmation C++. Pour décrire le passage de particules à travers la matière, plusieurs aspects sont pris en considération, à savoir :

Physiclists	QGSP_BIC
Interactions électromagnétiques	G4EmStandardPhysics_Opt3
Collisions élastiques nucléaires	G4HadronElasticPhysics
Pouvoir d'arrêt	G4QStoppingPhysics
Interactions inélastiques	G4IonBinaryCascadePhysics
Effets relativistes	G4EmExtraPhysics

TABLE 2.5 – Ensemble des processus constituant la "physiclist"

Particule	Modèle inélastique	Énergie	Bases de données
proton	G4IonBinaryCascadePhysics	0-9,9 GeV	G4ProtonInelasticCrossSection
	G4LEProtonInelastic	9,5-25 GeV	"
	G4QGSPProtonBuilder	12 GeV-100 TeV	"
neutron	G4IonBinaryCascadePhysics	0-9,9 GeV	G4NeutronInelasticCrossSection
	G4LENeutronInelastic	9,5-25 GeV	"
	G4QGSPNeutronBuilder	12 GeV-100 TeV	"
deutéron, triton, alpha, etc.	G4BinaryLightIonReaction	0-20 GeV	G4TripathiCrossSection
	G4InelasticInteraction	19,9GeV-1 TeV	G4TripathiLightCrossSection

TABLE 2.6 – Description des processus inélastiques pour la "physiclist" BIC.

- La géométrie des détecteurs.
- Les matériaux et leurs propriétés physiques.
- Les processus physiques qui régissent les interactions.
- Les particules incidentes et leurs propriétés.
- Le transport et le suivi des particules dans les matériaux.
- La visualisation 3D des géométries et des trajectoires des particules.

Dans la simulation, les interactions sont gérées en deux étapes : une voie d'entrée du système qui gère la partie dynamique de la réaction et une phase de désexcitation statistique une fois le système considéré à l'équilibre thermodynamique. Les processus physiques pris en compte par Geant4 sont regroupés dans une classe que l'on nomme "physiclist". Dans l'étude présentée ici, la "physiclist" utilisée est la "QGSP_BIC". Cette dernière est la liste des différents processus physiques recommandée par les développeurs de GEANT4 pour les applications autour de la protonthérapie [Jarlskog 08]. Ces processus physiques sont définis par différents modèles et peuvent être choisis en fonction de la nature du projectile et de son énergie. La "physiclist" utilisée en protonthérapie, que nous allons utiliser en pBCT, est résumée dans le tableau 2.5.

L'ensemble des modèles inélastiques pour la "physiclist" est résumé dans le tableau 2.6. Le modèle G4IonBinaryCascadePhysics est utilisé en protonthérapie dans la gamme d'énergie qui

concerne notre étude (<10 GeV) car celui-ci régit essentiellement les protons et les neutrons. Les deutérons, tritons et les α font intervenir le modèle `G4BinaryLightIonReaction`. Pour les modèles inélastiques, seulement `G4IonBinaryCascadePhysics` et `G4BinaryLightIonReaction` seront utilisés.

Les processus mis en jeu pour les scintillateurs et les fibres (`G4OpticalPhysics`) sont également intégrés. Par défaut, la propagation des photons optiques n'est pas gérée, cette dernière est laissée au soin de l'utilisateur. Dans `Geant4`, la physique associée à l'optique ajoute des particules spécifiques (photons optiques) et de nouvelles propriétés pour les matériaux telles que le temps de décroissance de la scintillation, les surfaces optiques, l'indice de réfraction, la rugosité, etc. Ils sont créés uniquement dans des procédés optiques comme la scintillation, le rayonnement Cherenkov et le transport des photons dans les fibres.

2.3.2 Gate

Pour le cas particulier de l'imagerie médicale, une interface issue de `Geant4` nommée `Gate` (*Geant4 Application for Emission Tomography*) [Jan 11] est développée et maintenue par une collaboration internationale [OpenGateCollaboration]. Tout comme `GEANT4`, elle comprend des modèles physiques, des outils de modélisation de géométrie et des outils de visualisation. Par ailleurs, `Gate` possède des particularités propres permettant des applications à l'imagerie médicale. Cette plate-forme, possède une interface qui permet une gestion simplifiée des transformations (rotation et translation) du fantôme et des détecteurs pour une tomographie [Chen 09].

2.4 Grandeurs nécessaires à la tomographie

Les grandeurs à mesurer nécessaires pour la pBCT peuvent se résumer par la position, la largeur du faisceau et la valeur de WET traversée par ce dernier. Les méthodes pour déterminer ces grandeurs seront présentées dans cette section. L'optimisation des paramètres de l'imageur pour obtenir ces grandeurs sera présentée dans le chapitre suivant.

2.4.1 Position et largeur du faisceau

En se basant sur la distribution des photons optiques, deux méthodes sont proposées pour estimer la position et la largeur du faisceau de protons. La première consiste à calculer la position du centroïde du faisceau par moyenne pondérée par la mesure des différentes fibres et sa largeur par un calcul de l'écart-type pondéré. La seconde consiste à estimer la position du centroïde du faisceau via un ajustement de fonctions gaussiennes et d'associer la largeur du faisceau de protons à la largeur correspondant à l'ajustement.

À partir des mesures des fibres, un calcul de la position du centroïde et de la largeur du faisceau par moyenne pondérée est comparé à un calcul via un ajustement de fonctions gaussiennes, dans le chapitre suivant.

2.4.2 Principe de la mesure en WET

Deux méthodes seront présentées pour déterminer la valeur du WET associée à chaque faisceau en se basant sur le parcours résiduel dans le *range meter* : la méthode MaxMet et la méthode de déconvolution. Ces deux méthodes utilisant le *range meter* seront étudiées indépendamment de la partie trajectographie du système.

2.4.2.1 Méthode MaxMet

Pour cette première méthode, le but est de déterminer le maximum de la courbe de Bragg résiduelle en identifiant la position de la plaque de scintillateur donnant le signal le plus élevé, comme illustré sur la figure 2.3.

Une fois la position de cette plaque déterminée, il suffit d'effectuer le calcul suivant pour retrouver la valeur du WET traversée :

$$WET = R_0 - R_{i_{max}} \quad (2.1)$$

où $R_{i_{max}}$ est le parcours résiduel dans le *range meter*, R_0 est le parcours total du faisceau

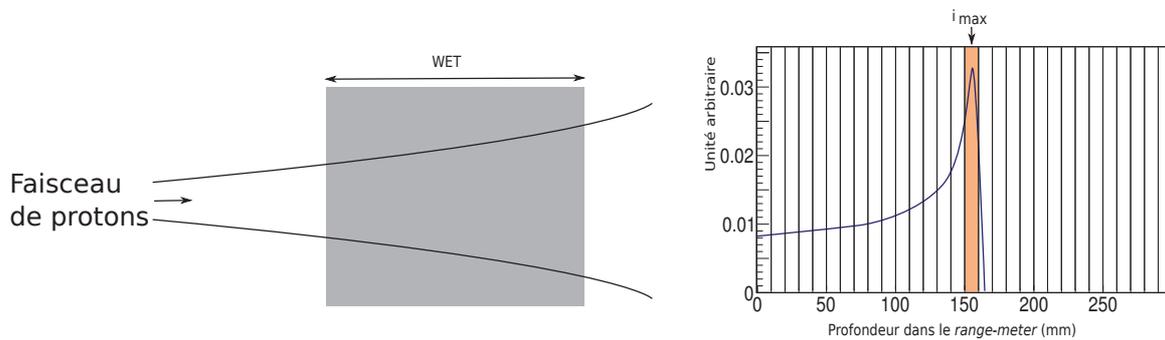


FIGURE 2.3 – Schéma d'un *range meter* où le dépôt d'énergie d'un faisceau de protons dans chaque plaque décrit la courbe de Bragg. Le faisceau de protons traverse une épaisseur d'eau. La position du maximum de la courbe de Bragg correspond à la plaque notée i_{max} en orange.

dans l'eau.

Lorsqu'un faisceau de protons traverse un milieu comportant des structures hétérogènes, plusieurs pics sont observés sur la courbe de Bragg résiduelle. L'obtention du WET s'avère dans ce cas plus complexe. L'incertitude sur le WET est un paramètre important en imagerie proton. Une mauvaise résolution du WET peut générer une image comprenant des artefacts. La figure 2.4 représente un exemple de courbe de Bragg obtenue pour un faisceau de 200 MeV (avec $R_0 \simeq 260$ mm) avec deux composantes, une fraction traversant un fantôme d'eau d'épaisseur $WET2 = 110$ mm et l'autre $WET1 = 128$ mm. Dans cet exemple, le parcours résiduel dans le *range meter* $R_{i_{max1}}$ est de 132 mm. Cela correspond uniquement à la position de la composante donnant le signal le plus élevé tandis que la seconde composante plus faible de la courbe de Bragg est négligée.

Dans le cas de figure où plusieurs pics sont observés, cette méthode est systématiquement biaisée. C'est la raison pour laquelle, l'étude s'est orientée vers une approche qui consiste à déconvoluer la courbe de Bragg.

2.4.2.2 Méthode de déconvolution

Une mauvaise estimation du WET dégrade les valeurs reconstruites dans l'image. Afin de remédier à cette problématique, la méthode de déconvolution du spectre a été proposée

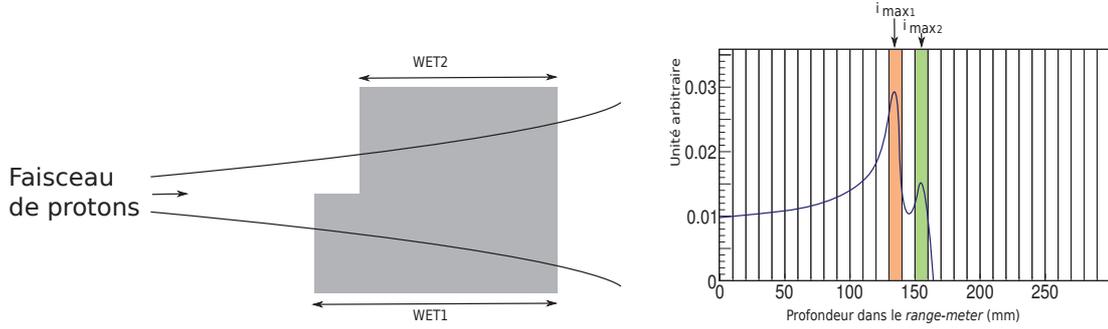


FIGURE 2.4 – Schéma représentant un exemple de cas où le faisceau de protons traverse un fantôme avec deux valeurs de WET créant deux pics de Bragg résiduels dans le *range meter*. La position des maxima de la courbe de Bragg i_{max1} et i_{max2} correspondent respectivement à la valeur de $WET2$ et $WET1$.

et développée. La déconvolution du spectre permet de convertir efficacement la courbe de Bragg résiduelle en un spectre WET tout en restituant les propriétés du milieu traversé. Cette méthode est couramment utilisée en physique nucléaire pour les spectres en énergie de rayonnement γ [Jandel 04] car elle permet de produire un spectre énergétique où la réponse du détecteur peut être partiellement soustraite.

D'un point de vue mathématique, la courbe de Bragg mesurée par le *range meter* dite courbe de Bragg résiduelle f_j est définie comme la convolution de la réponse du système de détection \mathcal{R} par le spectre en WET. La courbe de Bragg peut être représentée sous la forme matricielle suivante :

$$f_j = \mathcal{R}_{ij} WET_i \quad (2.2)$$

Où, \mathcal{R}_{ij} représente la réponse du détecteur à une profondeur j pour un faisceau qui a traversé un milieu d'épaisseur équivalente eau i ; Chaque réponse en j est normalisée par $\sum_{j=1}^n \mathcal{R}_{ij} = 1$, n est le nombre de plaques scintillantes composant le *range meter*. La construction de la matrice \mathcal{R}_{ij} sera décrite dans le chapitre 3. WET_i définit le spectre en WET qui représente le pourcentage du faisceau ayant traversé une valeur de WET.

Le résultat d'une inversion directe est donné par l'équation suivante :

$$WET_i = \mathcal{R}_{ij}^{-1} f_j \quad (2.3)$$

Une inversion directe de la matrice peut être difficile à mettre en oeuvre. Dans la littérature, il est reporté qu'une telle approche, dite méthode directe, donne de grandes fluctuations dans le spectre ainsi que des valeurs négatives [Rahman 09] [Guttormsen 96b].

Afin de tenir compte de ces problèmes, des méthodes itératives de déconvolution ont été développées. Elles consistent à résoudre l'équation par approximations successives en se rapprochant progressivement de la solution recherchée.

Il existe différents algorithmes itératifs pour résoudre ce problème [Kanematsu 11] [Skilling 88] [Shepp 82] [Richardson 72] [Gold 64a]. L'algorithme de décomposition de spectre, dit algorithme de "Gold" [Gold 64a] est une technique fiable; de nombreuses études y font référence [Wang 13] [Wachtmeister 11] [Bandzuch 97] [Guttormsen 96a] [Gold 64b]. Comparée à d'autres, celle-ci améliore la précision sur la valeur de WET_i obtenue. De plus, il apparait que cet algorithme s'avère plus rapide que d'autres algorithmes, pour un meilleur compromis entre résultat et temps de calcul.

De nombreuses améliorations ont été apportées à l'algorithme de Gold. Celle de Jandel [Jandel 04] a été retenue pour cette étude. Ainsi dans ce cas, la solution du spectre en WET est obtenue grâce à l'équation suivante :

$$WET_i^{(k+1)} = \frac{\sum_{j=0}^N \mathcal{R}_{i,j} f_j}{\sum_{j=0}^N \mathcal{R}_{i,j} WET_j^{(k)}} WET_i^{(k)} \quad (2.4)$$

Où k est l'indice d'itération, $WET_i^{(k)}$ est le résultat de la déconvolution à l'itération k . La convergence de l'algorithme est déterminée par le terme multiplicateur entre $WET_j^{(k+1)}$ et $WET_j^{(k)}$, appelé facteur de relaxation. Quand celui-ci tend vers 1, l'algorithme s'arrête.

L'algorithme Gold peut être résumé par les étapes suivantes :

1) Définition des conditions initiales, $WET_i^{(0)} = [1, 1, \dots, 1]^T$ est la solution initiale non nulle, pour $k = 0$.

- 2) Calcul du facteur de relaxation pour l'itération k .
- 3) Calcul de l'itération $k+1$.
- 4) Arrêt de l'itération lorsque le facteur de relaxation est atteint avec une précision donnée.

2.5 Reconstruction de l'imagerie tomographique

Lorsque les protons pénètrent le patient, ils interagissent et perdent de l'énergie. En connaissant le WET pour chaque faisceau et sa propagation dans le milieu, il est possible de distribuer ces valeurs de WET dans le volume traversé. Ainsi, tout au long du parcours du faisceau, il y a une distribution des valeurs de WET dans ce volume.

2.5.1 Projection et Sinogramme

Les données enregistrées par la matrice du détecteur pBCT correspondent à l'intégrale en WET le long des lignes de propagation du faisceau dans le patient. L'ensemble des lignes permet ainsi d'acquérir la projection de l'image du patient. En effectuant cette mesure pour différents angles de rotation autour du patient, un ensemble de projections est obtenu. Ces projections sont ensuite utilisées pour reconstruire une image tomographique du patient. L'objectif de la tomographie est d'obtenir une image volumétrique grâce aux projections. L'image volumétrique issue de la reconstruction est une matrice 3D composée de voxels. Chaque voxel V est défini par des coordonnées x , y et z représentant les coordonnées du voxel dans le plan Oxy de la coupe z considérée. La valeur de chaque voxel est définie par rapport à sa valeur en WET. Cette échelle est définie par rapport à l'eau pour laquelle la valeur en WET est égale à 1.

2.5.2 Méthodes de reconstruction de l'image

Deux types de méthodes de reconstruction tomographique existent. Les premières sont dites analytiques. Elles sont basées sur l'inversion analytique de la transformée de Radon décrite dans la section suivante, telles que les méthodes de Fourier [Stark 81] et les méthodes de rétro-projection filtrée [Herman 77]. Dans ce document les images reconstruites sont obtenues

par rétroprojection filtrée, méthode de reconstruction dont le principe sera traité dans la section suivante.

Les secondes sont les méthodes itératives. Elles sont basées sur le théorème de la projection de Radon. Celui-ci définit la possibilité de reconstituer une fonction réelle à deux variables, typiquement une image, à l'aide de la totalité de ses projections selon des droites concourantes. La formulation mathématique de ces projections est appelée transformée de Radon. L'inversion de la transformée de Radon peut être considérée comme la résolution d'équations linéaires, car la transformée de Radon est linéaire. La solution de ces équations peut être obtenue par les méthodes algébriques [Andersen 84] [Hounsfield 72] [Peter 72] [Gordon 70]. De plus, la nature statistique du comptage du nombre de particules doit être pris en compte lors d'une reconstruction pour réduire des artefacts dus au bruit des mesures. Des modèles statistiques sont donc utilisés pour modéliser le processus d'acquisition des données telles que les méthodes de maximum de vraisemblance [Lange 87] [Lange 84] et les méthodes bayésiennes [Lange 95].

2.5.3 Reconstruction de l'image par rétroprojection filtrée

La reconstruction d'image est la résolution d'un problème inverse linéaire. Ainsi, elle cherche à déterminer l'objet imagé à partir des projections acquises. Pour résoudre ce problème, une relation entre l'image et ses projections doit être établie. La rétroprojection filtrée ou FBP pour *Filtred Back Projection* est la méthode directe de reconstruction la plus simple qu'on utilise pour différentes modalités d'imagerie.

L'opérateur R qui exprime les projections de l'intégrale le long d'une ligne de WET est appelée transformation de Radon, il s'exprime par :

$$R[WET](r, \theta) = p(r, \theta) \quad (2.5)$$

où

$$p(r, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} V(x, y) \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - r) dx dy \quad (2.6)$$

avec r et θ , représentant respectivement la distance à l'isocentre O du système d'imagerie proton et l'angle entre la trajectoire L et l'axe Ox comme indiqué sur la figure 2.5. En

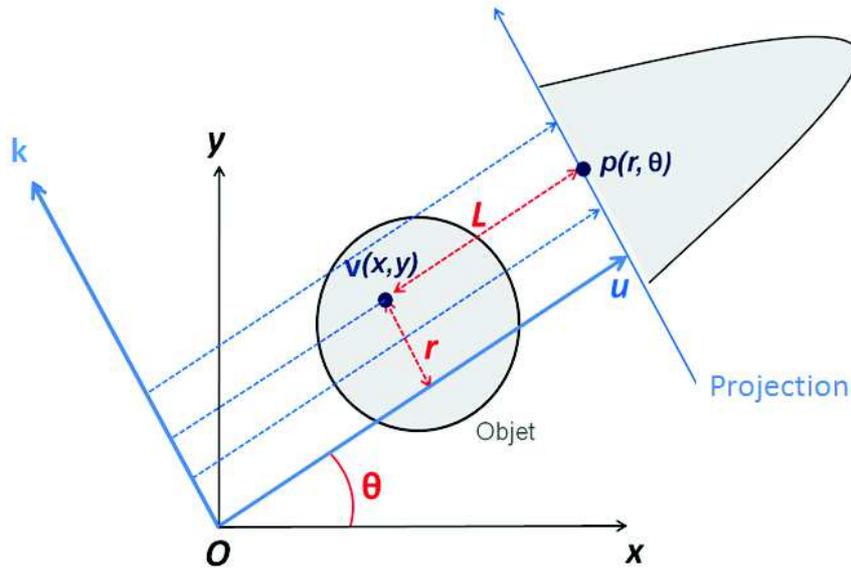


FIGURE 2.5 – Schéma d'une projection

représentant les valeurs de projection $p(r, \theta)$ de l'équation (2.6) dans un plan d'axes u et k , on obtient un sinogramme. En prenant par exemple un fantôme (figure 2.6(a)) d'eau dans lequel sont disposés deux inserts de composition chimique différente, une rotation de 360° autour du fantôme permet d'obtenir un ensemble de projections regroupées dans le sinogramme, sur la figure 2.6(b). Chaque ligne du sinogramme correspond à une même coupe du fantôme vue sous différents angles de projection.

D'après le théorème de la coupe centrale, avec un ensemble de projections parallèles on peut estimer l'objet de départ par transformation de Fourier inverse 2D. En d'autres termes, la transformée de Fourier 1D d'une projection parallèle est égale à une tranche de la transformée de Fourier 2D de l'objet de départ. Ainsi :

$$\hat{p}(\nu, \theta) = \widehat{WET}(\nu \cos \theta, \nu \sin \theta) \quad (2.7)$$

où \hat{p} et \widehat{WET} sont les transformées de Fourier de p et WET . ν est la fréquence spatiale associée à l'axe k dans le domaine de Fourier. $\hat{p}(\nu, \theta)$ est la transformée de Fourier par rapport r de $p(r, \theta)$. Ainsi :

$$WET(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \hat{p}(\nu, \theta) e^{2i\pi(\nu \cos \theta, \nu \sin \theta)} \nu \, d\nu d\theta \quad (2.8)$$

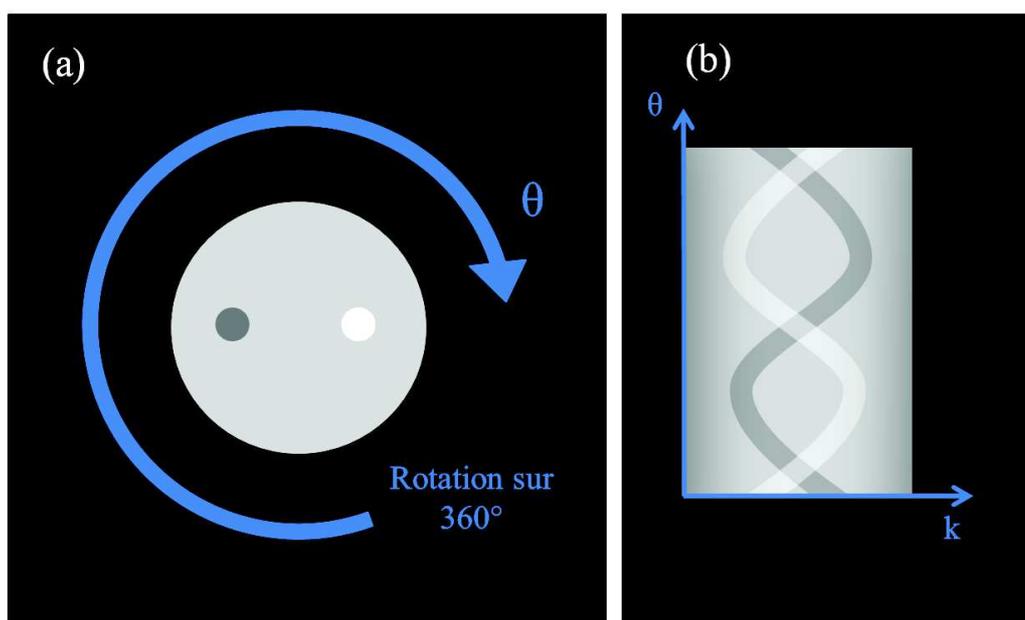


FIGURE 2.6 – Schéma d'un fantôme d'eau cylindrique contenant deux inserts de composition chimique différente (a). Schéma du sinogramme (b) obtenu par rotation de 360° autour de ce fantôme.

Des propriétés de la projection, $p(r, \theta) = p(-r, \theta + \pi) = p(r, \theta + 2\pi)$ et $r = x \cos \theta + y \sin \theta$, est déduit la valeur d'atténuation en chaque voxel du patient :

$$WET(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\pi} \hat{p}(\nu, \theta) e^{2i\pi\nu r} |\nu| d\nu d\theta \quad (2.9)$$

De cette équation est issue la notion de filtrage des projections, par le filtre rampe $h(\nu)$. En pratique, le filtre rampe $h(\nu) = |\nu|$ amplifie les hautes fréquences et donc le bruit dans les images reconstruites. Une apodisation est donc nécessaire pour réduire les hautes fréquences mais cela a pour conséquence de dissimuler les détails de l'image puisque les hautes fréquences correspondent aux structures de petite dimension. De plus, il apparaît des ondulations (appelées lobes) autour de ces structures qui a pour effet de dégrader l'image. Une apodisation lissée permet d'obtenir un compromis entre une réduction des hautes fréquences tout en évitant la dégradation de l'image, via des filtres tels que les filtres gaussiens, les filtres de Hann et de Hamming, etc... [Hsieh 09].

2.6 Fantômes et métriques pour l'évaluation de la qualité d'image

Les performances du système d'imagerie dépendent de nombreux paramètres. Ces paramètres sont de nature physique, associés à la configuration du système de détection et la nature des protons, ou mathématique, liés à l'acquisition des données et la reconstruction des images. Il existe de nombreuses agences qui guident les constructeurs et standardisent la pratique des physiciens des hôpitaux comme l'ICRU, l'AIEA, l'Association américaine des physiciens médicaux l'AAPM (*Association of Physicists in Medicine*) ou la Société américaine de radiologie l'ACR (*American College of Radiology*). Une bonne utilisation du dispositif d'imagerie par faisceau de protons nécessite une compréhension de ses performances et ses limites. Pour évaluer l'aptitude d'un système à estimer l'image d'un objet, plusieurs critères sont calculés [IAEA-2012 12] [Dianna 12] [AAPM-39 93] [McCoullough 80] :

- l'uniformité et le bruit en WET,
- la résolution spatiale,
- la linéarité du WET, l'incertitude sur le parcours du proton et la diffusion du proton.

Divers fantômes sont utilisés en fonction des métriques qui leurs sont associées. L'ICRU définit les substituts tissulaires et les fantômes à employer dans le cadre de l'évaluation des performances d'un système de TDM-X. Il a été décidé de considérer et d'appliquer à l'imagerie tomographique proton une approche similaire, en s'inspirant des protocoles et fantômes existants pour la TDM-X.

Dans la section suivante, les critères de performance, leurs métriques ainsi que les fantômes seront décrits.

2.6.1 Uniformité

L'uniformité de la valeur en WET exige que, pour un fantôme uniforme, la mesure de la valeur en WET ne change pas avec l'emplacement de la région d'intérêt sélectionnée ou avec la position du fantôme par rapport à l'isocentre du système imageur. Une région d'intérêt, notée ROI (*Region Of Interest*), représente une zone délimitée du fantôme contenant un certain nombre de voxels. Un autre paramètre important est le bruit de l'image. Il est mesuré sur un fantôme uniforme. Pour effectuer la mesure du bruit, l'écart-type dans une ROI de l'image reconstruite est calculé.

Pour l'étude de l'uniformité et du bruit, un fantôme d'eau cylindrique est utilisé. Dans l'image reconstruite de ce fantôme, on désigne 5 ROIs, comme illustré sur la figure 2.7.

Dans celles-ci, on mesure la valeur moyenne du WET et son écart type. L'une de ces ROIs se situe au centre et 4 en périphérie afin d'estimer l'uniformité du champ de vue. Cette comparaison des ROIs entre le centre et la périphérie est nécessaire car un même tissu doit avoir les mêmes caractéristiques sur l'image quelle que soit sa position dans le champ de vue. Un écart type faible traduit un bruit sur l'image faible. De plus, un bruit élevé limite et empêche la détection des structures dont les valeurs de WET sont proches.

En général, trois sources principales contribuent au bruit dans une image proton. La première source est le bruit statistique dû à la fluctuation de l'énergie des protons. La seconde source de bruit est le bruit électronique causé par les différents composants électroniques du détecteur. Le troisième élément contribuant au bruit est le processus de reconstruction de l'image influencé par deux facteurs : l'algorithme de reconstruction et les paramètres de

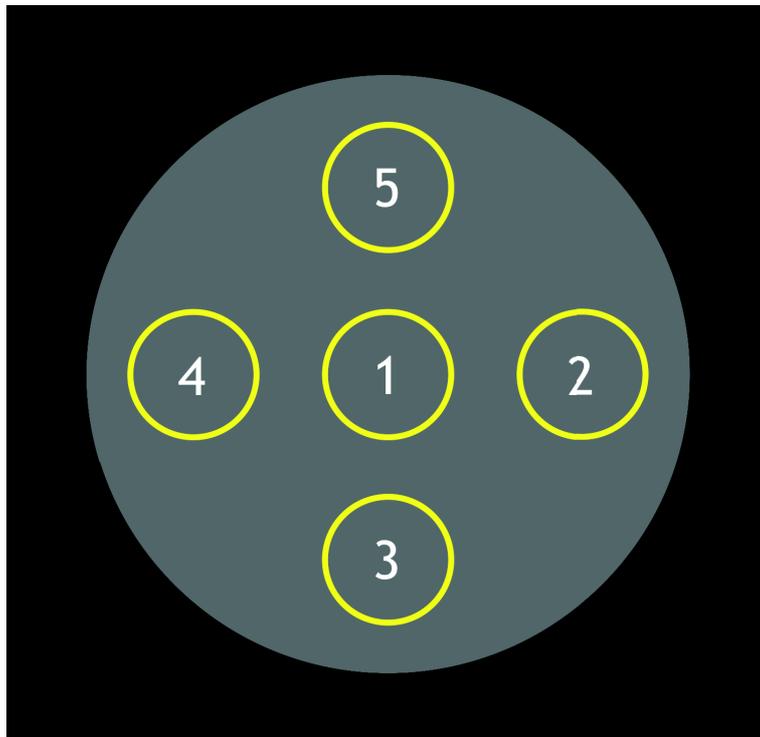


FIGURE 2.7 – Schéma d'un fantôme d'eau uniforme de 200 mm de diamètre avec 5 ROIs de diamètre 40 mm. Les ROIs périphériques sont placées à 60 mm du centre.

reconstruction. Pour un même algorithme de reconstruction, tel que la FBP, les paramètres de reconstruction incluent la sélection de différents noyaux de filtre de reconstruction, le champ de vue de reconstruction, la taille des voxels, la taille de la matrice image, les techniques de post-traitement, le nombre de projections, etc.

2.6.2 Résolution spatiale

La résolution spatiale à contraste élevé décrit la capacité du système d'imagerie à distinguer séparément deux objets de petite taille à fort contraste. Le contraste quantifie la différence en valeur de WET entre deux ROI, l'une claire et l'autre sombre d'une image. La résolution spatiale à contraste élevé représente la distance minimale entre deux points de WET élevé par rapport à un fond de WET faible, tels que ceux-ci puissent être observés distinctement.

La résolution est généralement définie en termes de paires de lignes par centimètre ($lp.cm^{-1}$). Celle-ci peut être estimée en utilisant l'image d'un fantôme contenant des mires de résolution. Ces mires sont composées de barreaux à contraste élevé espacés d'une distance égale à leur épaisseur. Dans chaque mire, une paire de lignes correspond à une paire barreau-espacement de taille égale. Ainsi, une mire représentant $10 lp.cm^{-1}$ est un ensemble de barreaux en forme de peigne avec des dents de 0,5 mm de largeur espacés uniformément.

Pour illustrer la méthode de détermination de la résolution spatiale d'une image, un fantôme de résolution spatiale utilisé en TDM-X sera pris en exemple. Cette méthode sera utilisée par la suite pour déterminer la résolution spatiale (la limite en fréquence spatiale) pour l'imagerie proton de façon analogue.

La figure 2.8 montre une coupe schématique du fantôme commercial CATPHAN CTP528 de diamètre 20 cm utilisé en TDM-X contenant 21 mires composé d'os compact de résolution allant de 1 à 21 $lp.cm^{-1}$ disposées en cercle à 60 mm du centre du fantôme d'eau.

En déterminant la mire pour laquelle la plus petite taille de barreau se distingue du fond, il est possible d'estimer, dans un premier temps, qualitativement la capacité de résolution spatiale du système.

La figure 2.9 représente le profil en UH de l'image d'une coupe du fantôme de résolution

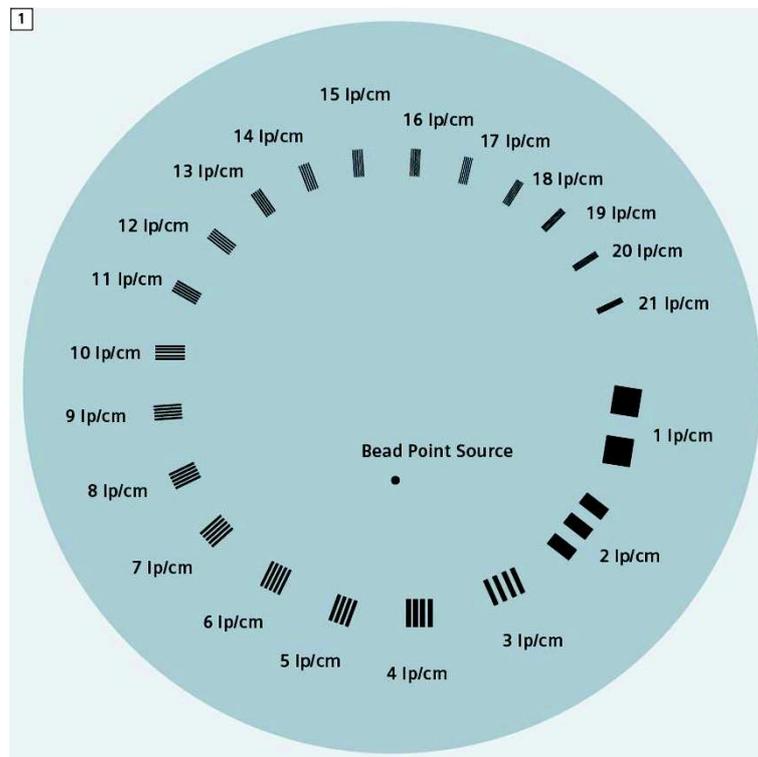


FIGURE 2.8 – Module de résolution en époxy avec des mires d'aluminium (en noire) du fantôme CATPHAN CTP528 avec des mires de 1 à 21 $lp.cm^{-1}$ [Catphan-Manuel 17].

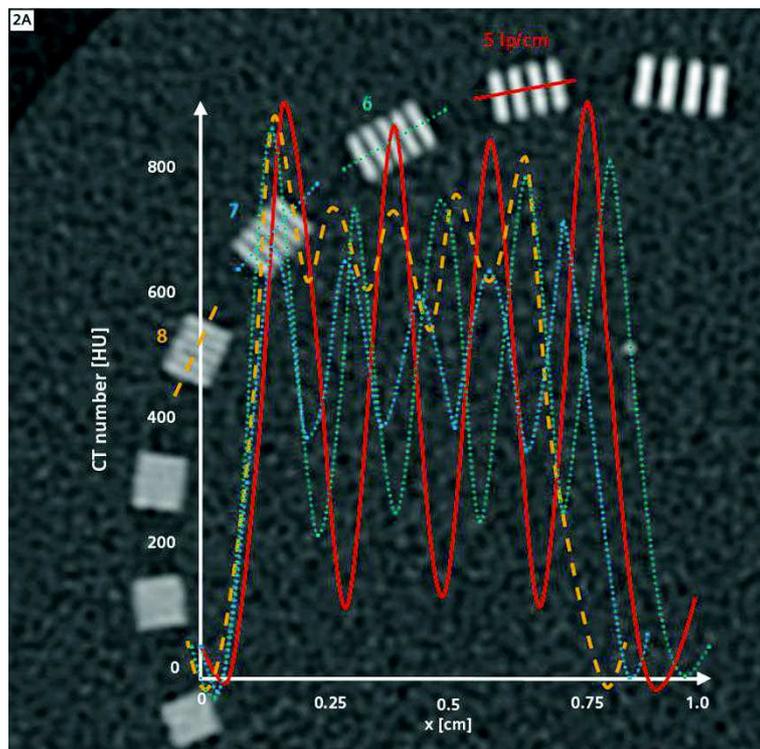


FIGURE 2.9 – Image TDM-X réalisée à 120 kV montrant le profil en intensité perpendiculaire aux structures de barreaux et l’impact de la taille des structures sur le contraste [Ulzheimer 13]. Le profil en UH pour les mires de 5, 6, 7 et 8 $lp.cm^{-1}$ est représenté respectivement en rouge, en vert, en bleu et en jaune.

spatiale réalisée en imagerie TDM-X. En rouge, en vert, en bleu et en jaune sont représentés les profils d'intensité en UH des mires de résolution respectives de 5, 6, 7 et 8 $lp.cm^{-1}$. Pour les mires ayant la plus forte valeur de $lp.cm^{-1}$, les barreaux se confondent avec le fond. Qualitativement, la résolution limite est atteinte à 8 $lp.cm^{-1}$. Les profils d'intensités confirment cette valeur. En effet, pour les mires de 5, 6 et 7 $lp.cm^{-1}$, l'amplitude crête à crête en UH de chaque barreau décroît ; pour la mire de 8 $lp.cm^{-1}$ l'amplitude des barreaux est très faible. Cela signifie qu'il est plus difficile de distinguer deux structures de moins de 1,25 mm.

Une description plus quantitative de la résolution spatiale consiste à modéliser le système d'imagerie par sa réponse impulsionnelle et sa représentation dans le domaine fréquentiel c'est-à-dire le domaine de Fourier : la fonction de transfert de modulation (FTM). La FTM exprime le rapport des modulations d'amplitudes crête à crête moyennées de l'objet M_{objet} et de l'image M_{image} à la fréquence spatiale considérée. La FTM à une fréquence spatiale ν_i peut donc s'écrire sous la forme suivante :

$$FTM(\nu_i) = \frac{M_{image}}{M_{objet}} \quad (2.10)$$

Ainsi, la FTM rend compte de la capacité du système à restituer le contraste d'un objet à une résolution donnée, c'est-à-dire à une fréquence spatiale donnée.

Pour un système idéal, la courbe de la FTM est constante et vaut 1 de telle sorte que la réponse du système soit indépendante de la fréquence. Cependant, dans le cas de systèmes réels, comme les systèmes d'imagerie, la réponse d'entrée se dégrade et chute rapidement pour des fréquences plus élevées, c'est-à-dire des barreaux de plus en plus rapprochés. Le système devient alors incapable de séparer les barreaux de la mire. La fréquence pour laquelle la réponse du système tend vers zéro est appelée la fréquence limite. Afin de comparer l'influence de certains paramètres sur la résolution spatiale, il est d'usage de référencer la valeur de la fréquence spatiale pour une réponse du système de 0,5 et 0,1 (ou 50% et 10%) appelée respectivement FTM_{50} et FTM_{10} . Généralement, la valeur de la fréquence à FTM_{10} est considérée comme la fréquence limite du système d'imagerie.

La figure 2.10 montre l'image d'un ensemble de mires de résolution de 5 à 8 $lp.cm^{-1}$ ainsi que la réponse du système associé à ces mires sur la courbe de FTM. Par exemple, la mire

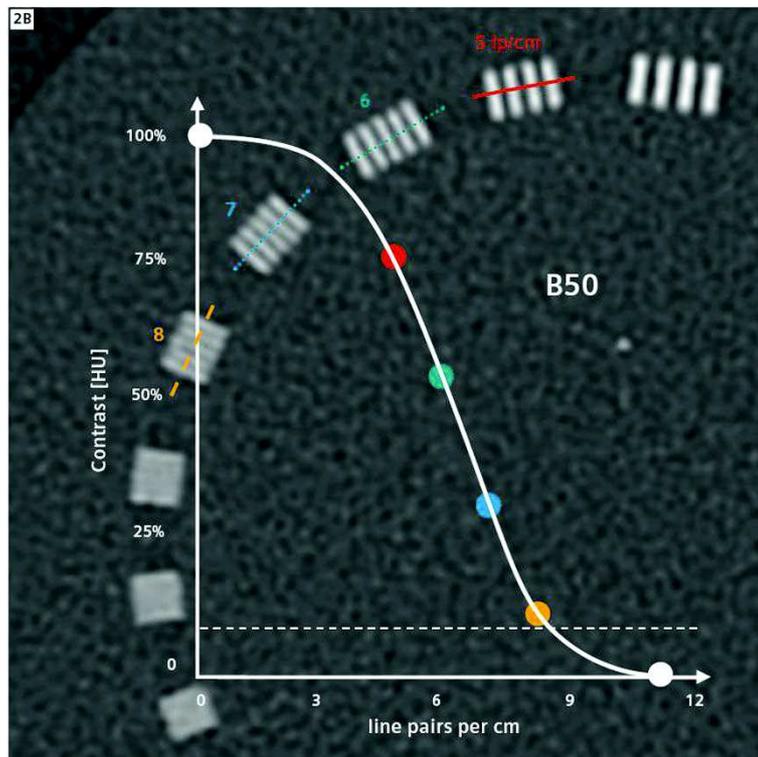


FIGURE 2.10 – Image TDM-X réalisée à 120 kV montrant la corrélation entre la FTM et les mires de résolution de 5, 6, 7 et 8 $lp.cm^{-1}$ représentée respectivement en rouge, en vert, en bleu et en jaune [Ulzheimer 13].

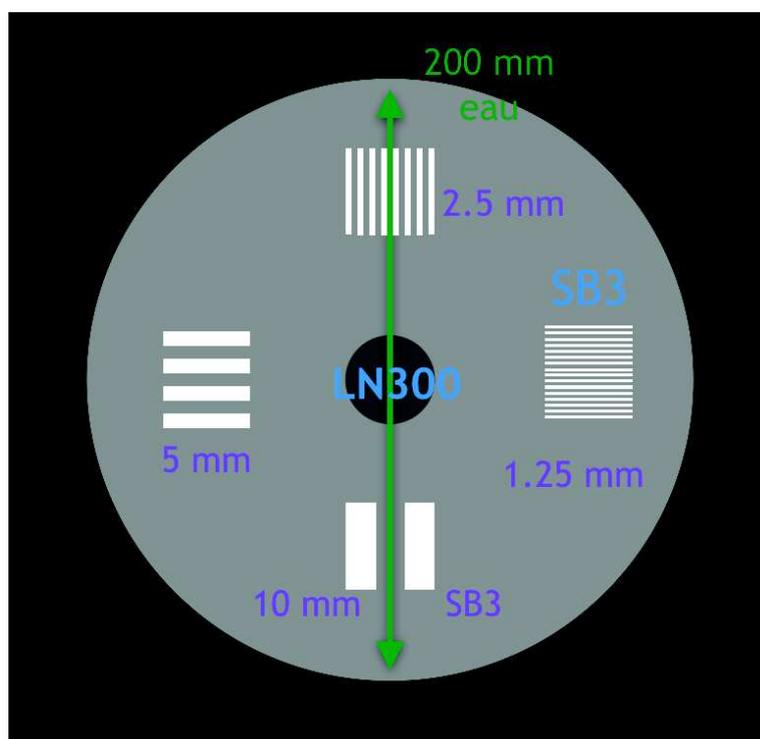


FIGURE 2.11 – Schéma d'un fantôme de résolution de 200 mm de diamètre d'eau avec des inserts d'os compact (SB3) en forme de barreaux de tailles variables. Un cylindre équivalent à du tissu de poumon inspiré (LN300) est positionné au centre du fantôme afin de s'assurer que le parcours des protons soit supérieur au WET du fantôme.

correspondant à une résolution de 5 lp.cm^{-1} est associée au point rouge sur la courbe de la FTM. Ce point a pour fréquence 5 lp.cm^{-1} et correspond à une modulation de 75%. La modulation d'amplitude étant élevée pour cette fréquence spatiale, il est possible de distinguer les barreaux de cette mire. Cependant pour des modulations inférieures à 10% soit FTM_{10} , il n'est plus possible d'observer des barreaux. Le point jaune correspondant à FTM_{10} a pour fréquence spatiale 8 lp.cm^{-1} . Ainsi, la mire de 8 lp.cm^{-1} est proche de la fréquence limite. Ce qui confirme l'estimation visuelle de départ.

L'évaluation de la résolution spatiale du dispositif d'imagerie proton sera menée sur un fantôme ayant des caractéristiques similaires. Nous avons adapté le fantôme clinique CTP528 à notre étude. Celui-ci est présenté sur la figure 2.11 et se compose de 4 mires de barreaux de 1,25 ; 2,5 ; 5 et 10 mm correspondant respectivement à 4 ; 2 ; 1 et $0,5 \text{ lp.cm}^{-1}$.

Au regard de ce critère, il est important de se rendre compte que la résolution spatiale est

dépendante du contraste, c'est-à-dire dépendante de l'intensité des barreaux et du fond. Pour se rendre compte de l'influence du contraste et pouvoir décrire la résolution spatiale pour de faibles contrastes, il faudrait se référer à la résolution en contraste aussi appelée rapport contraste sur bruit, ce qui n'a pas été étudié dans ce document.

Par la suite, dans le chapitre 4, seule l'estimation de la résolution spatiale à contraste élevé avec les mires sera traitée.

2.6.3 Fantôme de densité électronique

Comme mentionné dans le chapitre précédent, pour réaliser la planification d'un traitement usuel en protonthérapie, il faut réaliser la conversion des UH en pouvoir d'arrêt à l'aide d'un fantôme de densité électronique. Dans le cadre de l'imagerie proton, ce type de fantôme permettrait de vérifier la linéarité WET (ou en pouvoirs d'arrêt). La linéarité représente l'écart entre les WET théoriques et les WET reconstruits. Il existe de nombreuses variétés de fantômes de densité relative à l'eau, qui sont équivalents entre eux. Les caractéristiques du fantôme CIRS model 062M [Grantham 15] [CIRS062M 17] ont été reproduites pour simuler le fantôme de densité électronique car celui-ci est parmi les fantômes les plus communément utilisés en pratique clinique.

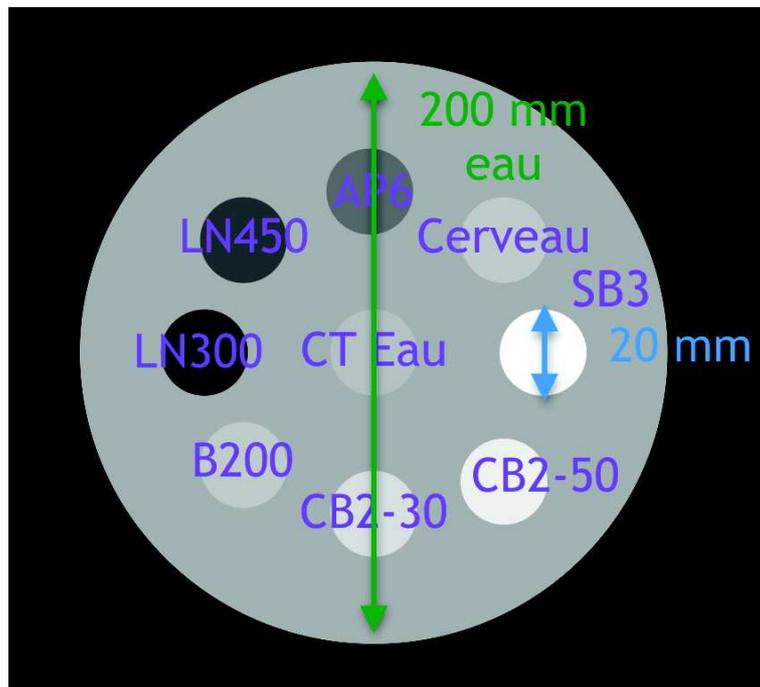


FIGURE 2.12 – Illustration du fantôme type CIRS062M de densité électronique retenu composé d'eau dans lequel sont disposés des inserts cylindriques de 20 mm de diamètre dont les caractéristiques (composition chimique et densité relative à l'eau) sont présentées dans le tableau 2.7.

	¹ H(%)	⁶ C(%)	⁷ N(%)	⁸ O(%)	¹² Mg(%)	¹⁴ S(%)	¹⁵ P(%)	¹⁷ Cl(%)	²⁰ Ca(%)	$\frac{\rho_i}{\rho_{eau}} \equiv WET$
os compact (SB3) n° 1	3,41	31,41	1,84	36,50	0	0	0	0,04	26,81	1,69
os 50% CaCO₃ (CB2-50) n° 2	4,77	41,63	1,52	32,00	0	0	0	0,08	20,02	1,47
os 30% CaCO₃ (CB2-30) n° 3	6,68	53,48	2,12	25,61	0	0	0	0,11	12,01	1,28
os minéralisé (B200) n° 4	6,65	55,52	1,98	23,64	0	0	3,24	0,11	8,87	1,11
poumon inspiré (LN300) n° 5	8,46	59,38	1,96	18,14	11,19	0,78	0	0,10	0	0,28
poumon expiré (LN450) n° 6	8,47	59,57	1,97	18,11	11,21	0,58	0	0,10	0	0,40
tissus adipeux (AP6) n° 7	9,06	72,3	2,25	16,27	0	0	0	0,13	0	0,90
Cerveau n° 8	8,59	70,11	2,33	17,90	0	0	0	0,13	0	1,05
CT eau n° 9	8,00	67,30	2,39	19,87	0	0	0	0,14	2,31	0,99

TABLE 2.7 – Composition chimique et densité relative à l’eau des inserts usuellement utilisés dans un fantôme de densité électronique [CIRS062M 17] [Landry 14] [Watanabe 99].

Le fantôme est composé d'un cylindre (figure 2.12) composé d'un matériau équivalent-eau dans lequel est encastré 9 inserts de 20 mm de diamètre avec des matériaux équivalent-tissus dont les compositions chimiques sont récapitulées sur le tableau 2.7. La densité relative à l'eau est assimilable à du WET. L'insert LN300 possède la valeur en WET la plus faible avec 0,28. L'insert SB3 de valeur en WET 1,69 est associée à de l'os. Les 6 autres inserts ont été choisis de façon à obtenir des valeurs en WET associées aux tissus humains couvrant au mieux la plage en WET disponible, avec par exemple un matériau de valeur en WET de 1,05 associée au cerveau.

2.6.4 Fantôme du modèle tumoral et organe à risque

Lorsque le PTV est situé sur le bord ou proche d'un OAR, la maîtrise du parcours des protons est un enjeu important [Smekens 11]. Afin de déterminer le parcours du proton à partir de l'image reconstruite, un fantôme du modèle tumoral et organe à risque à été défini. La figure 2.13 représente un cylindre d'eau de 20 cm de diamètre, avec deux inserts en forme de "O" et "D" représentant respectivement un volume tumoral et un organe à risque. L'insert en "D" a une valeur en WET de 0,4, tandis que l'insert en forme de "O" a une valeur en WET de 1,69.

2.7 Conclusion

Un cahier des charges a été établi permettant de choisir le type de détecteur adapté à notre système pBCT. Le détecteur choisi sera simulé par Geant4 et plusieurs méthodes ont été décrites pour obtenir les grandeurs nécessaires à la reconstruction tomographique. L'optimisation des paramètres du détecteur sera présentée dans le chapitre 3. La reconstruction tomographique sera obtenue par rétroprojection filtrée. Afin de caractériser les performances de la pBCT, plusieurs fantômes ont été proposés, chacun permettant de déterminer la qualité de l'image selon plusieurs critères. Dans le chapitre suivant, nous allons discuter des performances de chaque partie composant le système d'imagerie ; d'une part du système de trajectographie mais également de celui du *range meter* avant de passer dans la phase reconstruction de l'image, dans le chapitre 4.

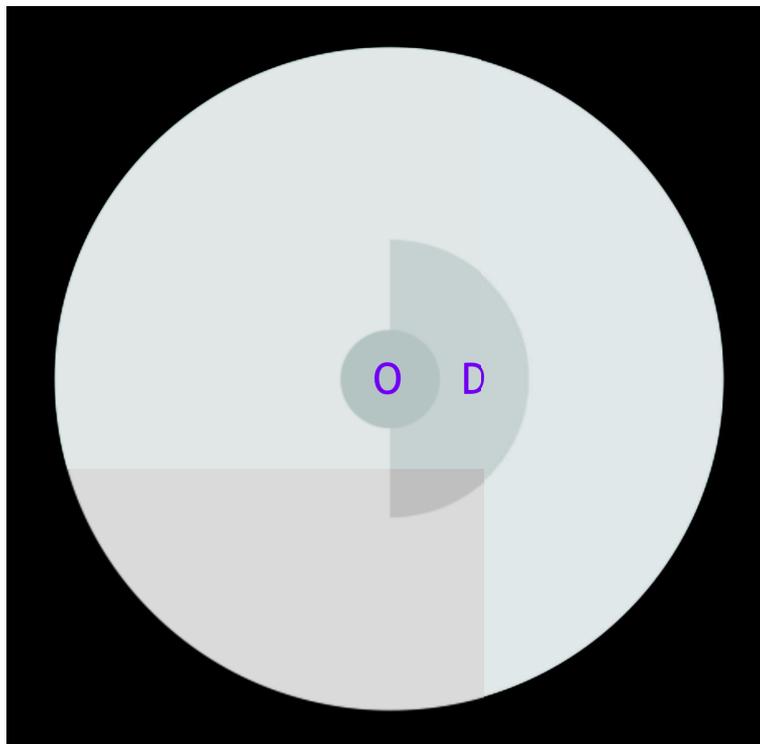


FIGURE 2.13 – Fantôme du modèle tumoral "O" et organe à risque "D" [Smekens 11].

Caractérisation et optimisation des performances du système de détection

Sommaire

3.1	Trajectographe	90
3.1.1	Caractérisation	91
3.1.1.1	Position du faisceau	92
3.1.1.2	Largeur du faisceau	95
3.1.2	Optimisation de l'espacement inter-fibre	98
3.2	Range meter	101
3.2.1	Étude des performances du <i>range meter</i>	101
3.2.1.1	Simulation de la réponse du <i>range meter</i>	101
3.2.1.2	Construction de la matrice réponse pour un faisceau de protons de 200 MeV	103
3.2.2	Spectre en WET en milieu homogène	104
3.2.3	Optimisation	106
3.2.3.1	Dispersion du spectre en WET en fonction du nombre d'itérations	107
3.2.3.2	Résidus en WET	107
3.2.4	Spectre en WET en milieu hétérogène	108
3.2.4.1	Pouvoir de séparation des pics	108
3.2.4.2	Structures hétérogènes	110
3.3	Conclusion	112

Dans les chapitres précédents, les principes et les grandeurs physiques pour la détection des protons ont été présentés. Comme évoqué dans le chapitre 2, le tomographe proton retenu pour

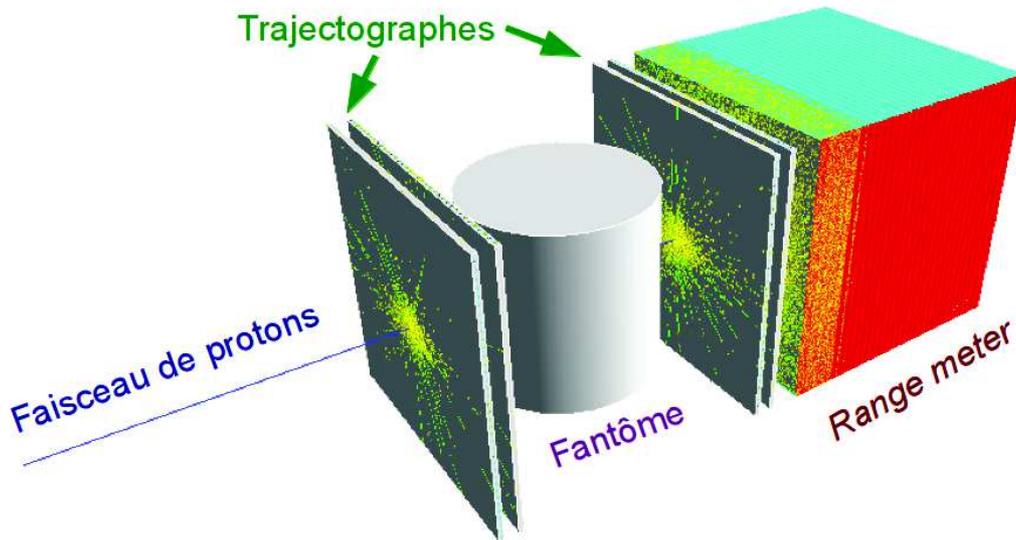


FIGURE 3.1 – La géométrie du système de détection dans Geant4, en bleu le faisceau de protons de 200 MeV, le système de trajectographie en amont et en aval du fantôme cylindrique ensuite le *range meter* qui est composé de plaques de scintillateur. Les photons optiques sont en jaune au niveau du passage du faisceau de protons dans les scintillateurs.

l'approche faisceau à faisceau est composé de deux éléments : un ensemble de trajectographes et un *range meter*. Dans ce travail, chaque trajectographe est composé d'un ensemble de scintillateurs organiques incrustés de fibres optiques WLS. Concernant le *range meter*, celui-ci est un empilement de plaques de scintillateurs permettant de créer une épaisseur suffisante pour arrêter le faisceau de protons.

Ce chapitre résumera les performances et les caractéristiques du système de détecteurs étudié. La géométrie du trajectographe et du *range meter*, schématisée sur la figure 3.1, ainsi que l'étude des différents facteurs qui influencent la fonction réponse du détecteur sont réalisées à partir de simulation Monte-Carlo en utilisant les plates-formes de simulation Geant4 et Gate.

3.1 Trajectographe

Le rôle du trajectographe est de reconstruire les caractéristiques du faisceau de protons c'est-à-dire sa position et sa largeur. Afin de simuler les pratiques en routine clinique en proton-

thérapie, un faisceau de protons de 200 MeV composé de 500 protons a été choisi pour obtenir une dose proche de la tomographie X (section 2.1 tableau 2.2). Comme mentionné dans le chapitre précédent, cette énergie permet d’obtenir un parcours dans l’eau des protons de l’ordre de 26 cm ; un tel parcours permet au faisceau de traverser une tête humaine. Par ailleurs, d’après la littérature se rapportant au faisceaux utilisés en routine clinique [Kralik 15], en mode délivrance active, un faisceau d’une telle énergie a une distribution gaussienne d’écart-type σ de 3 mm. De plus, les dimensions retenues d’après le cahier des charges du chapitre précédent (tableau 2.2) pour le trajectographe sont de $200 \times 200 \text{ mm}^2$ afin d’étudier ces caractéristiques. Ainsi, les performances du trajectographe ont été optimisées pour un faisceau de protons composé de 500 protons uniquement en présence du système de trajectographie sans le fantôme et le *range meter*.

3.1.1 Caractérisation

La caractérisation des performances du trajectographe a été effectuée en se basant sur la distribution des résidus. Le faisceau théorique étant défini comme une distribution gaussienne, celui-ci est décrit par les composantes en x et y en position et en écart-type. Les résidus en position sont définis comme la distance entre la position du centroïde du faisceau théorique et celle du faisceau reconstruit ; ceux-ci sont illustrés par l’équation (3.1).

$$R_{\text{position}}^{x,y} = P_{\text{théorique}}^{x,y} - P_{\text{reconstruite}}^{x,y} \quad (3.1)$$

Où $P_{\text{théorique}}^{x,y}$ est la position théorique du faisceau et $P_{\text{reconstruite}}^{x,y}$ est la position reconstruite du faisceau.

Tandis que les résidus en largeur du faisceau sont illustrés par l’équation (3.2).

$$R_{\sigma}^{x,y} = \sigma_{\text{théorique}}^{x,y} - \sigma_{\text{reconstruit}}^{x,y} \quad (3.2)$$

Où $\sigma_{\text{théorique}}^{x,y}$ est la largeur (σ) théorique du faisceau et $\sigma_{\text{reconstruit}}^{x,y}$ est la largeur reconstruite du faisceau.

CHAPITRE 3. CARACTÉRISATION ET OPTIMISATION DES PERFORMANCES DU SYSTÈME DE DÉTECTION

Dans cette étude, nous nous plaçons dans le cas particulier d'une distribution gaussienne symétrique selon les axes x et y , dans ce cas les composantes en x et y sont égales, $P^x = P^y$ et $\sigma^x = \sigma^y$ [Grevillot 10]. De ce fait, la caractérisation et l'optimisation d'un axe permet de déterminer celles du second. Une modélisation plus fidèle consiste à utiliser une double gaussienne en deux dimensions pour représenter la forme du faisceau dans le but de mieux reproduire le halo du faisceau [Silva 15]. Nous n'avons pas choisi d'utiliser la double gaussienne car dans notre cas cette seconde composante est négligeable. Dans la suite de ce chapitre, le faisceau sera considéré comme une distribution gaussienne symétrique et seul l'axe y sera étudié.

3.1.1.1 Position du faisceau

Le calcul de la position du faisceau a été traité par deux méthodes. La première consiste à calculer la position du centroïde du faisceau par moyenne pondérée sur la mesure des différentes fibres. La seconde consiste à calculer la position du centroïde du faisceau via un ajustement par une fonction gaussienne.

Comme mentionné dans le chapitre précédent, l'énergie déposée par les protons dans le scintillateur crée des photons optiques comme illustré par la figure 3.2 (a). Dans cet exemple l'espacement inter-fibre est de 5 mm. Sur cette figure issue de notre simulation, un faisceau gaussien traverse le détecteur à une position d'abscisse et d'ordonnée de 50 mm. Une partie des photons créés dans le scintillateur (en vert) est piégée dans les fibres (en violet) et guidée vers les extrémités du dispositif. Dans le coin supérieur droit du scintillateur, les 500 protons créent une distribution d'environ 8 millions de photons optiques. Ainsi, cette distribution de photons optiques dont la position et la largeur dépendent des caractéristiques du faisceau est obtenue. La figure 3.2 (b) illustre la distribution des photons récoltés via les fibres (histogramme bleu) ainsi que l'ajustement obtenu (en rouge). Il est donc possible d'estimer via les deux méthodes la position et la largeur du faisceau grâce à la distribution optique obtenue.

La figure 3.2 (c) représente le profil transversal en échelle logarithmique de la distribution de photons pour un faisceau de protons incident au centre du trajectographe. Tout comme sur la figure 3.2 (b), l'histogramme bleu correspond aux photons optiques récoltés via les fibres et la courbe rouge représente l'ajustement gaussien de cette distribution. Il est à noter

CHAPITRE 3. CARACTÉRISATION ET OPTIMISATION DES PERFORMANCES DU SYSTÈME DE DÉTECTION

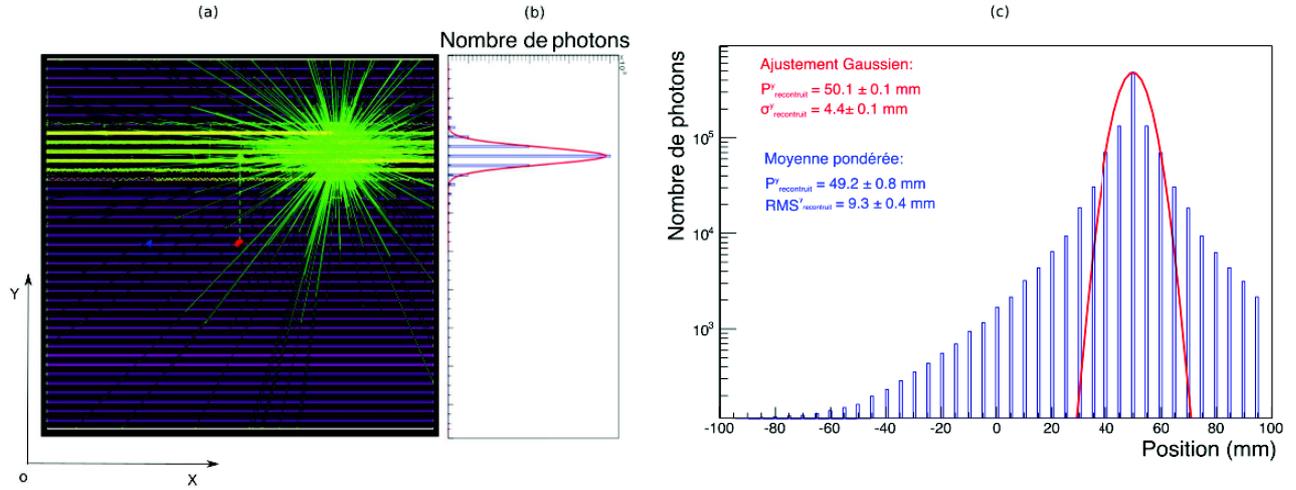


FIGURE 3.2 – (a) Visualisation de la distribution des photons optiques pour un faisceau de protons de 200 MeV à la position 50 mm en coordonnées x et y . La figure (a) représente la plaque de scintillateur ; en violet, les fibres WLS espacées de 5 mm ; en vert les photons optiques. (b) Résultat d’un ajustement à partir des photons récoltés par les fibres pour un faisceau de 500 protons avec en bleu les photons récoltés par fibre et en rouge l’ajustement gaussien. (c) Profil transversal du faisceau sur l’axe x (ou y par symétrie) en échelle logarithmique montrant les queues de distribution des photons aux extrémités du détecteur.

que l’ajustement gaussien permet de tenir compte de tous les photons récoltés par les fibres. L’approche de la moyenne pondérée et celle de l’ajustement ont été étudiées pour le contrôle du faisceau en protonthérapie dans le cas d’un détecteur gazeux [Courtois 11].

Par calcul de la moyenne pondérée de la position du centroïde de la distribution de photons optiques, la position du faisceau est estimée à $49,2 \pm 0,8 \text{ mm}$ avec une moyenne quadratique (RMS) à $9,3 \pm 0,4 \text{ mm}$. Par ajustement gaussien de la distribution de photons, la position du faisceau est estimée à $50,1 \pm 0,1 \text{ mm}$ avec σ estimé à $4,4 \pm 0,1 \text{ mm}$. L’écart entre le RMS estimé et le σ vient du fait que la distribution des photons n’est pas une gaussienne du fait de la présence des queues de distribution et de sa forme.

Les erreurs statistiques sur la position reconstruite dépendent du nombre de protons dans le faisceau. Ici, la méthode de l’ajustement permet d’obtenir une erreur statistique de 0,1 mm en position et en σ pour un faisceau de 500 protons. En pratique, la fluctuation statistique sur le nombre de photons récoltés par fibres perturbent l’estimation de la position du centroïde du faisceau et la largeur de distribution. Deux sources d’incertitudes doivent être prises en compte : la fluctuation statistique sur le nombre de photons et le bruit électronique du à la

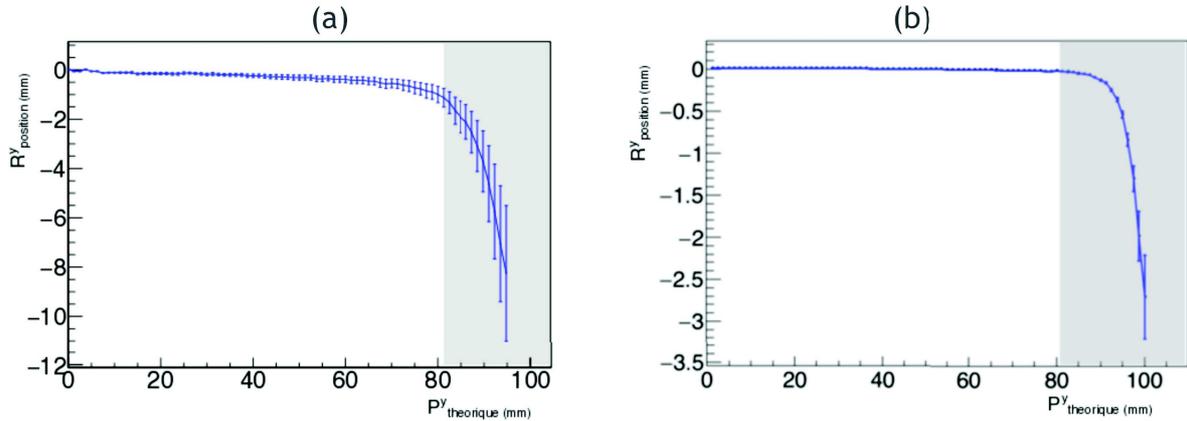


FIGURE 3.3 – Calcul des résidus et leurs incertitudes pour la position par le calcul de la moyenne pondérée du centroïde de la distribution de photons optiques (a) et par l’ajustement gaussien de cette distribution (b). La région grise correspond à l’effet de bord.

chaîne de détection. Le bruit électronique n’a pas été considéré. En considérant 20 paquets de 500 protons dans chaque faisceau en chaque position de tir sur le trajectographe par pas de 1 mm, les fluctuations statistiques ont été estimées.

À partir des photons récoltés par les fibres, un calcul de la position du centroïde du faisceau par moyenne pondérée est comparé à un calcul via un ajustement de fonctions gaussiennes. L’objectif ici est de déterminer l’erreur réalisée sur la mesure de la position du centroïde du faisceau en fonction de cette position. L’erreur commise sur la position est évaluée pour les deux méthodes de calcul. La figure 3.3 représente les résidus en position et leur incertitudes par le calcul de la moyenne pondérée (figure 3.3 (a)) et par l’ajustement gaussien de cette distribution (figure 3.3 (b)). Sur ces figures, l’axe des abscisses est restreint à $[0; 100]$ pour des raisons de symétrie du système. En effet, les résultats sont identiques par symétrie par rapport à l’origine de l’axe des ordonnées.

Sur la figure 3.3, les résidus sur la position s’écartent de la valeur nominale lorsque le faisceau s’éloigne du centre du trajectographe. Ceci est dû à l’asymétrie de la distribution des photons près des bords du détecteur. La position mesurée par pondération est alors amputée du pourcentage des photons non détectés créant une dérive de l’estimation de la position. Ce qui engendre un décalage entre la méthode de la moyenne pondérée du centroïde et celle de la position réelle du faisceau.

CHAPITRE 3. CARACTÉRISATION ET OPTIMISATION DES PERFORMANCES DU SYSTÈME DE DÉTECTION

Pour corriger cette dérive de la position, il est possible soit d'augmenter la zone active soit d'appliquer des facteurs correctifs lorsque le faisceau avoisine un bord de la zone active. L'ajustement gaussien a été adopté car avec celui-ci la position reconstruite ne s'écarte pas de la position théorique contrairement au calcul pondéré. En effet, l'ajustement permet de mieux estimer la position du faisceau comme remarqué sur la figure 3.3 (b). Pour s'affranchir du problème des queues de distribution de photons, on utilisera un ajustement et, dans la suite, nous abandonnerons l'utilisation du calcul pondéré.

Le calcul par ajustement (figure 3.3 (b)) s'effectue avec une précision de l'ordre d'une centaine de micron sur la position, aussi longtemps que le faisceau reste à une distance inférieure à 4 fois $\sigma_{faisceau}$ du bord du détecteur.

3.1.1.2 Largeur du faisceau

La figure 3.4 présente la largeur du faisceau estimé par ajustement en fonction de la position pour trois espacements inter-fibres différents : 5, 10 et 20 mm. La surface du détecteur est balayée par un faisceau de 3 mm couvrant la position -20 à 20 mm par pas de 1 mm. Une structure périodique est visible sur la plage balayée en position du détecteur. Ces oscillations sont dues à la position du faisceau par rapport à celle des fibres. Lorsque le centroïde du faisceau de protons coïncide avec la position de la fibre, la largeur de la distribution de photons optiques correspond au minimum d'amplitude d'oscillation. Tandis que, lorsque le faisceau de protons se situe entre deux fibres, la largeur correspond au maximum d'amplitude d'oscillation. L'amplitude de ces oscillations dépend de l'espacement inter-fibre et de la taille du faisceau de protons. Plus l'espacement inter-fibre est petit vis à vis de la taille du faisceau, plus ces oscillations sont faibles : 0,15 mm pour un espacement inter-fibre de l'ordre de grandeur de la taille du faisceau.

La figure 3.5 représente les résidus (selon l'équation 3.2) en fonction de la position du faisceau en utilisant l'ajustement dans l'intervalle [0 ; 100 mm]. Avec la méthode de l'ajustement gaussien (voir la figure 3.2), un décalage entre la largeur (σ) du faisceau de protons ($\sigma_{theorique}=3$ mm) et celui de la distribution optique ($\sigma_{reconstruit}=4,4 \pm 0,1$ mm) est observé. Sur la figure 3.5, pour un faisceau de protons situé entre 0 et 80 mm du centre du trajectographe, la largeur du faisceau varie de 1,4 à 1,7 mm. Au delà de 80 mm, la largeur du faisceau

CHAPITRE 3. CARACTÉRISATION ET OPTIMISATION DES PERFORMANCES DU SYSTÈME DE DÉTECTION

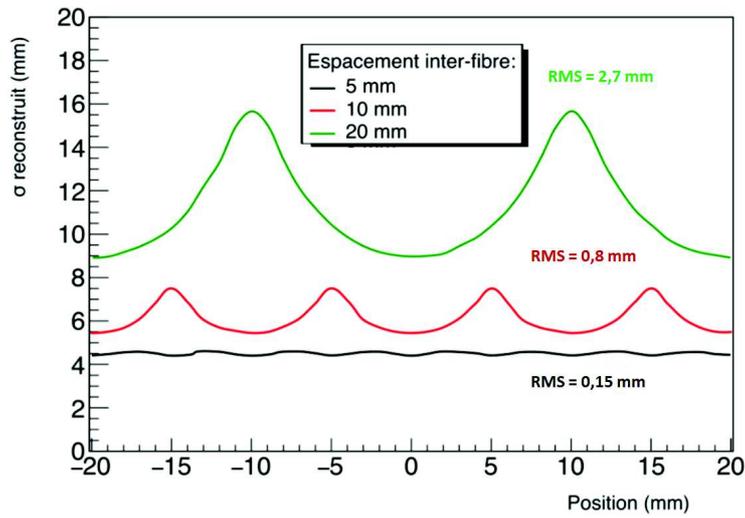


FIGURE 3.4 – Largeur de la distribution optique estimée par ajustement en fonction de la position pour un espacement inter-fibre de 5 (en noir), 10 (en rouge) et 20 mm (en vert).

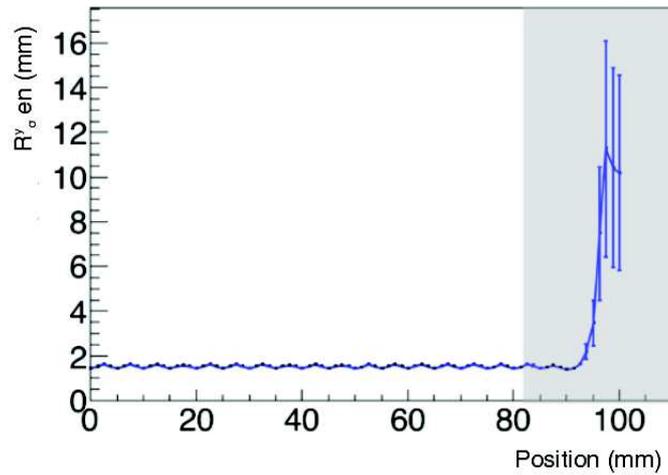


FIGURE 3.5 – Calcul des résidus et de leurs incertitudes pour la largeur du faisceau par ajustement gaussien pour un espacement inter-fibre de 5 mm, faisceau de 3 mm de largeur à 200 MeV et un pas de faisceau de 1 mm.

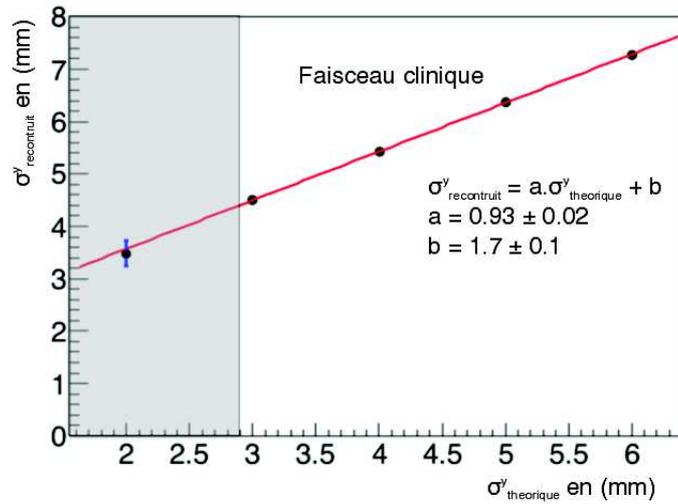


FIGURE 3.6 – Relation linéaire entre $\sigma_{théorique}$ du faisceau et $\sigma_{reconstruit}$ de la distribution optique.

augmente jusqu'à des valeurs de l'ordre de 10 mm. Lorsque le faisceau de protons est proche du bord du trajectographe, l'estimation de sa largeur par l'ajustement gaussien est dégradée car sa valeur et l'incertitude sur sa largeur augmente ; il n'y a plus suffisamment de fibres pour contraindre l'ajustement, c'est l'effet de bord du détecteur. Lorsque le faisceau de protons se rapproche du bord du détecteur, les photons optiques sont créés dans une région où il y a une dissymétrie sur le nombre de fibres disponibles. Le nombre de fibres est alors insuffisant pour échantillonner correctement la distribution de photons optiques. Ainsi, l'ajustement gaussien surestime la largeur de la distribution optique des faisceaux de protons situés aux extrémités du détecteur, il faudra donc prendre des marges en conséquence. Ces oscillations sont prises en compte pour la plage en position de 0 à 80 mm afin de déterminer l'incertitude sur la largeur du faisceau reconstruit. Néanmoins, le RMS des ces oscillations résiduelles reste inférieure à 0,2 mm pour un espacement inter-fibre de 5 mm.

Comme mentionné dans la section 3.1.1.1, la largeur de la distribution optique ($\sigma_{reconstruit} = 4,4$ mm) ne correspond pas au sigma du faisceau ($\sigma_{théorique} = 3,0$ mm). Pour trouver la relation entre $\sigma_{théorique}$ et $\sigma_{reconstruit}$, $\sigma_{reconstruit}$ a été décrit en fonction de $\sigma_{théorique}$. La figure 3.6 montre qu'il existe une relation linéaire entre la largeur du faisceau théorique et celle du faisceau reconstruit. Ainsi, la relation $\sigma_{reconstruit} = a \cdot \sigma_{faisceau} + b$ a été établie avec $a = 0,93 \pm 0,02$ et $b = 1,7 \pm 0,1$.

CHAPITRE 3. CARACTÉRISATION ET OPTIMISATION DES PERFORMANCES DU SYSTÈME DE DÉTECTION

Dans ces conditions, la taille du trajectographe doit être 40 mm plus grande que la taille de l'objet à imager. Il faudrait donc prendre un trajectographe dont les dimensions sont de $240 \times 240 \text{ mm}^2$ pour un objet à imager de 200 mm de diamètre pour s'affranchir de ces effets de bord. Pour le chapitre 4, nous avons décidé arbitrairement de considérer un trajectographe dont les dimensions sont de $300 \times 300 \text{ mm}^2$.

3.1.2 Optimisation de l'espacement inter-fibre

L'influence de l'espacement inter-fibre sur la détermination de la position et la largeur du faisceau a été étudiée. La figure 3.7 et la figure 3.8 représentent respectivement la position et la largeur reconstruites du faisceau en fonction de l'espacement inter-fibre. Les valeurs en ordonnées correspondent respectivement à la résolution en position et à la résolution en largeur. La largeur du faisceau est obtenue à partir de la relation linéaire qui existe entre $\sigma_{théorique}$ du faisceau et $\sigma_{reconstruit}$ de la distribution optique (figure 3.6). Ces résolutions en position et en largeur sont calculées pour un même espacement inter-fibre. Les valeurs comprises dans le champ utile du trajectographe (0 et 80 mm) sont projetées sur l'axe des résidus. A l'aide de ces dernières, l'incertitude sur la position pour un espacement inter-fibre est déterminée. Ceci est ensuite répété pour chaque espacement inter-fibre. Ainsi, pour un espacement inter-fibre de 5 mm, la résolution en position est de $0,1 \pm 0,1 \text{ mm}$ et celle en largeur de $0,15 \pm 0,05 \text{ mm}$. Les figures 3.7 et 3.8 montrent que la résolution sur la position et la largeur du faisceau ainsi que leurs incertitudes augmentent avec l'espacement inter-fibre. En effet, lorsque l'espacement inter-fibre est trop large par rapport au faisceau, la distribution des photons ne sera répartie que sur un nombre de fibres réduit. Cela dégrade les performances que ce soit en termes de position ou de largeur reconstruite. A l'inverse, plus le nombre de fibres interceptant le faisceau est grand, meilleure est la précision sur la localisation. Pour un espacement inter-fibre qui passe de 12 mm à 6 mm la résolution sur la position passe de 0,95 mm à 0,15 mm tandis que pour un espacement inter-fibre qui passe de 6 mm à 3 mm, la résolution sur la position passe seulement de 0,15 mm à 0,05 mm ; ce qui témoigne d'une saturation et d'un gain en résolution devenant faible. Le même problème se pose quant à la mesure de la taille du faisceau. La reconstruction du profil du faisceau est d'autant plus fidèle et constante par rapport aux valeurs théoriques qu'elle est effectuée à partir de l'information d'un grand nombre de fibres.

CHAPITRE 3. CARACTÉRISATION ET OPTIMISATION DES PERFORMANCES DU SYSTÈME DE DÉTECTION

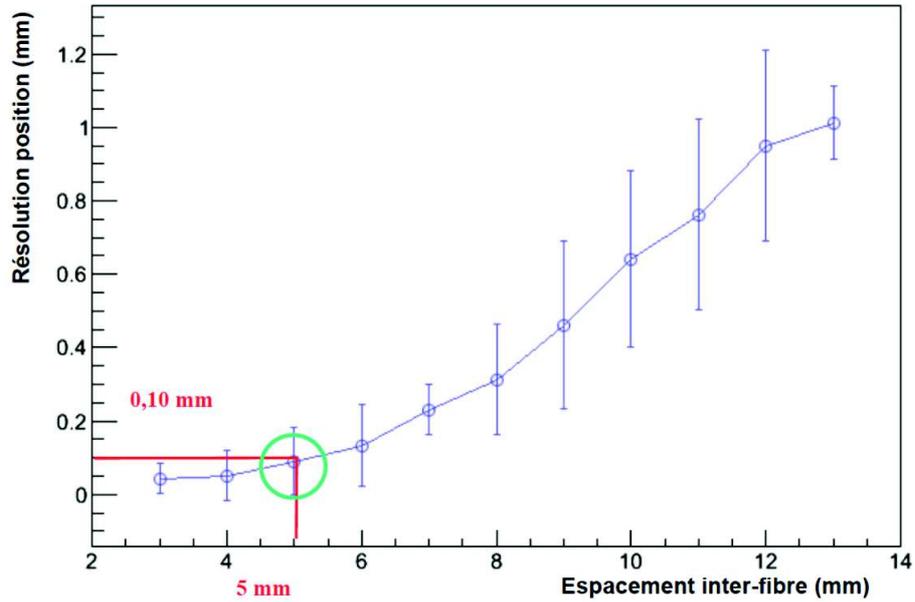


FIGURE 3.7 – Résolution de la position du faisceau reconstruit et son incertitude en fonction de l’espacement inter-fibre par ajustement gaussien pour un faisceau de 3 mm de largeur à 200 MeV et un pas de faisceau de 1 mm.

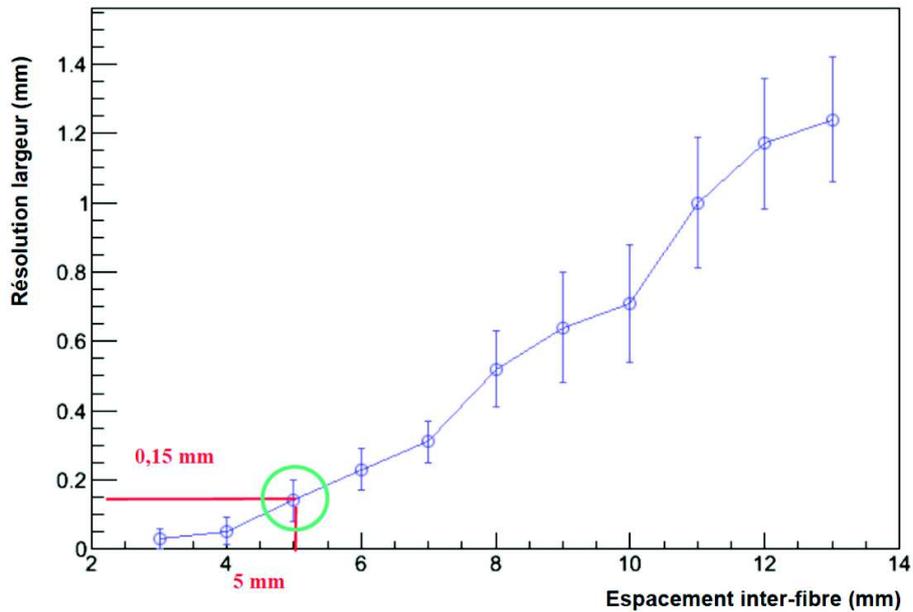


FIGURE 3.8 – Résolution de la largeur du faisceau reconstruit et son incertitude en fonction de l’espacement inter-fibre par ajustement gaussien pour un faisceau de 3 mm de largeur à 200 MeV et un pas de faisceau de 1 mm.

CHAPITRE 3. CARACTÉRISATION ET OPTIMISATION DES PERFORMANCES DU SYSTÈME DE DÉTECTION

Les performances du trajectographe influent principalement sur la résolution spatiale de l'image. L'objectif est d'élaborer un détecteur dont les paramètres pertinents qui impactent ses performances sont maîtrisés. Néanmoins, un grand nombre de fibres augmente la complexité et le coût de construction ; un compromis doit être trouvé. Nous avons décidé de considérer un espacement inter-fibre de 5 mm afin de concilier le nombre de fibres avec la résolution sur la position et la largeur du faisceau reconstruit.

En pratique la largeur du faisceau est plus grande à la sortie du patient (~ 5 mm pour 200 mm d'épaisseur équivalent-eau avec un faisceau de 200 MeV et 3 mm de largeur initiale) et la périodicité spatiale des fibres doit s'y adapter. Les résultats obtenus sont comparables aux performances des détecteurs gazeux basés sur le cahier des charges de IBA pour le contrôle du faisceau dans les centres de protonthérapie [Courtois 11].

Grâce à cette étude, les spécifications du trajectographe ont été retenues et dans ce chapitre nous avons présenté en détails le cas de l'espacement inter-fibre. Nous avons déterminé un espacement inter-fibre de 5 mm. Il s'agit d'un compromis entre la résolution spatiale et le nombre de voies électroniques. Nous avons simulé différentes combinaisons de scintillateurs plastiques avec des fibres WLS et nous avons cherché à maximiser la quantité de photons tout en minimisant la résolution spatiale. Le scintillateur plastique BC-404 avec des fibres incrustées au milieu de la plaque de scintillateur de type WLS BCF-92 (Round WLS, Multi Cladding, $\varnothing = 1$ mm) a été retenu. Ceci permet de maximiser la quantité de photons collectés car leur spectre d'émission (pour le scintillateur) et d'absorption (pour les fibres) de photons sont compatibles, sachant que le nombre de photons n'impacte pas sur la résolution de façon significative. En simulant la réponse du détecteur aux extrémités, nous avons déterminé que dans nos conditions les effets de bord sont présents sur 20 mm. Ainsi, nous avons choisi les dimensions d'une plaque de scintillateur de 300×300 mm² donc supérieur aux 240×240 mm² nécessaires pour imager un fantôme de 200 mm de diamètre afin de limiter les effets de bord. L'épaisseur du scintillateur utilisé est de 3 mm. Ceci permet d'incruster des fibres WLS de 1 mm de diamètre et de restreindre l'élargissement du faisceau de protons qui dégrade la résolution spatiale de l'image, comme nous le verrons dans le chapitre 4.

D'autres paramètres ont également été étudiés comme le recouvrement des scintillateurs par un matériau absorbant ou réfléchissant. La surface réfléchissante dégradant la localisation spatiale, nous avons retenu des scintillateurs recouverts de matériau absorbant afin d'amé-

liorer la résolution spatiale. Nous avons également noté qu'une réflectivité de 90% du miroir à l'extrémité des fibres permet de maximiser la quantité de photons collectés avec une augmentation de 75% de ceux-ci ; ceci impacte peu sur la résolution avec une augmentation de celle-ci de 4%.

3.2 Range meter

Dans le chapitre précédent, le système de détection choisi pour la mesure de la courbe de Bragg résiduelle des protons à été décrit. Ce système basé sur l'utilisation de scintillateurs permet de mesurer la courbe de Bragg. En se basant sur la courbe de Bragg résiduelle, il est possible de déterminer le WET du milieu traversé par deux méthodes, MaxMet et la déconvolution (décrites dans la section 2.4.2.2). De cette déconvolution est extrait un spectre en WET correspondant à la valeur du WET traversé par le faisceau de protons. Le but de celle-ci est d'obtenir une performance optimale du *range meter* même dans le cas où le faisceau traverse des structures. Une attention particulière sera donc portée sur les performances de la déconvolution pour des milieux hétérogènes et sur l'épaisseur des plaques composant le *range meter*. Quatre épaisseurs de plaques vont être étudiées : 1, 2, 3 et 4 mm.

3.2.1 Étude des performances du *range meter*

Comme mentionné dans le chapitre 2, pour estimer la courbe de Bragg résiduelle, la plate-forme de simulation Geant 4 est utilisée. Celle-ci permet de réaliser la simulation de la géométrie du *range meter* ainsi que la matrice réponse de ce détecteur. La matrice réponse consiste à générer un grand nombre de courbes de Bragg résiduelles à l'aide d'objets d'épaisseur équivalent-eau variable connue. Grâce à cette simulation, la courbe de Bragg résiduelle pour chaque épaisseur équivalent-eau traversée par le faisceau peut être recalculée.

3.2.1.1 Simulation de la réponse du *range meter*

Le *range meter* est composé du même type de scintillateur que le trajectographe. Après avoir défini la géométrie du *range meter* au moyen de Geant4, la réponse de celui-ci pour

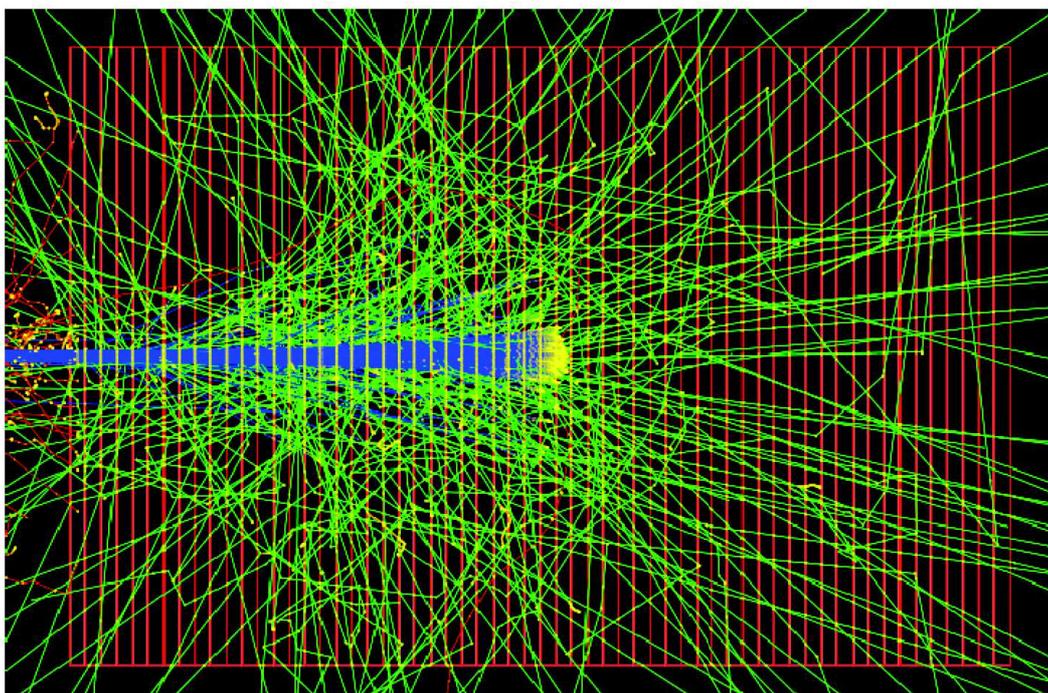


FIGURE 3.9 – Visualisation de la simulation par Geant4 des interactions produites lors de l’émission d’un faisceau de 500 protons de 200 MeV sur le *range meter*. En rouge, les plaques de scintillateur ; en bleu, la trajectoire des protons ; en vert, la trajectoire des photons X, γ et des neutrons.

une épaisseur d’eau donnée a été générée en simulant un faisceau de protons de distribution gaussienne mono-énergétique de 200 MeV et de largeur $\sigma=3$ mm. Le faisceau est composé de 500 protons. La figure 3.9 montre que lorsque le faisceau de protons (en bleu) intercepte le *range meter*, celui-ci dépose de l’énergie tout au long de son parcours dans les scintillateurs (en rouge) en produisant des photons X, γ et des neutrons (en vert).

Les données issues de la simulation fournissent la courbe de Bragg résiduelle, fonction réponse du système de détection. La figure 3.10 représente la courbe de Bragg résiduelle dans le détecteur pour un faisceau de protons de 200 MeV. Cette courbe a été obtenue pour un faisceau gaussien composé de 20 000 protons de 200 MeV et de $\sigma=3$ mm.

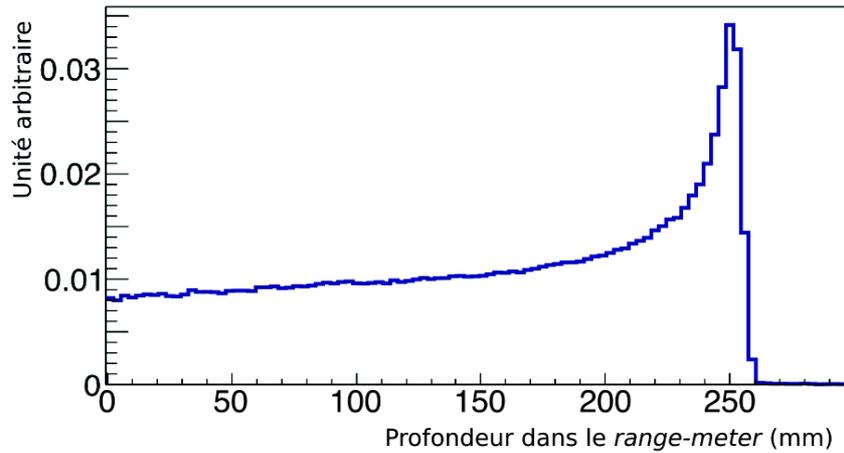


FIGURE 3.10 – Courbe de Bragg résiduelle dans le *range meter* pour un faisceau de protons de 200 MeV. Dans cet exemple l'épaisseur des plaques est de 3 mm. Données obtenues, sans la collection de photons, pour une simulation d'un faisceau de 20000 protons.

3.2.1.2 Construction de la matrice réponse pour un faisceau de protons de 200 MeV

Pour générer la matrice réponse (R_{ij}) du *range meter*, un fantôme composé de multiple épaisseurs de matériaux équivalent à de l'eau d'une surface de $200 \times 200 \text{ mm}^2$ est utilisé comme illustré par la figure 3.11, ce qui permet de s'assurer que l'ensemble du faisceau traverse cette épaisseur. La matrice réponse du *range meter* est obtenue en compilant les courbes de Bragg résiduelle d'un faisceau de protons ayant traversé des épaisseurs d'eau croissantes et elle est spécifique à une énergie donnée, ici 200 MeV. Cette matrice contient un jeu de courbes de Bragg résiduelles dont le pic de Bragg se situe entre 0 et 26 cm.

La figure 3.12 est un exemple de la représentation de la matrice réponse du *range meter* pour un faisceau de 20 000 protons de distribution gaussienne mono-énergétique de 200 MeV et de $\sigma = 3 \text{ mm}$. L'abscisse et l'ordonnée correspondent respectivement à la profondeur dans le *range meter* en mm et à l'épaisseur équivalent-eau en mm traversé par le faisceau de protons. Le pas en abscisse et en ordonnée correspondent respectivement à l'épaisseur de la plaque de scintillateur du *range meter* et à l'épaisseur de tranche du fantôme, qui sont égaux dans notre cas particulier de la matrice carrée. L'échelle de couleur correspond à l'énergie déposée en unité arbitraire.

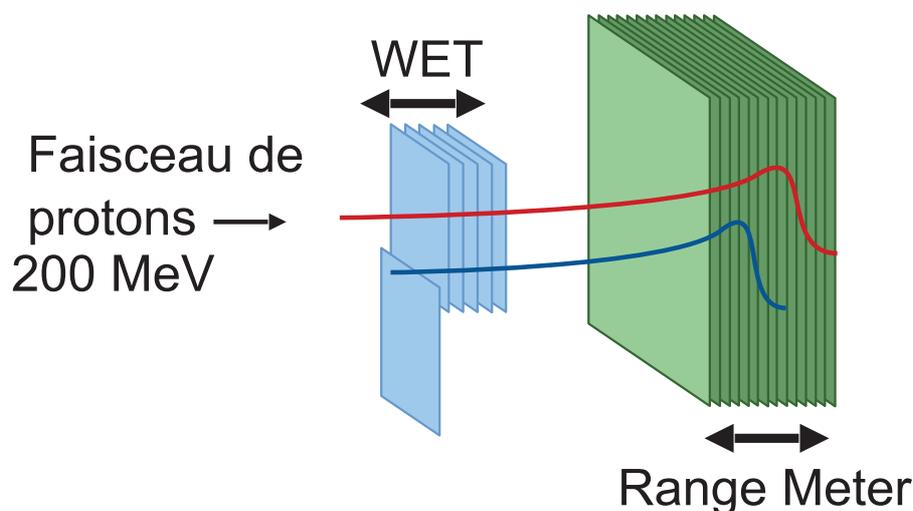


FIGURE 3.11 – Vue schématique de la configuration utilisée pour construire la fonction réponse matricielle par simulation avec les différentes tranches de matériau équivalent à l’eau en bleu.

Quatre matrices réponses du *range meter* sont réalisées avec différentes épaisseurs de plaques de scintillateur et de fantôme ; 1, 2, 3 ou 4 mm. Ce qui nous permet d’obtenir respectivement quatre matrices carrées d’ordre 300×300 , 150×150 , 100×100 et 75×75 . Les courbes de Bragg résiduelles pour chaque épaisseur équivalent-eau j sont générées et stockées dans la matrice R_{ij} et leur intégrale est normalisée à 1, comme décrit dans le chapitre 2.

3.2.2 Spectre en WET en milieu homogène

L’exemple d’un *range meter* qui est composé de plaques de scintillateur de 1 mm et d’un faisceau qui traverse un fantôme d’eau dont l’épaisseur équivalent-eau est de 90 mm ($WET_{théorique} = 90$ mm) est étudié. La courbe de Bragg résiduelle obtenue est illustrée sur la figure 3.13 (a) en bleu. À l’aide de la matrice réponse du détecteur, l’algorithme de déconvolution est appliquée à la courbe de Bragg résiduelle. Cette opération permet de déterminer le spectre en WET correspondant à la courbe de Bragg résiduelle, celui-ci est illustré par la figure 3.13 (b). Le spectre en WET présente des structures en pics avec en abscisse l’épaisseur équivalent-eau et en ordonnée le pourcentage de protons du faisceau ayant traversé un WET donné. Sur la figure 3.13, un unique pic à 90 mm est observé ; la déconvolution attribue

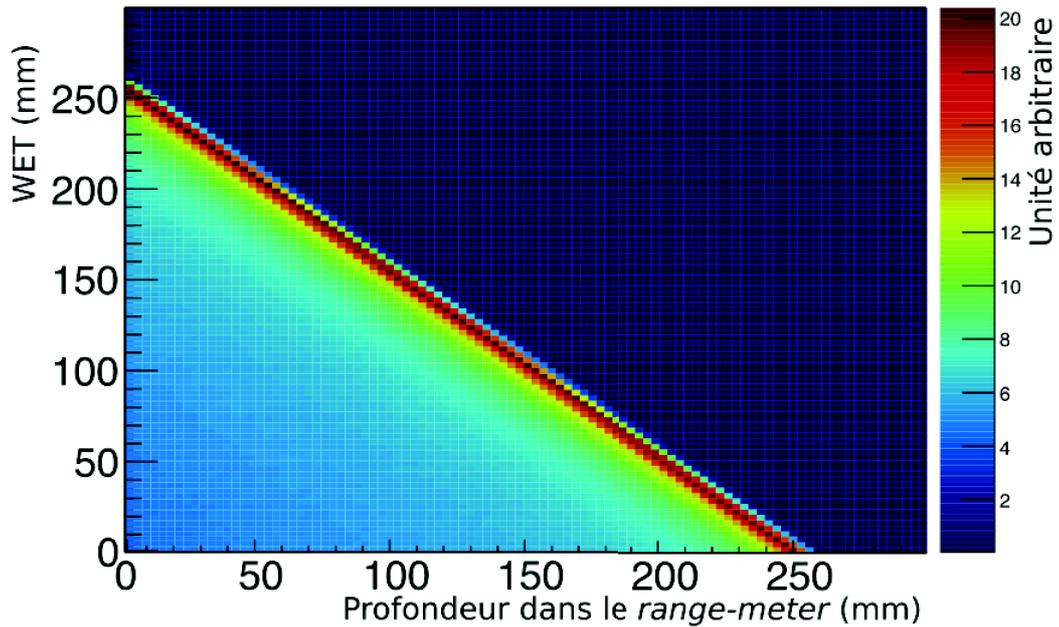


FIGURE 3.12 – Matrice réponse du détecteur : en abscisse la profondeur dans le *range meter*, en ordonnée l'épaisseur équivalent-eau (WET), en dégradé de couleur l'énergie déposée (ici, unité arbitraire non-normalisée)

également une faible fraction du faisceau autour de cette valeur. La dispersion des valeurs du WET est $WET_{reconstruit}^{RMS} = 0.5$ mm.

La courbe en rouge sur la figure 3.13 (a) illustre la courbe de Bragg résiduelle reconstruite à partir du spectre en WET. La courbe de Bragg reconstruite grâce à la déconvolution est comparable à la courbe de Bragg résiduelle de départ. En effectuant, le test du χ^2 sur les deux distributions présentées, nous avons vérifié que la probabilité que celles-ci soient identiques est supérieure à 95%. Il est donc possible de reconstituer la courbe de Bragg résiduelle à partir du spectre en WET.

Cette exemple simple illustre le fait qu'il est possible de déconvoluer une courbe de Bragg résiduelle en milieu homogène et de retrouver la valeur en WET avec une précision de 0,5 mm en utilisant 8000 itérations.

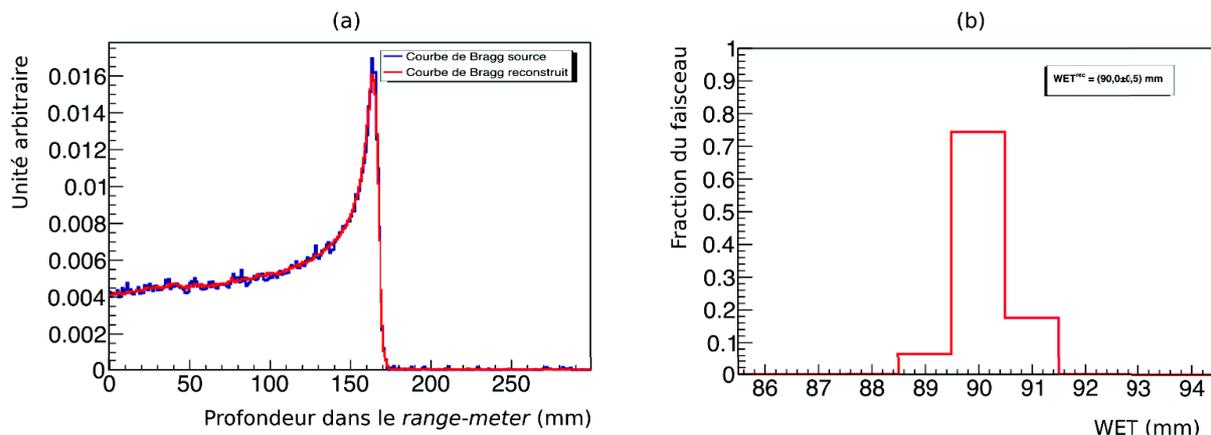


FIGURE 3.13 – (a) Courbe de Bragg résiduelle d’un faisceau composé de 500 protons de 200 MeV, en bleu. En rouge, la courbe de Bragg correspondant au résultat obtenu après la déconvolution en WET avec 8000 itérations. (b) Spectre en WET déconvolué pour 8000 itérations à partir de la courbe de Bragg résiduelle d’un faisceau ayant traversé un WET de 90 mm.

3.2.3 Optimisation

Ici, se pose la question de l’épaisseur des plaques (1, 2, 3 et 4 mm) à utiliser mais également du nombre d’itérations (de 1000 à 32000 itérations) à effectuer et leur impact sur les performances de la déconvolution. Des simulations ont été réalisées pour obtenir 20 courbes de Bragg résiduelles et un ensemble de spectres en WET a été obtenu après déconvolution afin d’estimer la fluctuation statistique des spectres en WET. A l’aide de ces courbes, les incertitudes sur les spectres en WET sont déterminées. Pour ces simulations, les faisceaux utilisés sont composés de 500 protons avec une distribution gaussienne de $\sigma=3$ mm. Ceci est ensuite répété pour chaque épaisseur de plaques de scintillateur et chaque nombre d’itérations. L’objectif est de trouver un nombre d’itérations acceptable au vu du temps de traitement des processeurs nécessaire pour atteindre le niveau de précision souhaitée. L’épaisseur de plaque est aussi un enjeu important car celle-ci doit être suffisamment élevée pour avoir un nombre de voies de mesure restreinte mais également suffisamment fine pour définir une courbe de Bragg en vue de réaliser la déconvolution.

3.2.3.1 Dispersion du spectre en WET en fonction du nombre d'itérations

La figure 3.14 illustre la valeur du $WET_{reconstruit}^{RMS}$ estimé pour 4 épaisseurs de plaques scintillantes différentes (1, 2, 3 et 4 mm) en fonction du nombre d'itérations. D'après la figure 3.14 la valeur du $WET_{reconstruit}^{RMS}$ est la plus faible avec des épaisseurs de plaques de 1 mm et la plus grande avec des épaisseurs de plaques de 4 mm. Une même tendance est observée pour les différentes épaisseurs de plaques scintillantes sur la figure 3.14 ; lorsque le nombre d'itérations augmente la valeur du $WET_{reconstruit}^{RMS}$ en mm diminue jusqu'à 8 000 itérations puis se stabilise. Le gain sur la valeur du $WET_{reconstruit}^{RMS}$ n'est plus significatif au delà de 8 000 itérations. Dans la suite, le nombre d'itérations utilisé sera donc de 8000. Selon le cahier des charges présenté dans le chapitre 2, la valeur de $WET_{reconstruit}^{RMS}$ doit être inférieure à 1 mm. D'après les résultats de la figure 3.14, il est possible d'obtenir par exemple une valeur de $WET_{reconstruit}^{RMS} = 0,9$ mm avec des plaques d'épaisseur de 3 mm et un nombre d'itérations de 8000. Dans l'idéal, des plaques d'épaisseur de 1 mm donne les meilleurs résultats avec une valeur de $WET_{reconstruit}^{RMS} = 0,5$ mm au détriment du nombre de voies et de plaques qui passe de 100 à 300. Mais aussi la consommation de temps du CPU qui est multipliée par 9 en passant des plaques d'épaisseur de 3 mm à 1 mm. À partir de ce résultat, la valeur du nombre d'itérations optimal peut être considérée comme dépendante de la précision recherchée et du temps nécessaire pour effectuer ces itérations. Avec un processeur Intel i5 à 2.6 GHz, seulement 0,2 secondes sont nécessaires pour l'exécution des 8 000 itérations et ceci dans le cas où la matrice réponse du détecteur à une taille 100×100 (correspondant à l'épaisseur de plaque de 3 mm). Ce temps varie linéairement avec le nombre d'itérations et quadratiquement avec la taille de la matrice réponse du détecteur.

3.2.3.2 Résidus en WET

Les résidus en WET notés ΔWET sont définis comme la distance entre la valeur du $\langle WET_{reconstruit} \rangle$ et $\langle WET_{theorique} \rangle$. La figure 3.15 illustre l'évolution des résidus en fonction des valeurs en WET théorique pour les différentes épaisseurs de plaques de scintillateur. Pour un nombre d'itérations de 8000, il est possible d'obtenir $\Delta WET = 0,3$ mm pour toutes les épaisseurs de plaque, avec une erreur allant jusqu'à 0,5 mm pour des plaques de scintillateur de 1 mm d'épaisseur, par exemple. Une dépendance linéaire a été observée en fonction des valeurs de WET, avec une pente de 0,7%. En tenant compte de la correction linéaire, les WET

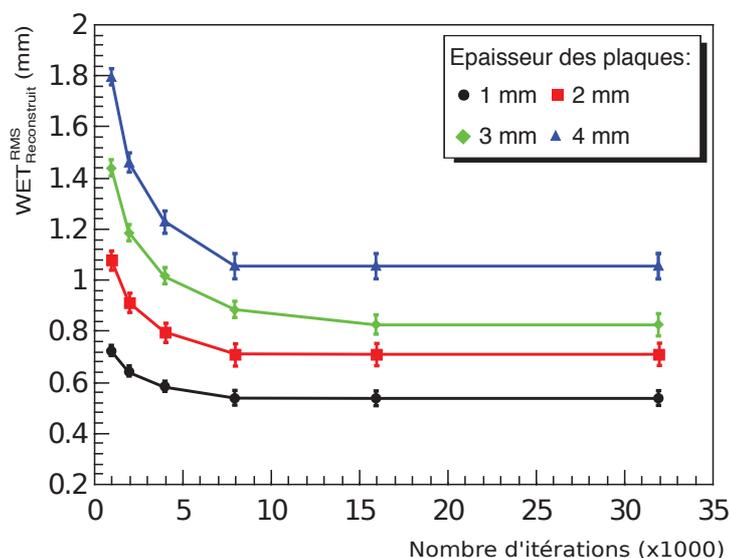


FIGURE 3.14 – Dispersion du WET en fonction du nombre d'itérations pour quatre épaisseurs de plaques :1 (en noir), 2 (en rouge), 3 (en vert) et 4 mm (en bleu).

ont été reconstruits avec une précision de $\pm 0,7$ mm, dans le pire des cas. Cette dépendance linéaire s'explique par la dissymétrie dans la disponibilité des canaux dans la matrice pour de faibles ou grandes valeurs de WET. Pour des valeurs de WET intermédiaires comme par exemple à 120 mm, les WET sont reconstruits sans décalage.

3.2.4 Spectre en WET en milieu hétérogène

Pour introduire une hétérogénéité, un fantôme constitué de deux cubes adjacents de longueurs différentes a été utilisé pour créer une différence d'épaisseur d'eau et reproduire la présence d'une hétérogénéité.

3.2.4.1 Pouvoir de séparation des pics

L'épaisseur des plaques composant le *range meter* et le nombre d'itérations sont deux contraintes majeures influençant le pouvoir de séparation des pics lors de la déconvolution, donc ses performances. L'implémentation d'une imagerie protonique clinique requiert un faible nombre de voies de lecture et un processus de déploiement rapide [Schulte 04b]. Chaque

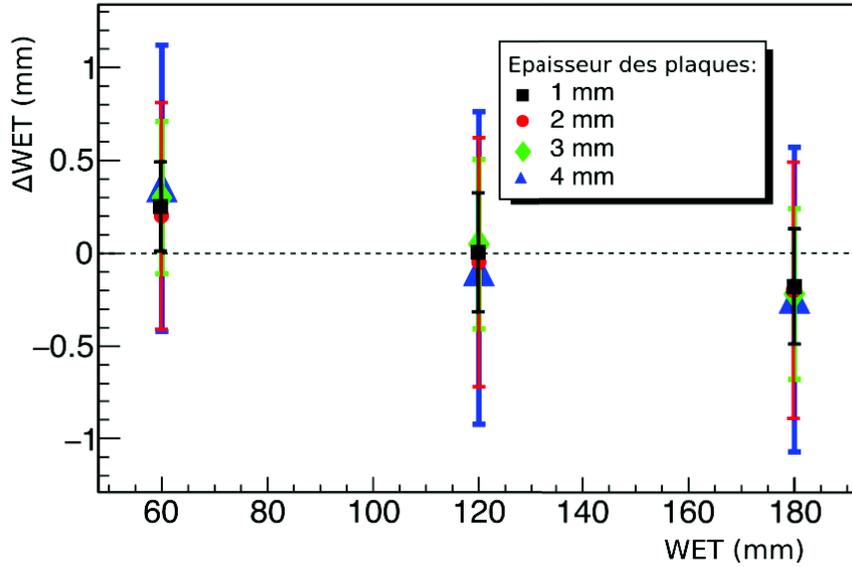


FIGURE 3.15 – ΔWET en fonction des valeurs théoriques pour des WET de 60, 120 et 180 mm obtenus pour 8000 itérations et des faisceaux de 500 protons. L'épaisseur des plaques utilisées est de 1, 2, 3 et 4 mm.

épaisseur de plaque a été étudiée et caractérisée par la valeur de WET moyen et son erreur associée (moyenne quadratique RMS de la distribution du WET). Le pouvoir de séparation des pics chromatographiques (Δd) est décrit par le facteur de résolution R_s des 2 pics a et b qui s'écrit [Hegyí 13] :

$$R_s = \frac{\Delta d}{2 * (RMS_a + RMS_b)} \geq 1,5 \quad (3.3)$$

Avec $\Delta d = \langle WET_a \rangle - \langle WET_b \rangle$ est la distance entre les maxima.

Par convention, le facteur de résolution R_s doit être supérieur à 1,5 pour s'assurer de la séparation des deux pics. La figure 3.16 présente Δd , la distance entre les maxima nécessaire pour la séparation des pics (pour $R_s \geq 1,5$) pour différentes tailles de plaques allant de 1 à 4 mm en fonction du nombre d'itérations. Les courbes représentant Δd en fonction du nombre d'itérations ont une même tendance pour des épaisseurs de plaques de 2, 3 et 4 mm, avec un décalage selon l'axe des ordonnées. Pour ces épaisseurs, Δd diminue fortement jusqu'à 8 000 itérations puis se stabilise au delà de cette valeur. Cela est dû à la taille des plaques

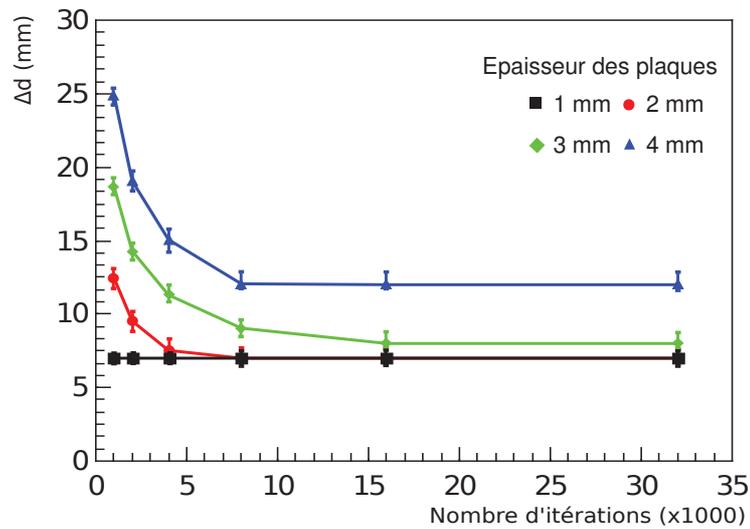


FIGURE 3.16 – La distance entre les maxima nécessaire pour la séparation des pics avec le facteur de résolution $R_s \geq 1,5$ en fonction du nombre d'itérations et de l'épaisseur des plaques de 1 mm (en noir), 2 mm (en rouge), 3 mm (en vert) et 4 mm (en bleu)

composant le *range meter*. En effet, plus les plaques du *range meter* sont épaisses moins il est possible de séparer deux pics.

Dans le cas où les plaques du *range meter* font 1 mm d'épaisseur, il n'y a pas de gain en termes de pouvoir de séparation avec le nombre d'itérations. Une limite est atteinte, limite voisine de deux fois la dispersion distale des protons de 200 MeV proche de ~ 3 mm [Schulte 04b]. Par conséquent, l'épaisseur de plaque la plus intéressante en terme de pouvoir de séparation de pics et de nombre de voies de lecture minimale est donc 2 mm. Pour limiter le nombre de voies et le temps de calcul, l'épaisseur de plaque de 3 mm est choisie pour la suite.

3.2.4.2 Structures hétérogènes

Pour mettre en avant l'impact des structures hétérogènes sur les courbes de Bragg et aussi sur les valeurs de WET, différentes simulations sont menées avec un faisceau unique de protons dont des fractions traversent des épaisseurs équivalent-eau différentes. Dans le cas, par exemple, d'une structure osseuse du crâne, le parcours du proton peut être différent

CHAPITRE 3. CARACTÉRISATION ET OPTIMISATION DES PERFORMANCES DU SYSTÈME DE DÉTECTION

	$WET_{1,2}^{a2} théorique$	$I_{1,2}^{a2} théorique$ %		$WET_{1,2}^{a2} reconstruit$	$I_{1,2}^{a2} reconstruit$ %
Double	90	50		90.1 ± 0.8	50.9 ± 0.8
composante	99	50		99.0 ± 0.7	49.1 ± 0.8

TABLE 3.1 – WET théoriques des structures traversées par le faisceau et intensité associée à chaque WET.

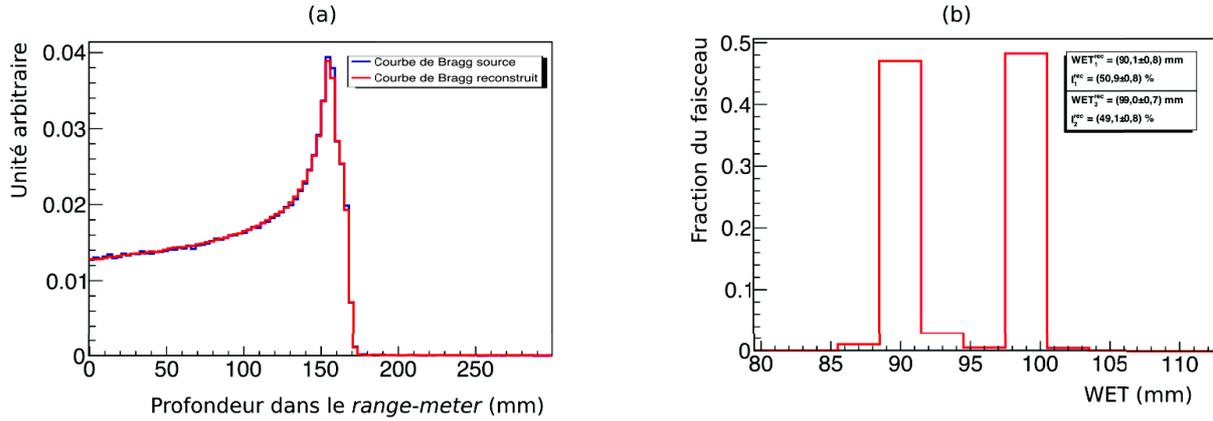


FIGURE 3.17 – Structures hétérogènes exposées à un faisceau de 500 protons. (a) Courbe de Bragg résiduelle dont 50 % du faisceau traverse une épaisseur équivalent-eau de 90 mm et 50 % pour 99 mm. La courbe bleue représente la courbe de Bragg simulée et en rouge la courbe de Bragg correspondant aux résultats de la déconvolution. (b) Spectre en WET déconvolué pour 8000 itérations. La valeur théorique du WET moyen est de 94,55 mm.

lors d'un traitement de protonthérapie au sein d'un même faisceau de protons [Egashira 13]. Par exemple, une structure osseuse de 5,3 mm dont la densité relative est de 1,69 engendre un décalage de 9 mm sur le parcours des protons. La figure 3.17 illustre l'incidence de telles structures. Les grandeurs caractérisant les structures qui vont être traversées par le faisceau et l'intensité associée pour chaque épaisseur équivalent-eau vue par le faisceau sont répertoriées dans le tableau 3.1. D'après le tableau 3.1 la valeur du $\langle WET \rangle$ théorique est de 94,5 mm et la valeur du WET reconstruit est de $94,6 \pm 1,1$ mm.

Ces valeurs théoriques en WET et en intensité sont illustrées sur les figures 3.17 (a) et (b) par les courbes bleues. Il est impossible d'identifier deux courbes de Bragg distinctes. Tandis que pour le spectre en WET, visuellement, il est possible de discerner deux pics en WET. Les courbes rouges des figures 3.17 (a) et (b) illustrent respectivement la courbe de Bragg résiduelle et le spectre en WET obtenues en reconstruisant les valeurs des WET et leur intensité associée.

CHAPITRE 3. CARACTÉRISATION ET OPTIMISATION DES PERFORMANCES DU SYSTÈME DE DÉTECTION

La valeur du WET moyen pour le faisceau est la valeur la plus cruciale puisque c'est cette grandeur qui est utilisée par la suite pour réaliser l'image. En effet, pour pouvoir utiliser un spectre en WET, il faudrait être capable d'avoir la position du faisceau. Or, un *range meter* comme celui présenté précédemment n'est pas apte à mesurer la position d'un faisceau de protons. De ce constat, pour chaque faisceau il sera attribué une valeur du $\langle \text{WET} \rangle$ pondérée à partir du spectre en WET issu de la déconvolution.

3.3 Conclusion

Dans ce chapitre, le trajectographe et le *range meter* ont été passés en revue. Les simulations sont effectuées avec des faisceaux gaussiens de 500 protons dont le σ est de 3 mm.

Le trajectographe est composé de plaques de scintillateur (BC-404) couplées à des fibres WLS (BCF-92) espacées de 5 mm. La plaque de scintillateur est recouverte d'une surface absorbant les photons optiques et un miroir est placé à l'extrémité de la fibre WLS. Un tel dispositif permet de mesurer la position et la dispersion spatiale du faisceau en utilisant un ajustement gaussien. Un trajectographe avec des fibres espacées de 5 mm permet d'obtenir une résolution inférieure à 0,2 mm en position et sur la largeur σ du faisceau.

Le *range meter* est composé de 100 plaques de scintillateur (BC-404) dont l'épaisseur est de 3 mm. Les plaques de scintillateur sont recouvertes d'une surface réfléchissant les photons optiques. Le *range meter* permet de mesurer une courbe de Bragg résiduelle en utilisant une déconvolution basée sur l'utilisation d'une matrice réponse du *range meter* afin d'obtenir un spectre en WET. Les performances pour un *range meter* composé de plaques scintillantes d'épaisseur 3 mm permettent d'obtenir avec 8 000 itérations un résidu sur le WET inférieur à 1 mm dans nos conditions et pour des valeurs de WET intermédiaires de l'ordre de 100 mm.

Évaluation de la qualité d'image

Sommaire

4.1	Imagerie en WET	114
4.1.1	Uniformité et bruit	114
4.1.2	Résolution spatiale	118
4.1.3	Linéarité de l'épaisseur équivalent-eau des tissus	123
4.1.3.1	Impact du nombre de protons par faisceau	126
4.1.3.2	Impact du nombre de projections	129
4.1.4	Incertitude sur le parcours du proton	132
4.2	Imagerie de diffusion	135
4.3	Considération clinique	137
4.4	Conclusion	138

Dans les chapitres précédents, le système de détection a été décrit et ses caractéristiques ont été définies. Dans ce chapitre, nous présenterons les performances de la reconstruction de l'image tomographique proton avec la méthode pBCT.

La qualité d'image tomographique proton peut être décrite par différents paramètres clés décrivant les performances du système d'imagerie : l'uniformité et le bruit de l'image reconstruite, la résolution spatiale, la linéarité du WET reconstruit en fonction du WET théorique, la présence d'éventuels artefacts, l'incertitude sur le parcours du proton et l'incertitude sur la diffusion du proton. Ces paramètres dépendent également du choix de la taille du faisceau, du nombre de protons par faisceau et du nombre de projections utilisées pour la reconstruction des images. Les images reconstruites sont composées de voxels de 0,2 mm de côté. Une tomographie proton de référence où l'image est issue de 256 projections avec un faisceau de

500 protons balayé avec un pas d'échantillonnage de 1 mm a été considéré. Ce qui correspond à une dose de 10 mGy, comme décrit dans le tableau 2.1 de la section 2.1. Les images obtenue en pBCT par déconvolution ont nécessité 8000 itérations et un *range meter* composé de plaques de scintillateur de 3 mm d'épaisseur. Ces critères et les métriques qui leur sont associés permettent de rendre compte de la qualité de l'image issue du système d'imagerie [Hsieh 09] [Saunders 01]. Divers fantômes sont utilisés en fonction des métriques. Ceux-ci ont été présentés dans la section 2.6. Les images issues de ces fantômes et leurs tests respectifs seront examinés en détail dans cette section.

La qualité de l'image issue de la simulation du système de tomographie proton sera réalisée en deux étapes. Tout d'abord, les performances de la méthode de déconvolution en WET sont évaluées en réalisant une imagerie en parcours équivalent-eau. Pour finir, l'imagerie en diffusion sera détaillée.

4.1 Imagerie en WET

Dans cette partie, les résultats issus de la reconstruction FBP (section 2.5.3) de l'imagerie tomographique par faisceau de protons, sont présentés. Sur l'image, chaque voxel correspond à une valeur d'épaisseur équivalent-eau.

4.1.1 Uniformité et bruit

Pour effectuer le test d'uniformité de la valeur du WET, le fantôme uniforme est utilisé [Abou-elenein 11], comme expliqué dans la section 2.6.1. Sur ce fantôme uniforme, on détermine 5 ROI : 1 ROI centrale et 4 ROI périphériques. Chaque ROI a un diamètre de 40 mm. Les voxels contenus dans les ROI permettent de déterminer une valeur moyenne en WET et son écart type.

Sur la figure 4.1 est représentée l'image reconstruite du fantôme d'uniformité pour trois méthodes de reconstruction ; classique, MaxMet et déconvolution. Sur la figure 4.1(a), l'image obtenue est celle de l'approche classique discrétisée. Visuellement, l'image est uniforme et ne présente pas d'artefacts. De plus, l'interface air-eau est bien définie avec des bords nets.

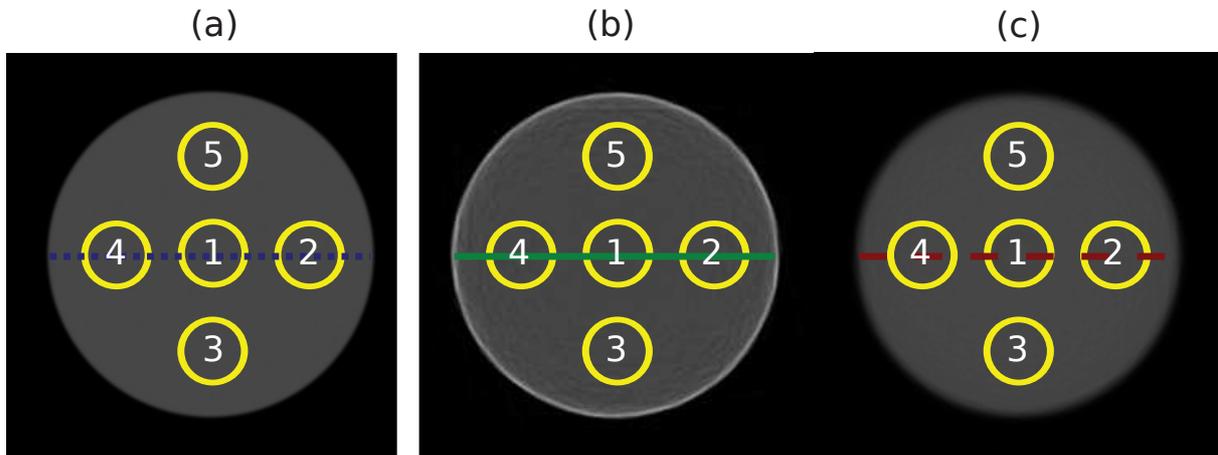


FIGURE 4.1 – Les trois images du fantôme uniforme sont reconstruites en utilisant 256 projections et une dose équivalente de 10 mGy. La figure (a) est l'image reconstruite pour l'approche classique discrétisée (proton par proton), (b) est l'image correspondant à l'approche intégrée faisceau par faisceau utilisant la méthode MaxMet et (c) est l'image reconstruite du fantôme uniforme pour l'approche intégrée faisceau par faisceau en utilisant la déconvolution. Les images (b) et (c) sont obtenues en utilisant un faisceau de 3 mm avec 500 protons par faisceau.

L'image de la figure 4.1(b) est issue de l'approche faisceau par faisceau utilisant la méthode MaxMet, avec une largeur de faisceau de 3 mm. L'image reconstruite présente des artefacts visibles au niveau des interfaces air-eau. Un halo circulaire blanc, correspondant au bord du fantôme, est observable. L'image de droite (c) sur la figure 4.1 est également issue de l'approche faisceau par faisceau. Chaque faisceau, donc chaque courbe de Bragg a été déconvoluée pour obtenir un spectre en WET comme décrit dans la section 2.4.2.2. A partir du spectre en WET, une valeur de WET moyen est associée à chaque faisceau. L'image issue de la reconstruction est uniforme à l'exception des bords au niveau des interfaces air-eau. Avec la méthode de déconvolution, la distribution gaussienne du faisceau de protons dégrade la résolution sur la valeur du WET au niveau des interfaces interceptées.

L'évaluation du bruit est faite sur les ROI décrites précédemment. Dans le tableau 4.1, les valeurs moyennes pour la région centrale sont identiques à la valeur théorique du WET moyen. La valeur moyenne et l'écart-type du WET pour chaque ROI sont donnés dans le tableau 4.1 pour chaque méthode. En région centrale, les incertitudes sur la valeur du WET sont de 0,002, 0,005 et 0,004 respectivement pour la méthode classique, la méthode MaxMet et

Méthodes \ ROIs	1	2;3;4;5
Classique	1,000 ± 0,002	1,000 ± 0,002
MaxMet	1,000 ± 0,005	1,01 ± 0,01
Déconvolution	1,000 ± 0,004	1,008 ± 0,004

TABLE 4.1 – Valeur moyenne et écart-type des ROI des images issues des trois méthodes (méthode classique, MaxMet et déconvolution). Le ROI 1 correspond à la région centrale et les ROIs 2, 3, 4 et 5 aux régions périphériques.

la méthode déconvolution. Tandis que dans la région périphérique, la valeur du WET moyen s'écarte de la valeur théorique pour la méthode MaxMet et dans une moindre mesure pour celle de la déconvolution avec une valeur de WET moyen de 1,01 et 1,008. Cela signifie que l'image obtenue par la méthode de déconvolution présente des performances intermédiaires en termes d'uniformité et de bruit par rapport aux méthodes MaxMet et classique.

Pour rappel, sur la figure 4.1, des lignes horizontales traversent les inserts numéro 4, 1 et 2; en bleu pour la méthode classique sur la figure 4.1(a), en vert pour la méthode MaxMet sur la figure 4.1(b) et en rouge la méthode de déconvolution sur la figure 4.1(c). Ces lignes représentent les profils en WET. Chaque profil correspond aux valeurs en WET des voxels traversés par cette ligne en fonction de la position des voxels. Les profils extraits des images sont présentés sur la figure 4.2 avec le même code couleur.

L'examen des profils le long de l'image montre que les valeurs des WET sont bien reconstruites, à l'exception des bords de l'image. En effet, la comparaison des profils montre une différence au niveau des bords, c'est à dire des interfaces air-eau. Cette différence est due aux performances et caractéristiques de chacune des méthodes utilisées.

Idéalement, le profil de l'image devrait être une fonction porte de valeur WET=1 et de largeur 200 mm. Le profil reconstruit est donc la convolution d'une porte avec la réponse du système d'imagerie.

En dérivant des profils de la figure 4.2, il est possible d'estimer la largeur associée à la résolution au niveau de l'interface. L'approche classique permet d'obtenir un profil d'image abrupt avec une largeur à mi-hauteur de 1,8 mm, en MaxMet 8,2 mm et pour la déconvolution 5,1 mm.

Avec la méthode MaxMet, le profil d'image obtenu surestime les valeurs de WET au niveau

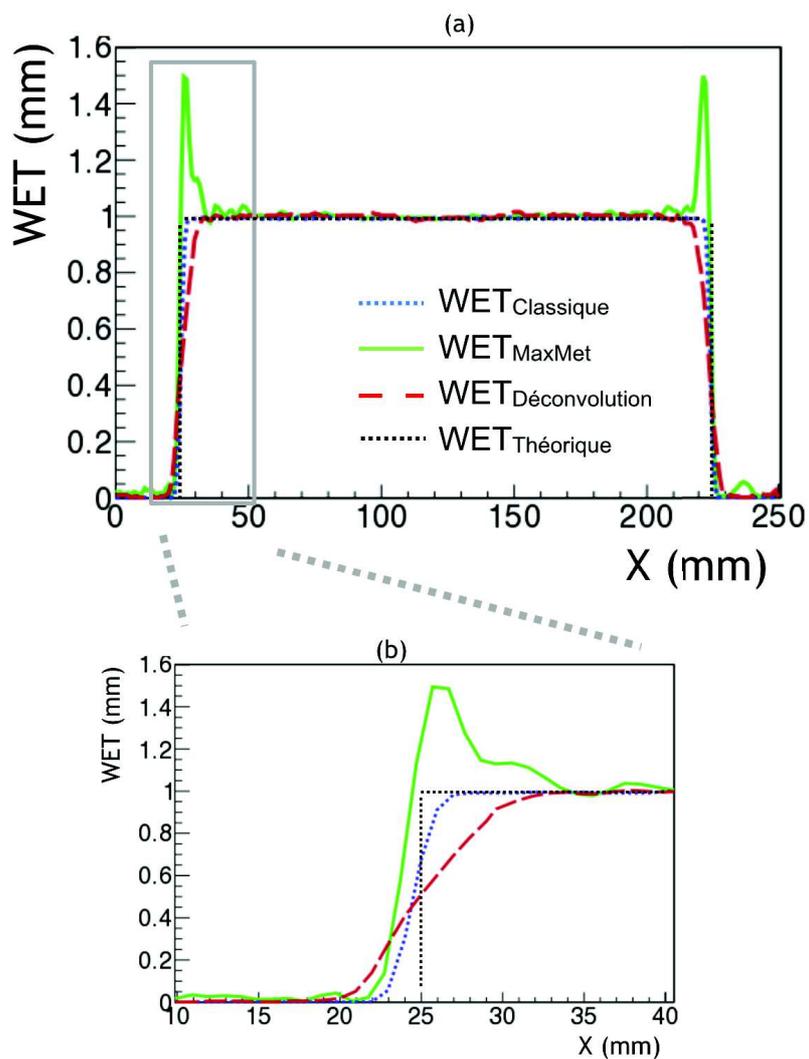


FIGURE 4.2 – (a) Profil de l'image reconstruite traversant le centre du fantôme. Les profils sont représentés en bleu pour la méthode classique, en vert pour la méthode MaxMet et en rouge pour la méthode de déconvolution. (b) Agrandissement de la zone encadrée au niveau de l'interface air-eau.

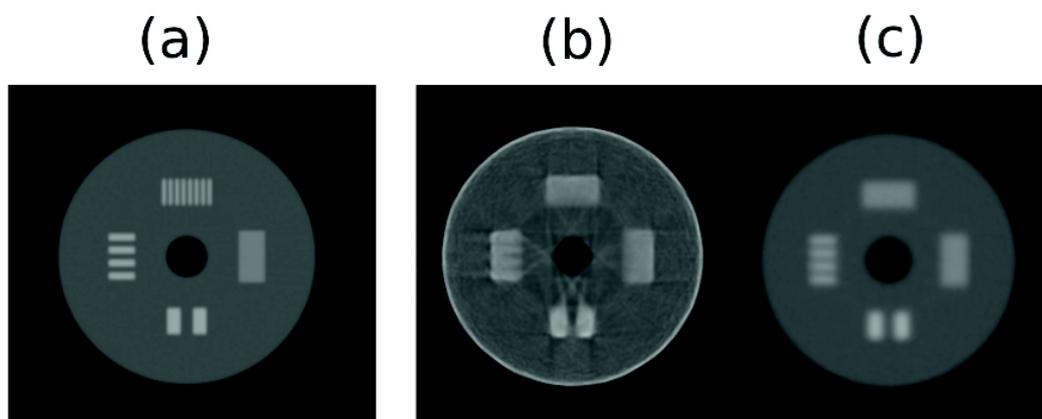


FIGURE 4.3 – Les trois images du fantôme de résolution sont reconstruites en utilisant 256 projections pour une dose équivalent de 10 mGy. Les images en (b) et (c) sont obtenues en utilisant une taille de faisceau de 3 mm avec 500 protons par faisceau. La figure en (a) est l'image reconstruite en utilisant la méthode classique, en (b) la méthode MaxMet et en (c) la méthode de déconvolution.

des interfaces air-eau allant jusqu'à 1,5 au lieu de 1.0 et crée des artefacts sur l'image.

Ceci est dû au fait que lorsqu'un faisceau traverse une inhomogénéité, une superposition des courbes de Bragg se forme, comme mentionné dans la section 2.4.2.1.

En ce qui concerne la méthode de déconvolution, elle permet d'obtenir un profil d'image sans artefact contrairement à la méthode MaxMet mais moins bien résolu que la méthode classique. La transition au niveau des interfaces est due à la réponse de type gaussienne de la méthode de déconvolution. Ceci implique donc que la réponse du système est en partie dépendante de la taille du faisceau. C'est ce que nous allons présenter dans la section suivante.

4.1.2 Résolution spatiale

Comme décrit dans la section 2.3.4.2., la résolution spatiale est évaluée en utilisant un fantôme de type CATPHAN. Pour rappel, ce fantôme composé d'eau contient 4 mires différentes composées de barreaux à fort contraste (de valeur en WET de 1,69). Chaque mire contient des barreaux de 1,25 mm, 2,5 mm, 5 mm et 10 mm. En dénombrant sur le profil de l'image reconstruite les bandes sombres entre les barreaux à fort contraste d'une mire de résolution, il est possible d'estimer la limite spatiale en fréquence.

Dans cette section, nous rappelons que la résolution spatiale sera étudiée en faisant varier la taille du faisceau gaussien et en utilisant la méthode de la déconvolution. Chaque faisceau est composé de 500 protons avec un pas de 1 mm et chaque image est obtenue en utilisant 256 projections.

La figure 4.3 représente l'image du fantôme de résolution pour la méthode classique (a), la méthode MaxMet (b) et la méthode de déconvolution (c). Tout comme l'évaluation de l'uniformité et du bruit, l'interface air-eau est surestimée pour la méthode MaxMet et lissée avec la méthode de déconvolution au niveau des bords du fantôme. Visuellement, pour la méthode classique de la figure 4.3 (a), les barreaux des mires de 10 mm, 5 mm et 2,5 mm se distinguent les uns des autres. Tandis que, pour la méthode MaxMet de la figure 4.3 (b), seules les mires de 10 mm et 5 mm apparaissent exploitables. De plus, des artefacts se dessinent sur l'image. Des artefacts linéaires adjacents aux barreaux traversent le fantôme de part en part. Un artefact circulaire au centre de l'image est visible. Concernant la méthode de déconvolution, les barreaux des mires de 10 et 5 mm se distinguent les uns des autres ; leur bords sont cependant plus lissés que les deux autres méthodes.

L'incidence de la taille du faisceau est comparée par rapport à la méthode classique considérée comme référence, 4.4(a). Sur les figures 4.4 (b, c, d, e et f), les images sont issues de la méthode de déconvolution en WET avec des tailles de faisceau de 0,5 ; 1 ; 2 ; 3 et 4 mm. Une dégradation de l'image est observée lorsque la taille du faisceau augmente.

Afin de quantifier la résolution spatiale, une coupe en vue axiale du fantôme est effectuée. La figure 4.5 présente les projections des profils de barreaux de 5 mm (1 cy.cm^{-1}). La méthode classique présente les meilleures performances en termes de résolution spatiale car l'amplitude maximale des pics d'intensité correspond à la différence entre la valeur de WET du fond égale à 1 et celles des barreaux dont la valeur est 1,69. Pour la méthode de déconvolution, le maximum en WET des pics diminue avec la taille du faisceau passant de 1,57 à 1,40, de même que l'amplitude pour une taille de faisceau allant de 0,5 à 3 mm. Pour une taille de faisceau de 4 mm, il n'y a plus de motif périodique. Par conséquent, il est possible de distinguer des structures de fréquence spatiale de 1 cy.cm^{-1} pour la méthode de déconvolution avec des tailles de faisceau de 0,5 à 3 mm ; mais cette fréquence est impossible à observer pour une taille de faisceau de 4 mm. Cela s'explique par la diffusion du faisceau à l'intérieur du fantôme ; celle-ci élargit le faisceau lorsqu'il pénètre dans le fantôme. Le faisceau de protons a alors une

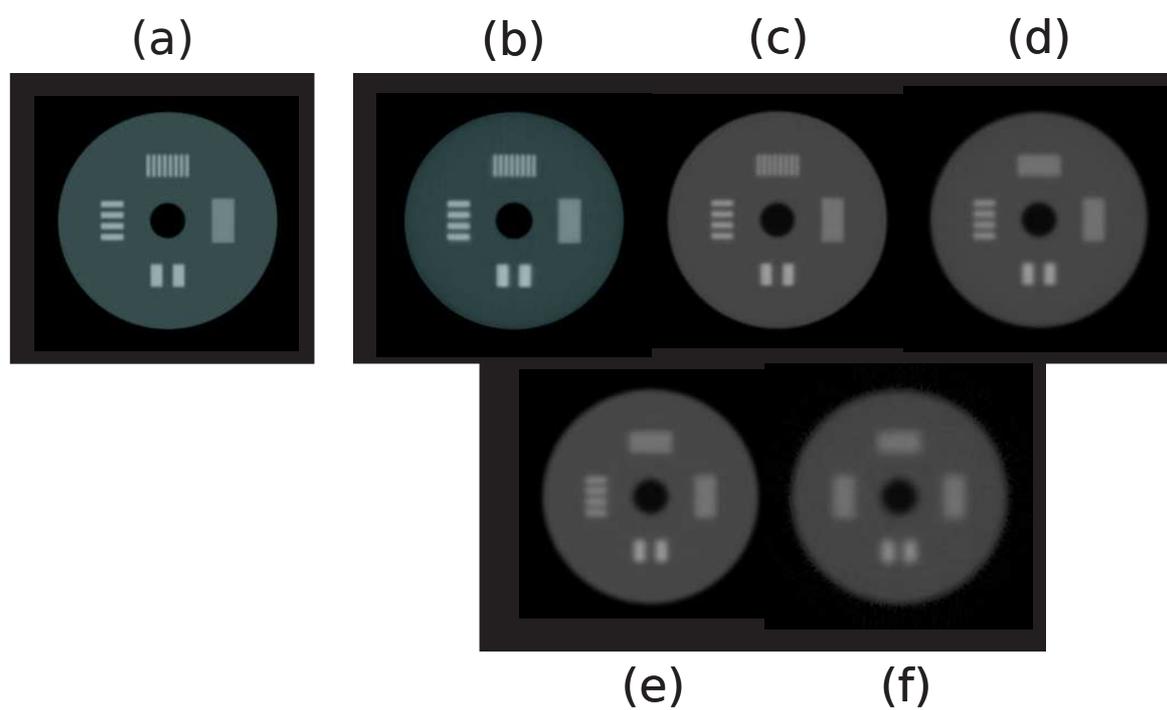


FIGURE 4.4 – Images reconstruites en utilisant 256 projections issues de la méthode classique (a) et de la méthode de déconvolution utilisant un faisceau de 500 protons pour des tailles de faisceau de 0,5 (b), 1 (c), 2 (d), 3 (e) et 4 mm (f).

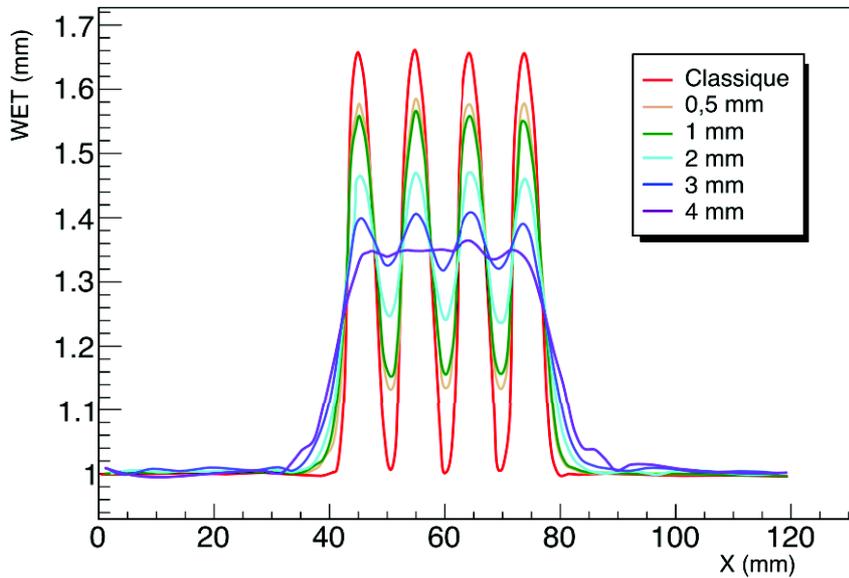


FIGURE 4.5 – Profil de l'image reconstruite d'une mire de résolution contenant des barreaux de 5 mm pour la méthode classique (rouge) et la méthode de déconvolution avec des tailles de faisceau de 0,5 (jaune), 1 (vert), 2 (bleu clair), 3 (bleu foncé) et 4 mm (rose).

largeur du même ordre de grandeur que le barreau, dégradant la reconstruction de son image.

La figure 4.6 présente le résultat de l'estimation de la FTM (comme expliqué dans la section 2.3.4.2) pour la méthode classique (en rouge) et pour la méthode de la déconvolution pour une taille de faisceau de 0,5 ; 1 ; 2 ; 3 et 4 mm. La courbe FTM de la méthode classique est plus étalée que les autres courbes. La méthode classique permet d'imager des structures plus fines que la méthode de déconvolution. Concernant la méthode de déconvolution, lorsque la taille du faisceau augmente, la courbe présente des fréquences plus basses. Le lien entre la taille du faisceau et la résolution spatiale est donc mise en évidence. Pour une taille de faisceau de 0,5 mm la résolution spatiale n'est que 17 % inférieure à l'approche classique. Dans ces conditions, une pBCT effectuée avec de très petites largeurs de faisceaux est une solution envisageable pour obtenir une imagerie proton nécessitant une grande résolution spatiale.

En se reportant à la valeur de la fréquence spatiale à 50% de la FTM (FTM_{50}), il est possible de comparer de manière quantitative les courbes de FTM. Par ailleurs, la FTM_{10} (10% de la FTM) renseigne sur la fréquence limite accessible par le système d'imagerie (voir section 2.3.4.2.). Les valeurs de FTM_{50} et FTM_{10} des courbes sont reportées dans le tableau

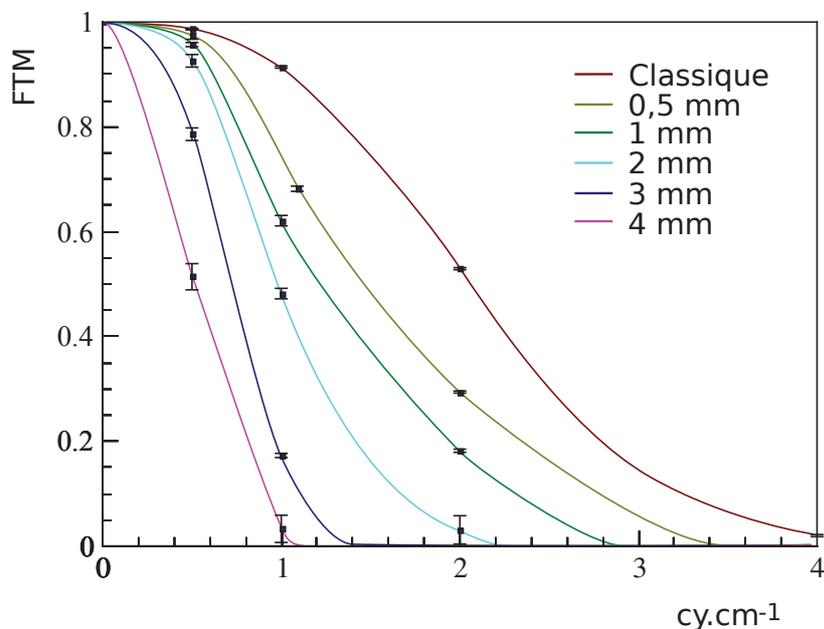


FIGURE 4.6 – Courbes de FTM en fonction de la fréquence spatiale pour la méthode classique (rouge) et la méthode de déconvolution pour des tailles de faisceau de 0,5 (jaune), 1 (vert), 2 (bleu clair), 3 (bleu foncé) et 4 mm (rose). Les points correspondent aux valeurs obtenues via les mirettes et les courbes polynomiales relient ces points.

	Classique	0,5 (mm)	1 (mm)	2 (mm)	3 (mm)	4 (mm)
FTM 50 (cy.cm-1)	2,04	1,50	1,10	0,92	0,72	0,51
FTM 10 (cy.cm-1)	3,28	2,80	2,35	1,65	1,12	0,92

TABLE 4.2 – Valeurs de FTM_{50} et FTM_{10} pour la méthode classique et pour la méthode de la déconvolution pour une taille de faisceau de 0.5, 1, 2, 3 et 4 mm.

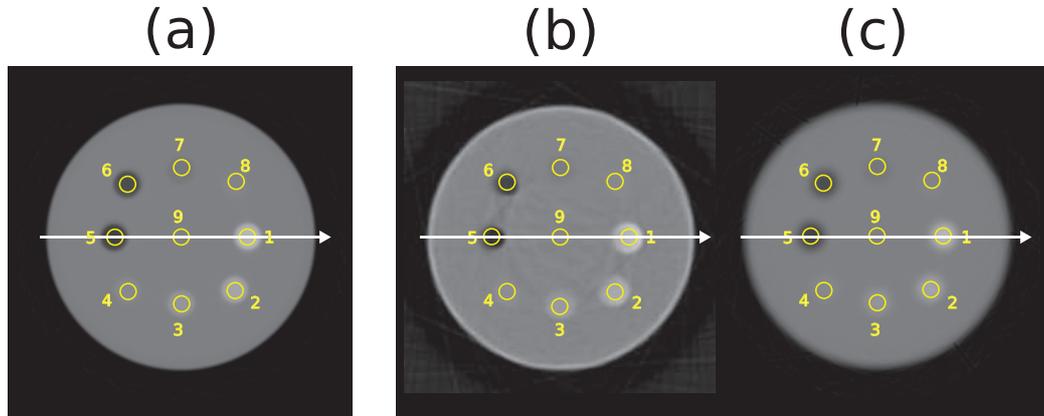


FIGURE 4.7 – Les trois images du fantôme de densité électronique sont reconstruite en utilisant 256 projections et une dose équivalente de 10 mGy. Pour les images (b) et (c) un faisceau de 3 mm avec 500 protons par faisceau a été utilisé. La figure (a) est l'image reconstruite en utilisant la méthode classique, (b) la méthode MaxMet et (c) la méthode de déconvolution.

4.2. Les valeurs de FTM_{50} pour la méthode de déconvolution diminuent lorsque la taille du faisceau augmente passant de 1,5 à 0,51 cy.cm^{-1} pour des faisceaux de 0,5 à 4 mm. Les fréquences limites pour le faisceau de 0,5, 1, 2, 3 et 4 mm sont respectivement de 2,8, 2,35, 1,65, 1,12 et 0,92 cy.cm^{-1} . Cela signifie, que plus la taille de faisceau est fine, meilleure sera la résolution spatiale pour la méthode de déconvolution.

La résolution spatiale a une importance capitale en ce qui concerne l'imagerie pour le diagnostic. Néanmoins, pour ce qui est de l'imagerie pour la planification du traitement, le contrôle du parcours des protons et du positionnement du patient, celle-ci n'est pas un paramètre fondamental. Ceci sera discuté dans la section suivante.

4.1.3 Linéarité de l'épaisseur équivalent-eau des tissus

Le fantôme utilisé pour évaluer la linéarité de l'épaisseur équivalent-eau s'inspire du fantôme commercial CIRS 062 décrit dans la section 2.3.4.3. Celui-ci est composé de 9 inserts de 2 cm de diamètre de valeurs de WET théoriques différents. La linéarité de l'épaisseur équivalent-eau est évaluée dans cette section pour la méthode classique, la méthode MaxMet et la méthode de déconvolution. Des faisceaux gaussiens de $\sigma = 3$ mm, composé de 500 protons et un pas de 1 mm sont utilisés et chaque image est obtenue en utilisant 256 projections

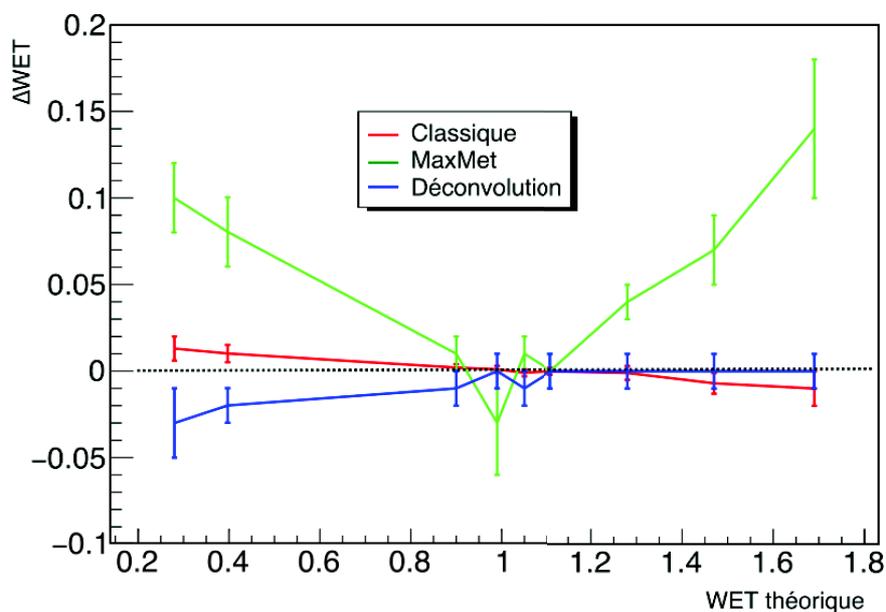


FIGURE 4.8 – Courbe des résidus ΔWET en fonction du WET théorique pour la méthode classique (rouge), la méthode MaxMet (vert) et la méthode de déconvolution (bleu).

La figure 4.7 représente les images issues de ces trois méthodes. A l'intérieur de chaque insert, une ROI de 1 cm de diamètre est définie. Dans celle-ci, la valeur moyenne de l'ensemble des voxels ainsi que l'écart-type sur ces valeurs sont calculés. Le diamètre de la ROI est inférieur à celui de l'insert pour éviter que la résolution spatiale impacte sur les valeurs de dispersion.

Le tableau 4.3 répertorie les valeurs théoriques en WET des différents inserts ainsi que les valeurs de WET reconstruits pour les trois méthodes. Sur la figure 4.7(b), des artefacts apparaissent autour des structures. La comparaison avec la figure 4.7(c) démontre clairement l'importance et l'apport de la méthode de déconvolution en termes de reconstruction de WET comparé à la méthode MaxMet. La déconvolution permet d'attribuer une valeur moyenne en WET pour chaque faisceau sans biais. L'image issue de la déconvolution est dépourvue d'artefacts. Par ailleurs, les valeurs de WET obtenues avec la déconvolution correspondent aux valeurs théoriques à 0,03 mm près. Tandis que la méthode MaxMet reconstruit des valeurs en WET s'écartant des valeurs théoriques pour des matériaux autres que l'eau avec des différences allant jusqu'à 0,14 mm pour l'insert n° 1.

La figure 4.8 représente le résidu en WET des inserts en fonction du WET théorique pour

Méthode\ n°Insert	1	2	3	4	5	6	7	8	9
WET théorique	1,69	1,47	1,28	1,11	0,28	0,40	0,90	1,05	0,99
Classique	1,70±0,01	1,477±0,006	1,281±0,004	1,111±0,002	0,267±0,007	0,390±0,005	0,898±0,002	1,051±0,002	0,989±0,002
MaxMet	1,55±0,04	1,40±0,02	1,24±0,01	1,10±0,01	0,18±0,02	0,32±0,02	0,89±0,01	1,04±0,01	1,02±0,03
Déconvolution	1,69±0,01	1,47±0,01	1,28±0,01	1,11±0,01	0,31±0,02	0,42±0,01	0,91±0,01	1,06±0,01	0,99±0,01

TABLE 4.3 – Tableau récapitulatif des valeurs de WET théorique, de la méthode MaxMet et de méthode de déconvolution et leur écart-type associé.

les trois méthodes d'obtention du WET. Les valeurs reconstruites par la méthode classique reproduisent mieux les valeurs théoriques, de même que pour la méthode de déconvolution. Concernant la méthode MaxMet, le maximum de l'écart entre la valeur du WET théorique et la valeur reconstruit est de $1,4 \pm 0,4$ mm celle-ci est obtenue pour une valeur en WET théorique de 1,69. Pour l'approche classique, le maximum de l'écart entre la valeur du WET théorique et reconstruit de $0,1 \pm 0,1$ mm est obtenue pour une valeur en WET théorique de 1,69. L'utilisation de la déconvolution permet d'obtenir un résultat intermédiaire avec le maximum de l'écart entre la valeur du WET théorique et reconstruit de $0,3 \pm 0,2$ mm est obtenue pour une valeur en WET théorique de 0,28 correspondant à du poumon expiré (voir section 2.6.3 tableau 2.7). Par conséquent, la méthode de déconvolution présente de meilleures performances en termes de reconstruction de la valeur du WET comparativement à la méthode MaxMet.

4.1.3.1 Impact du nombre de protons par faisceau

Pour la suite, l'influence du nombre de protons sur la méthode de deconvolution est présentée. Ces résultats sont comparés à la méthode MaxMet avec 500 protons par faisceau (10 mGy/image) et la méthode classique (10 mGy/image). Le nombre de projections, la taille et le pas du faisceau sont fixés à respectivement 256 et 3 mm et 1 mm pour les méthodes de deconvolution et MaxMet. La figure 4.9 représente les images reconstruites du fantôme de densité électronique par la méthode classique (a) et pour la méthode de déconvolution pour 250 (b), 500 (c), 1000 (d), 2000 (e) et 4000 protons (f). D'un point de vue dosimétrique, les figures 4.9 (a) et (c) ont la même dose de 10 mGy. Tandis que les figures 4.9 (b, d, e et f) ont respectivement 5, 20, 40 et 80 mGy.

Comparé à la méthode classique, les images issues de la méthode de déconvolution sont dégradées avec des bords d'insert moins résolus ; cela est dû à la taille du faisceau et à la déconvolution, comme expliqué dans la section 3.2. Sur la figure 4.10, les ΔWET représentent les performances en termes de résidus des différents inserts de la figure 4.8 projetés sur l'axe des ordonnées pour la méthode classique, la méthode MaxMet et la méthode de déconvolution pour 250, 500, 1000, 2000 et 4000 protons. La méthode MaxMet et la méthode de déconvolution utilisant 250 protons se détachent de manière prononcée de la méthode classique avec une différence de respectivement $0,05 \pm 0,08$ et $0,02 \pm 0,04$ mm. Tandis que pour la

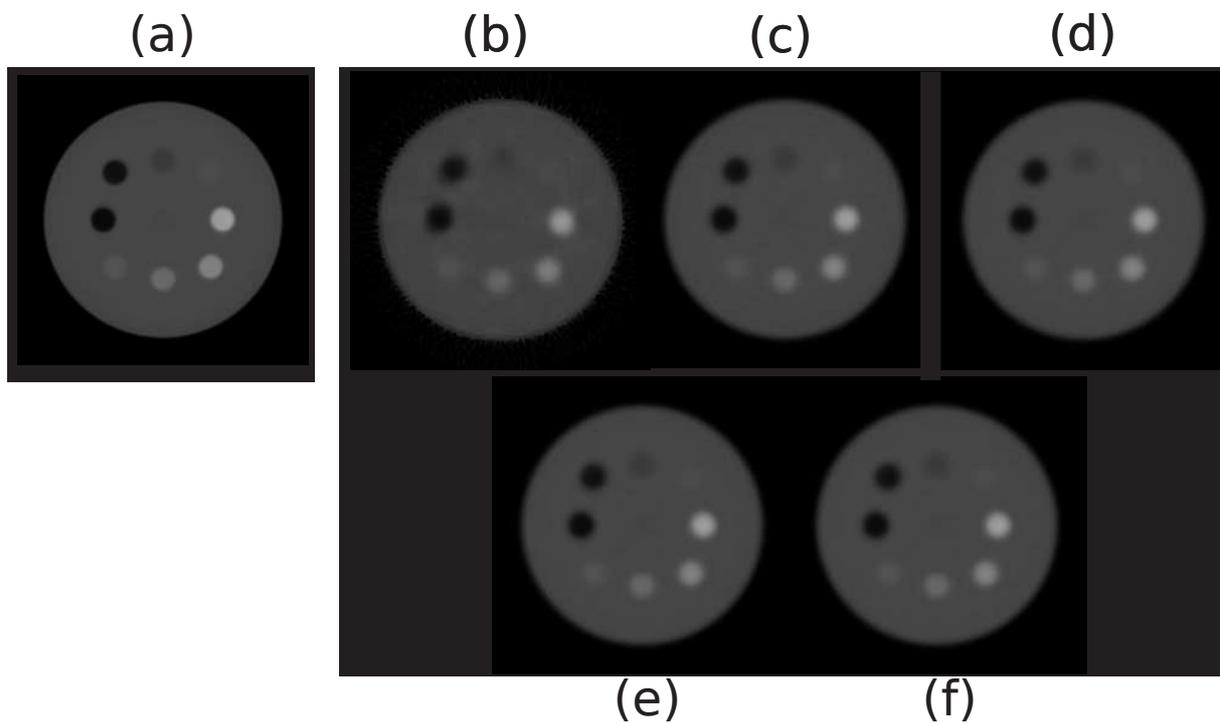


FIGURE 4.9 – Les 6 images sont reconstruites en utilisant 256 projections et une taille de faisceau de 3 mm pour les images (b), (c), (d), (e) et (f). Images reconstruites du fantôme de densité électronique par la méthode classique (a) et par la méthode de déconvolution pour 250 (b), 500 (c), 1000 (d), 2000 (e) et 4000 protons (f).

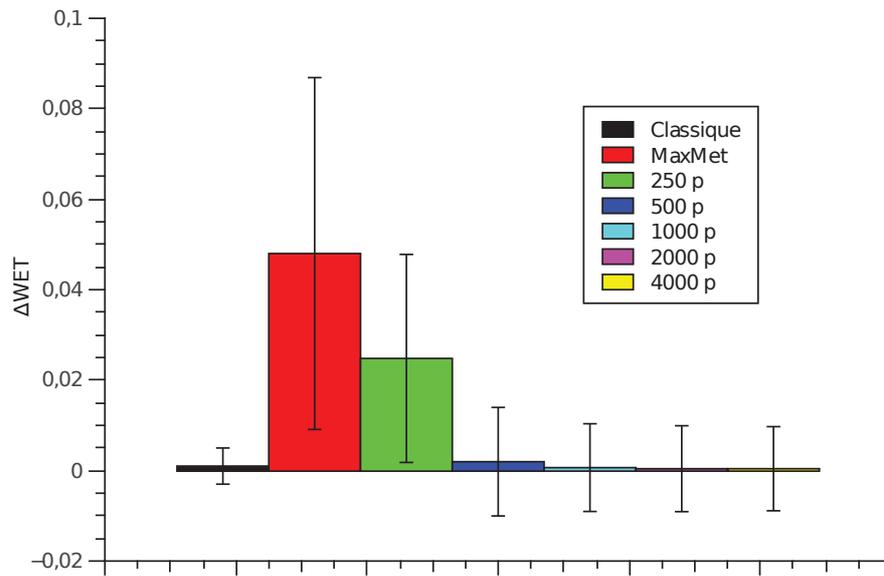


FIGURE 4.10 – Différence entre le WET théorique et le WET reconstruit pour la méthode classique avec une dose de 10 mGy (noir), la méthode MaxMet à 500 protons par faisceau avec une dose de 10 mGy (rouge) et la méthode de déconvolution pour 250 protons par faisceau avec une dose de 5 mGy (vert), 500 protons par faisceau avec une dose de 10 mGy (bleu foncé), 1000 protons par faisceau avec une dose de 20 mGy (bleu clair), 2000 protons par faisceau avec une dose de 40 mGy (rose) et 4000 protons par faisceau avec une dose de 80 mGy (jaune).

méthode de déconvolution utilisant au moins 500 protons, l'estimation en WET est meilleure avec une différence de $0,002 \pm 0,02$ sans atteindre les $0,001 \pm 0,008$ de la méthode classique. Ce qui signifie que la méthode MaxMet et la méthode de déconvolution utilisant 250 protons sous-estiment en moyenne les valeurs de WET reconstruit des inserts de 5 et 2% respectivement ; alors qu'avec plus de protons par faisceau, la méthode classique et la méthode de déconvolution ne sous-estiment que de 0,2%.

4.1.3.2 Impact du nombre de projections

La figure 4.11 représente les images reconstruites du fantôme de densité électronique par la méthode classique (a) et pour la méthode de déconvolution pour 32 (b), 64 (c), 128 (d) et 256 projections (e) et 500 protons par faisceau avec un pas de 1 mm. La taille du faisceau est fixée à 3 mm. D'un point de vue dosimétrique, les figures 4.11 (a) et (b) ont la même dose de 10 mGy, tandis que les figures 4.11 (c, d et e) ont respectivement 5 ; 2,5 et 1,25 mGy.

Tout comme dans la section précédente, les images issues de la méthode déconvolution sont dégradées avec des bords d'insert moins résolus comparé à la méthode classique. Sur la figure 4.11 (e) avec 32 projections, des artefacts liés au faible nombre de projections sont observables [Saba 04]. Ils sont dus au nombre de projections insuffisant entraînant un sous-échantillonnage [Julia 04]. Pour un nombre de projections de 256, ces artefacts ne sont plus visibles.

La figure 4.12 représente la différence entre le WET théorique et le WET reconstruit pour la méthode classique pour 256 projections, la méthode MaxMet pour 256 projections et la méthode de déconvolution pour 256, 128, 64 et 32 projections. Sur la figure 4.12, plus le nombre de projections est élevé plus les valeurs de WET reconstruit sont proches de la valeur théorique. Pour 32 projections, le résidu en WET est de $-0,015 \pm 0,04$ tandis qu'avec 256 projections il est de $0,002 \pm 0,02$. La déconvolution a permis d'obtenir des valeurs moyennes de WET proches des valeurs de la méthode classique. La méthode de MaxMet donne des résultats moins bons que les deux autres méthodes. Pour ce qui est de la déconvolution, les résultats sont fortement dégradés pour un nombre de projections de 32. Néanmoins, les performances sont intéressantes pour un nombre de projections supérieur à 64 mais aussi pour un faisceau composé d'au moins 500 protons, puisque dans ces conditions, il est possible de reconstruire

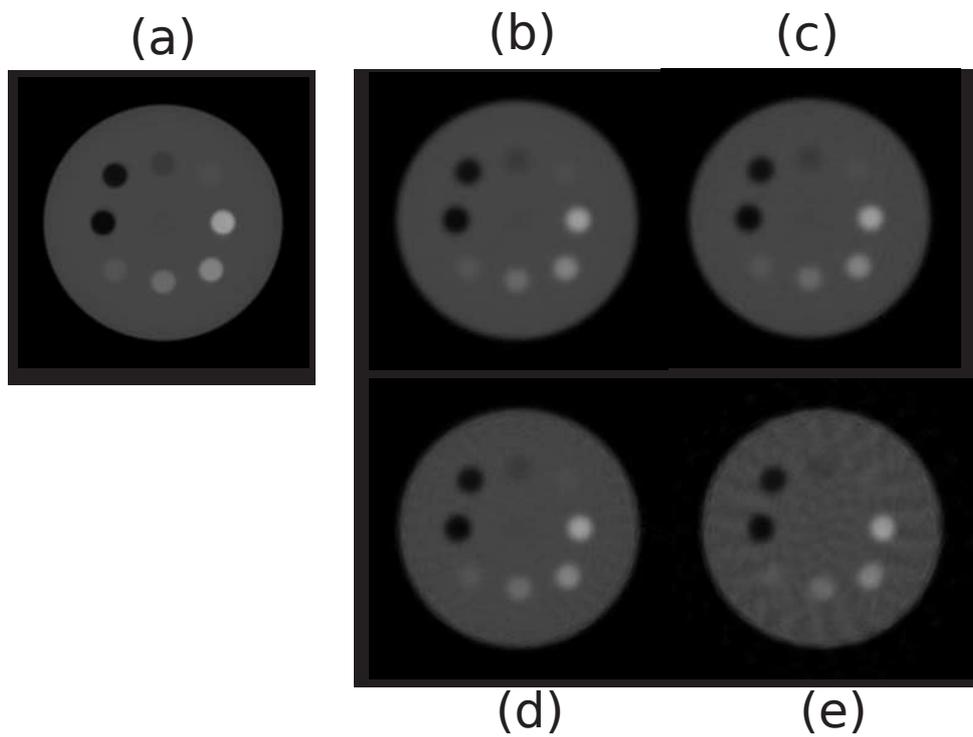


FIGURE 4.11 – Les 5 images sont reconstruites en utilisant une taille de faisceau de 3 mm et 500 protons par faisceau pour les images (b), (c), (d), (e) et (f). Images reconstruites du fantôme de densité électronique par la méthode classique (a) et la méthode de déconvolution pour 256 (b), 128 (c), 64 (d) et 32 projections (e).

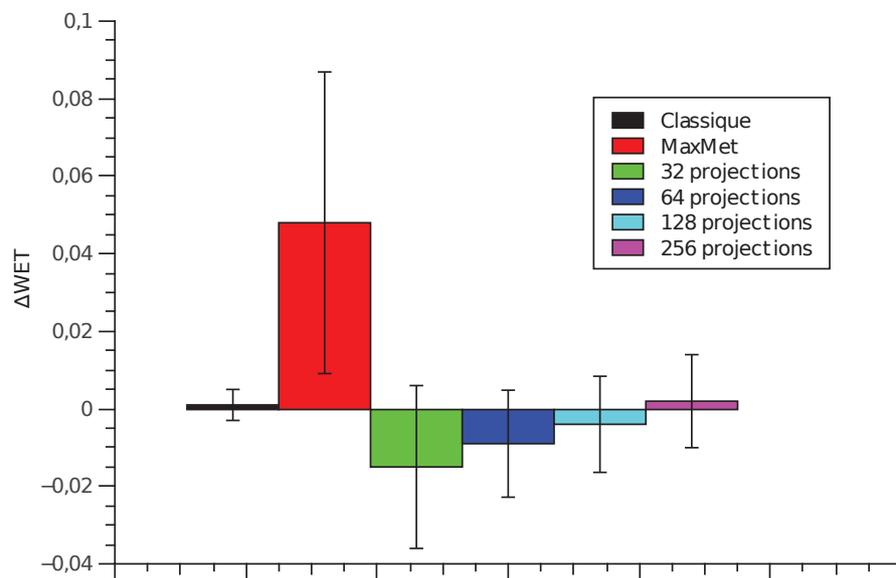


FIGURE 4.12 – Différence entre le WET théorique et le WET reconstruit pour la méthode classique pour 256 (noir), la méthode MaxMet pour 256 (rouge) et la méthode de déconvolution pour 32 (vert), 64 (bleu foncé), 128 (bleu clair) et 256 projections (rose).

n°Insert	1	2	3	4	5	6	7	8	H2O
WET théorique	113,70	109,30	105,50	102,10	85,50	87,90	97,90	100,90	99,90
WET reconstruit	113,21	108,70	104,92	101,74	85,07	87,41	98,19	100,20	99,82
Écart relatif %	-0,4	-0,5	-0,6	-0,4	-0,5	-0,6	0,3	-0,7	-0,1

TABLE 4.4 – Tableau récapitulatif des parcours des protons théoriques, reconstruit et leur écart relatif associé pour atteindre le centre du fantôme en passant par différents inserts. Les images sont obtenues pour 256 projections et 500 protons par faisceau.

les valeurs de WET tout en restant dans les barres d'erreur. Il est donc possible d'estimer et de prédire le parcours du proton dans le fantôme avec la méthode de déconvolution sous ces conditions. Dans la suite les incertitudes sur le parcours du proton seront étudiées dans le cas particulier des conditions de référence présentées au début de ce chapitre, c'est-à-dire 256 projections, 500 protons par faisceau, faisceau de largeur 3 mm et un pas de faisceau de 1 mm.

4.1.4 Incertitude sur le parcours du proton

L'estimation de l'incertitude sur le parcours du proton a été étudiée avec deux fantômes différents : un fantôme type CIRS 062 avec des inserts et un fantôme de type tumeur/OAR. Dans cette optique, le parcours théorique nécessaire aux protons pour atteindre la position centrale du fantôme de type CIRS 062 en traversant les différents inserts a été déterminé, comme illustré sur la figure 4.13.

Les rayons numérotés de 1 à 8 correspondent aux différents parcours du proton pour atteindre la position centrale du fantôme. Le parcours théorique (WET théorique) pour chaque rayon est calculé. Les valeurs de parcours théorique sont répertoriées dans le tableau 4.4. Pour reconstruire le parcours des protons le long de ces rayons, les valeurs de WET reconstruites des voxels sont additionnées. Elles sont reportées dans le tableau 4.4. L'écart relatif en parcours de l'ensemble des inserts traversés est reporté dans le tableau 4.4. Pour l'ensemble des inserts présenté l'écart relatif est inférieur ou égal à 0,7%. Ce qui est inférieur au 3% d'incertitude sur le parcours des protons spécifiés dans notre cahier des charges (section 2.1 tableau 2.2). Pour estimer la résolution sur le parcours reconstruit du proton, il aurait fallu reconstruire un grand nombre d'images et calculer une moyenne de la résolution sur le parcours des protons et son écart-type. Cependant, le temps de calcul des simulations nécessaires ne nous a pas

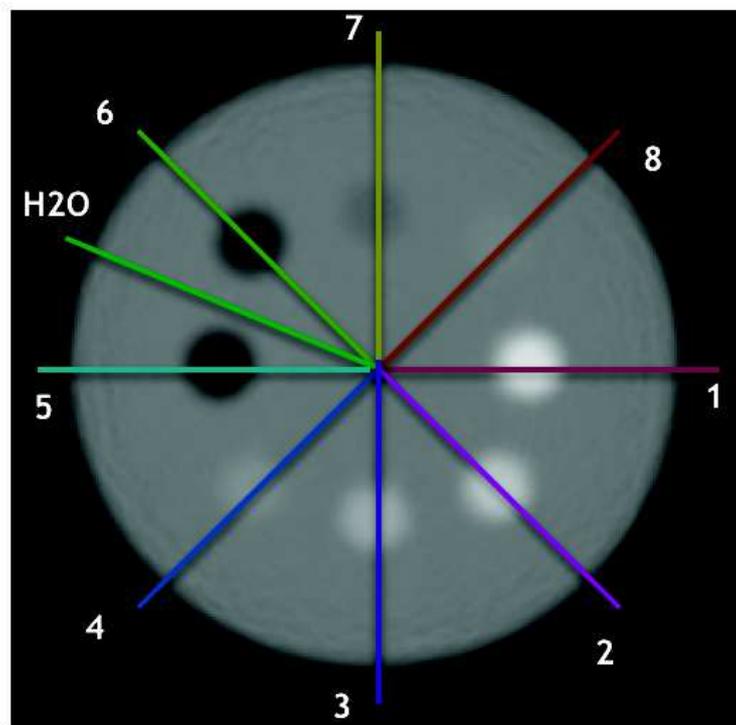


FIGURE 4.13 – L'image reconstruite du fantôme inspiré CIRS 062 avec 9 inserts et les rayons pour chaque insert. Cette image est obtenue avec 256 projections et 500 protons par faisceau de largeur 3 mm.

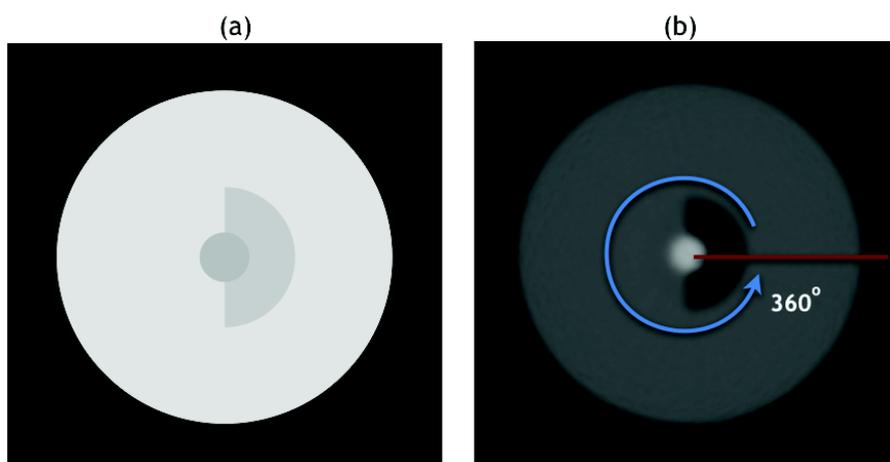


FIGURE 4.14 – (a) Schéma d'un fantôme contenant un modèle de tumeur en forme de "O" avec un organe à risque en forme de "D". Ce fantôme est un cylindre d'eau de 200 mm de diamètre, contenant un organe à risque en forme de "D" composé d'un matériau qui possède une valeur en WET de 0,4. La tumeur en forme de "O" est composée d'un matériau de WET 1,69. L'image (b) est obtenue pour 10 mGy avec 256 projections, un faisceau de 3 mm de largeur, un pas de 1 mm et 500 protons par faisceau.

permis de les effectuer. Ici, sur l'image reconstruite, la taille du voxel dans l'image est de 0,20 mm, l'erreur sur l'échantillonnage est donc de 0,06 mm sur le parcours reconstruit présenté dans le tableau 4.4.

Pour rappel, un second fantôme modélisant une tumeur et des tissus sains a été étudié pour estimer le contrôle balistique des protons. Il est représenté schématiquement sur la figure 4.14 (a). Pour rappel, ce fantôme est composé d'un insert modélisant une tumeur en forme de "O" et d'un insert en forme de "D", représentant un OAR adjacent à la tumeur. De la même façon que pour le fantôme CIRS, en additionnant les valeurs de WET des voxels le long des rayons, il a été possible de déterminer le parcours des protons jusqu'à la région tumorale comme illustré sur la figure 4.14 (b).

La figure 4.15 représente l'intégration du parcours selon l'axe radial en fonction de l'angle. Le parcours théorique nécessaire pour atteindre la tumeur en passant par l'organe à risque est de 94,9 mm en WET et de 106,9 mm en évitant l'organe à risque. Sur la courbe du parcours en WET reconstruit, l'organe à risque est défini entre les angles 290 et 70°, en conservant une marge de 20° afin d'éviter que la résolution spatiale dégrade la projection. En projetant les valeurs de WET dans ces intervalles d'angles les valeurs de $\langle \text{WET} \rangle$ et RMS sont calculées

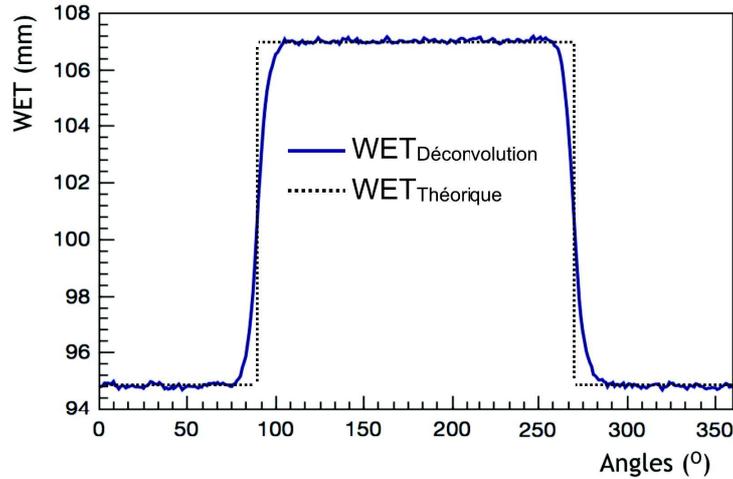


FIGURE 4.15 – Courbe du parcours en WET reconstruit en fonction de l'angle du rayon du fantôme "O-D".

pour les deux régions. On retrouve ainsi les valeurs de $95,0 \pm 0,3$ et $106,8 \pm 0,3$ mm qui sont en accord avec les valeurs théoriques.

L'intégration du parcours selon l'axe radial pour ces deux fantômes a permis d'estimer l'incertitude sur le parcours du proton à partir de l'imagerie tomographique par faisceau de protons. Il est possible de maîtriser la protection distale à partir d'une telle imagerie avec une précision de 0,3 mm dans les conditions présentées.

4.2 Imagerie de diffusion

En utilisant le trajectographe et en mesurant la largeur du faisceau à la sortie du fantôme, il est possible de faire une imagerie de diffusion. La largeur du faisceau reconstruit subit un élargissement causé par la diffusion dans le fantôme. Connaissant la largeur du faisceau à l'entrée du fantôme et en mesurant la largeur du faisceau à la sortie du fantôme, il est possible de remonter à la diffusion dans le fantôme. Pour remonter à l'élargissement, l'équation (4.1) suivante est appliquée à la largeur du faisceau [Yadollah 10] :

$$\sigma_{\text{fantôme}} = \sqrt{\sigma_{\text{sortie}}^2 - \sigma_{\text{entrée}}^2} \quad (4.1)$$

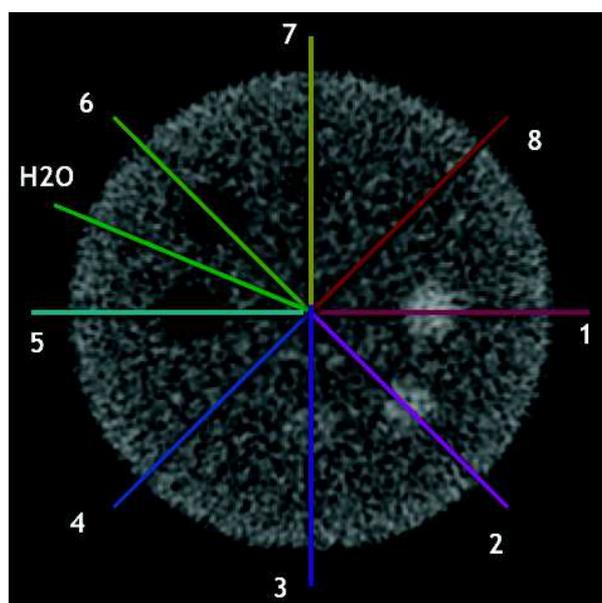


FIGURE 4.16 – Image de diffusion reconstruite du fantôme inspiré du fantôme CIRS 062 avec 9 inserts et leurs rayons associés. Cette image est obtenue avec 256 projections, un faisceau de 3 mm et 500 protons par faisceau.

n°Insert	1	2	3	4	5	6	7	8	H ₂ O
$\sigma_{théorique}$ (mm)	2,00	1,92	1,85	1,79	1,50	1,54	1,73	1,77	1,76
$\sigma_{reconstruit}$ (mm)	2,07	2,02	1,76	1,84	1,66	1,77	1,87	1,89	1,91
Écart relatif (%)	3,50	5,21	-4,86	2,79	10,67	14,94	8,09	6,78	8,52

TABLE 4.5 – Tableau récapitulatif de la diffusion théorique des protons pour atteindre le centre du fantôme en passant par différents inserts. La largeur des faisceaux reconstruits et leur écart relatif associé sont reportés dans le tableau. L'erreur sur l'échantillonnage est de 0,06 mm sur le $\sigma_{reconstruit}$.

Où $\sigma_{fantôme}$ représente l'élargissement du faisceau engendré par le fantôme, $\sigma_{entrée}$ correspond à la largeur du faisceau à l'entrée du fantôme fixée à 3mm dans notre cas, et σ_{sortie}^2 représente la largeur du faisceau à la sortie du fantôme et est mesurée par le trajectographe.

La figure 4.16 représente une imagerie de diffusion du fantôme de densité électronique (CIRS062). Pour ce fantôme, l'imagerie de diffusion est différente de l'imagerie en WET, l'imagerie de diffusion présente un niveau de bruit plus élevé et un jeu de contraste légèrement différent de celui de l'imagerie en WET.

Sur la figure 4.16 l'intégration en diffusion le long des rayons permet de reconstruire

l'élargissement du faisceau. Le tableau 4.5 récapitule les valeurs de la diffusion théorique du faisceau lorsque le faisceau traverse les différents inserts pour atteindre le centre du fantôme. L'élargissement du faisceau reconstruit pour chaque rayon est également reporté ainsi que l'écart relatif.

Les inserts numéro 5 et 6 sont les inserts les moins denses avec des valeurs en WET respectivement de 0,28 et 0,40 et qui présentent l'écart relatif le plus élevé respectivement de 10,67% et 14,94%. Les inserts numéro 1 et 2 sont les inserts les plus denses avec des valeurs en WET respectivement de 1,69 et 1,47 et qui présentent l'écart relatif le plus faible respectivement de 3,50% et 5,21%. Les hautes densités sont donc mieux reproduites puisque plus le milieu traversé est dense plus le faisceau s'élargit et meilleure est l'estimation du $\sigma_{\text{fantôme}}$. L'imagerie de diffusion a permis d'estimer l'élargissement du faisceau lorsque celui-ci traverse des inserts composés de différents matériaux. Il est possible de maîtriser la protection latérale en utilisant l'imagerie de diffusion avec une précision de 15% pour les tissus les moins denses.

4.3 Considération clinique

Dans ce manuscrit, nous avons considéré un *Gantry*¹ comme celui du ProBeam de Varian possédant une couverture angulaire de 360°. Les images présentées sont obtenues dans le cas particulier des conditions de référence présentées au début de ce chapitre, c'est-à-dire 256 projections, 500 protons par faisceau, une largeur de faisceau de 3 mm et un pas de faisceau de 1 mm ; ce qui représente une dose par tomographie de 10 mGy. Une irradiation typique réalisée en mode actif est faite avec une intensité de faisceau de 0,2 nA [Pedroni 08] et les électroaimants appelés *kickers* permettant le contrôle du faisceau ont des temps de réponse de l'ordre de quelques dizaines de ns [Behlke 17]. Dans ces conditions, il est possible d'obtenir un nombre de protons par faisceau suffisamment faible.

Néanmoins, les *kickers* utilisés dans les centres de protonthérapie pour le contrôle du temps d'irradiation ont des temps de réponse de l'ordre de 50 μs [Pedroni 08]. Dans ces conditions, il n'est pas possible d'obtenir un nombre de protons par faisceau suffisamment faible ; il faudrait donc apporter une attention particulière aux performances des *kickers* disponibles dans les

1. Bras de traitement rotatif de l'accélérateur.

centres de protonthérapie.

4.4 Conclusion

Dans ce chapitre deux types d'images ont été étudiés : l'imagerie en WET et l'imagerie en diffusion. L'imagerie en WET est liée à la protection distale tandis que l'imagerie en diffusion concerne la protection latérale. Pour l'imagerie en WET, l'apport de la déconvolution à la qualité de l'image a été présenté. Les paramètres tels que le nombre de protons par faisceau et le nombre de projections et la taille du faisceau ont été caractérisés. Les résultats tendent à montrer qu'une maîtrise de la protection distale de l'ordre de 0,3% et une maîtrise de la protection latérale est possible. Il est donc possible d'utiliser ces deux types d'imagerie de façon complémentaire dans le but d'optimiser la stratégie de plan de traitement en protonthérapie.

Conclusion et perspectives

5.1 Conclusion générale

En routine clinique, la planification dosimétrique en hadronthérapie est réalisée en se basant sur l'imagerie tomодensitométrie X, ce qui introduit des incertitudes quant au parcours des protons [Yang 12], [Paganetti 12], [Jiang 07]. Une imagerie proton fournirait directement une information sur le milieu traversé afin de diminuer les sources d'erreurs [Mustafa 83], [Schneider 05]. De nos jours, l'imagerie proton consiste à utiliser l'information sur la perte d'énergie des protons et ce, proton par proton, pour cartographier les pouvoirs d'arrêt des matériaux. L'intérêt premier de l'imagerie proton est de s'affranchir des conversions de l'atténuation des photons en pouvoir d'arrêt des protons. Le deuxième intérêt est l'utilisation de la même particule pour la planification et le traitement. Dans la planification du traitement, il faut qu'une imagerie proton dont la résolution sur le pouvoir d'arrêt relatif soit meilleure que celle issue de la tomographie X ($\approx 3\%$ [Paganetti 12]). Le principal défi de l'imagerie proton via cette approche, dite discrétisée, est le taux d'acquisition du système d'imagerie. En effet, pour chaque proton, il faut mesurer différents paramètres : la position, la direction et l'énergie. Il a été prouvé que pour réaliser une imagerie tomographique proton par l'approche discrétisée, le taux d'acquisition nécessaire dans les conditions cliniques est d'environ 200 MHz. Les prototypes existants à travers le monde peinent à atteindre les quelques MHz. Par conséquent, une nouvelle approche a été mise en place, qui consiste à mesurer pour chaque faisceau de protons sa position, sa largeur et le WET vu par chaque faisceau [Rescigno 15]. Cette approche intégrée permet de réduire les contraintes sur la détection et l'acquisition des informations nécessaires à l'imagerie proton. Les performances d'une telle approche sont évaluées dans ce manuscrit. L'objectif principal de ce travail de thèse a été d'étudier le potentiel de l'approche faisceau par faisceau, dite intégrée, en quantifiant les performances obtenues

dans le but de déterminer si une telle approche pourrait être utilisée dans le cadre de la protonthérapie.

Cette étude fut scindée en deux parties : une première consacrée à la simulation des performances des détecteurs (trajectographe et *range meter*) et la seconde, à l'évaluation de la qualité des images reconstruites.

Le système de détection est composé d'un trajectographe et d'un *range meter*. Le trajectographe est constitué de plaques de scintillateur incrustées de fibres. Concernant le trajectographe, son étude consistait principalement à déterminer ses performances pour reconstruire la position et la largeur du faisceau en fonction du nombre de fibres utilisées. L'ajustement de la distribution des photons a permis de reconstruire la position et la taille du faisceau. Suite à cette étude, il a été mis en évidence qu'un espacement inter-fibre de 5 mm est suffisant pour atteindre une résolution en position de $0.1 \pm 0,1$ mm et celle en largeur de $0,15 \pm 0,05$ mm.

Pour reconstruire la valeur en WET des matériaux traversés, un *range meter* composé de plaques scintillantes a été étudié. L'étude du *range meter* a montré qu'il est possible d'exploiter la courbe de Bragg mesurée comme source d'information sur les matériaux traversés en passant par une déconvolution. En outre, les résultats indiquent que cette déconvolution permet d'obtenir la valeur en WET directement sans aucune conversion. De plus, cette méthode distingue les matériaux avec des valeurs d'épaisseur équivalent-eau voisines. La déconvolution basée sur la réponse en WET du *range meter* a permis d'estimer, pour le cas avec des plaques d'épaisseur de 3 mm, qu'il est possible d'obtenir un $WET_{reconstruit}^{RMS}$ de 0,9 mm.

Différents fantômes ont été utilisés pour caractériser l'impact de la méthode MaxMet et celle de la déconvolution sur l'image reconstruite. Les fantômes sont inspirés des fantômes existants pour la tomographie X. L'uniformité, la linéarité et la limite en fréquence spatiale ont été étudiées. L'étude de la qualité de la reconstruction de l'image a montré que l'utilisation de l'information issue de la déconvolution permet d'obtenir une image uniforme sans artefact et d'améliorer l'image en terme de bruit comparativement à la méthode MaxMet. L'influence des paramètres d'acquisition tels que la largeur du faisceau sur la qualité de l'image a été étudiée, ainsi que le nombre de protons par faisceau et le nombre de projections utilisé. Afin de considérer l'impact de la taille du faisceau sur la résolution spatiale de l'image, une simulation avec différentes tailles de faisceau a été réalisée. Ce travail a permis de souligner que l'inconvénient majeur de l'approche faisceau par faisceau est la perte de détails dans les

images lorsque la largeur du faisceau augmente. En clinique, pour un traitement en mode délivrance active, la largeur (σ) du faisceau est de l'ordre de 3 mm ; ce qui implique que dans ces conditions, la limite en fréquence spatiale (FTM_{50}) pour un tel faisceau est de $0,72 \text{ cy.cm}^{-1}$. Il est possible d'améliorer la limite en fréquence spatiale en diminuant la largeur du faisceau ; pour un faisceau de 1 mm, nous avons obtenu une FTM_{50} de $1,10 \text{ cy.cm}^{-1}$. Ces résultats sont en deçà des performances en tomographie X, pour lequel, la FTM_{50} est de $3,54 \text{ cy.cm}^{-1}$ [Favazza 15]. Malgré tout, l'imagerie en WET peut permettre de contraindre et maîtriser la protection distale des organes à risque. Comme l'image reconstruite contient l'information en WET, il est possible de l'utiliser pour estimer le parcours du proton en sommant les valeurs contenues dans les voxels le long du parcours de celui-ci. L'erreur sur le parcours du proton est inférieure à 0,7% d'après les résultats de nos fantômes (CIRS62 et "O-D") tandis que l'erreur sur le parcours en tomographie X est de l'ordre de 3,5% [Paganetti 12]. D'autres paramètres tels que le nombre de projections utilisé ont également été traités. L'image reconstruite avec 32 projections présente des artefacts liés au faible nombre de projections. Ces artefacts s'atténuent fortement pour un nombre de projections supérieur à 64 mais aussi un faisceau composé d'au moins 500 protons. Cette étude a montré que le choix des paramètres d'acquisition était primordial pour obtenir une image optimale.

De plus, une imagerie de diffusion a été étudiée en utilisant le trajectographe et en mesurant la taille du faisceau à la sortie de l'objet. Les images en diffusion souffrent d'un bruit important dû à l'incertitude statistique sur les mesures et une résolution spatiale limitée due à la taille du faisceau. Il est possible de diminuer l'impact de l'incertitude statistique en augmentant le nombre de protons au dépend de l'augmentation de la dose au patient. L'imagerie en diffusion peut malgré tout permettre de mieux maîtriser la protection latérale des organes à risque. La complémentarité de l'imagerie en WET avec celle en diffusion peut permettre de contraindre le choix des angles et la position des champs d'irradiation. Bien que les études actuelles ne soient pas axées sur l'utilisation de l'imagerie proton pour le positionnement du patient, ces résultats pourraient inciter à considérer et explorer la problématique du positionnement du patient lors du traitement.

La maîtrise combinée de la protection distale et latérale en protonthérapie [Knopf 13] permettra de choisir lors du plan de traitement des angles de champ de faisceau en fonction des incertitudes sur le parcours mais aussi de la diffusion [Bussiere 03] en présence d'OAR. L'utilisation de ces deux informations complémentaires peut donc améliorer le traitement

dans certaines régions difficiles où la tumeur et l'OAR sont adjacents.

5.2 Perspectives

Au niveau des accélérateurs, un certain nombre de contraintes techniques se pose comme le nombre minimum de protons atteignables par faisceau ou une plage d'angles restreinte, comme par exemple celui du Proteus ONE d'IBA qui couvre une plage d'angles de 220° . Il serait également intéressant de faire un travail systématique approfondi pour définir les paramètres optimaux de la reconstruction tels que le filtre de reconstruction utilisé par la FBP et la mise en place d'une reconstruction itérative [Löve 13], [Wang 12] avec l'incorporation d'un modèle statistique de bruit dans les données [Lucas 15]. Il serait également intéressant d'utiliser une reconstruction itérative qui utiliserait l'image issue de la reconstruction FBP comme point de départ et dont la propagation du faisceau dans le fantôme serait ré-évaluée à chaque itération.

La résolution spatiale est fortement dépendante du contraste. Pour se rendre compte de son influence et pouvoir décrire la résolution spatiale pour de faibles contrastes, il faut se référer à la résolution en contraste. Il serait donc intéressant d'implémenter un fantôme de résolution à faible contraste tel que le CTP515 [Kofler 15].

Pour le cas de l'imagerie de diffusion, un modèle décrivant précisément les propriétés du faisceau à la sortie du fantôme devrait être exploré et intégré dans une reconstruction itérative afin d'améliorer les performances du système d'imagerie.

Le travail présenté dans cette thèse n'est pas exclusif à l'imagerie proton. Ces mêmes approches pourraient être appliquées à l'imagerie par ions lourds, en général.

En plus d'offrir la possibilité de calculer directement le parcours des protons dans la matière, un tel imageur proton permettrait de vérifier le positionnement du patient avant le traitement [Yang 00]. Le positionnement du patient est également un enjeu majeur en protonthérapie [Pflugfelder 08]. L'utilisation d'une unique projection donc une radiographie proton offrirait la possibilité de vérifier le positionnement du patient avant le traitement mais aussi une vérification en temps réel du parcours des protons dans la matière [Mumot 10], [Schneider 05], [Mumot 04], [Schneider 95]. En somme, l'imagerie tomographique proton contient l'informa-

tion nécessaire pour maîtriser la dosimétrie, le positionnement du patient et la vérification en temps réel. L'approche présentée devrait être évaluée dans le cadre des problématiques liées au positionnement ainsi que la vérification en temps réel du patient lors du traitement en protonthérapie.

Dans cette thèse, un cahier des charges est proposé pour réaliser un prototype d'imageur proton pour l'approche intégrée. Le prototype tel qu'il est proposé actuellement consiste en un ensemble de trajectographes composés de plaques de scintillateur incrustées de fibres. Chaque plaque de scintillateur devrait avoir une taille de $240 \times 240 \text{ mm}^2$ et un espacement inter-fibre de 5 mm a été retenu. La graisse de silicone optique tel que le EJ-550 est implémentée dans notre simulation et pourrait être utilisée pour le collage optique entre le scintillateur et la fibre WLS. Ces fibres WLS pourraient être connectées à des SiPM. Le *range meter* est composé de 100 plaques de scintillateur de 3 mm d'épaisseur optiquement isolées entre elles. Les photons seraient collectés par des guides de lumière connectés à des PM. Ces spécifications représentent un compromis entre le nombre de voies (48 voies pour chaque module de la partie trajectographe et 100 voies pour le *range meter*) et les performances escomptées. Les paramètres essentiels et les performances d'une telle solution ont été estimés pour l'approche intégrée par simulation et présentés dans ce manuscrit. Un système d'acquisition basé sur des cartes électroniques permettrait d'obtenir 256 voies et un taux d'acquisition de 100 kHz ; une telle solution est en développement au sein de notre département de recherche [Chevillon 16]. En quelque mois, il serait possible d'adapter le système d'acquisition existant pour un prototype d'imageur proton pour l'approche intégrée. Compte tenu du système d'acquisition déjà développé, le temps de développement d'un prototype est estimé à 3 ans. Une première estimation du coût du prototype est de l'ordre de 250 000 euros. La réponse réelle d'un ou plusieurs modules du prototype permettrait de valider les résultats de la simulation voire d'intégrer dans la simulation la réponse des différents modules.

Bibliographie

- [AAPM-39 93] AAPM-39. *Specification and acceptance testing of computed tomographic scanners*. American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Report No. 39, 1993.
- [Abdulla 02] A.Y. Abdulla et al. *Determination of percentage depth dose for 6 and 10 MV x-rays using Ge-doped optical fibre and TLD-100*. Radiological Protection, vol. 22, pages 417–421, 2002.
- [Abou-elenein 11] H.S. Abou-elenein et al. *Megavoltage cone beam computed tomography : Commissioning and evaluation of patient dose*. journal of medical physics, vol. 36, pages 205–212, 2011.
- [Ackerman 15] S. Ackerman et al. *Building the World’s First Private, Physician-Owned Proton Therapy Center*. Applied Radiation Oncology, vol. 1, pages 1–2, 2015.
- [Agostinelli 03] S. Agostinelli et al. *GEANT4-a simulation toolkit*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 506, pages 250–303, 2003.
- [Amaldi 05] U. Amaldi et al. *Radiotherapy with beams of carbon ions*. Reports on progress in physics, vol. 68, page 1861–1882, 2005.
- [Amaldi 11] U. Amaldi et al. *Construction, test and operation of a proton range radiography system*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 629, pages 337–344, 2011.
- [Andersen 84] A.H. Andersen et al. *Simultaneous algebraic reconstruction technique (SART) : A superior implementation of the ART algorithm*. Ultrasonic Imaging, vol. 6, pages 81–94, 1984.

BIBLIOGRAPHIE

- [Annunziata 07] M.F. Annunziata et al. *BRadioactivity : Introduction and History*. Elsevier, 2007.
- [Arabinda 16] K. Arabinda et al. *Nuclear Physics and Hadrontherapy*. Springer, 2016.
- [Attix 86] F.H Attix et al. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. Wiley, 1986.
- [Bandzuch 97] P. Bandzuch et al. *Study of the Van Cittert and Gold iterative methods of deconvolution and their application in the deconvolution of experimental spectra of positron annihilation*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 384, pages 506–515, 1997.
- [Bashkirov 16] V.A. Bashkirov et al. *Development of proton computed tomography detectors for applications in hadron therapy*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 809, pages 120–129, 2016.
- [Baumann 16] M. Baumann et al. *Radiation oncology in the era of precision medicine*. Nature Reviews Cancer, vol. 16, pages 234–249, 2016.
- [Behlke 17] Behlke. <http://www.behlke.com>. 2017.
- [Bensasson 93] R. Bensasson et al. *Light and ionizing radiation : generation of excited states and radicals*. Pergamon, 1993.
- [Berger 05] M.J. Berger et al. *ESTAR, PSTAR, and ASTAR : Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions*. Physics in medicine and biology, web site - url : <http://physics.nist.gov/Star>. 2005.

- [BIPM 12] BIPM. *Vocabulaire international de métrologie-Concepts fondamentaux et généraux et termes associés (VIM, 3e édition)*. JCGM, 2012.
- [Bopp 13] C. Bopp et al. *Proton computed tomography from multiple physics processes*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 58, pages 7261–7276, 2013.
- [Bopp 15] C. Bopp et al. *Quantitative proton imaging from multiple physics processes : a proof of concept*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 60, pages 5325–5341, 2015.
- [Bortfeld 97] T. Bortfeld et al. *An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams*. *Medical Physics*, vol. 24, pages 2024–2033, 1997.
- [Boulton 08] G. Boulton et al. *High cost; of high tech; Outlay vs. benefit of expensive medical devices questioned*. *Milwaukee Journal Sentinel*, vol. 151, pages 583–584, 2008.
- [Brandi 14] R. Brandi et al. *Cobalt, Linac, or Other : What Is the Best Solution for Radiation Therapy in Developing Countries ?* *Radiation Oncology*, vol. 89, pages 476–480, 2014.
- [Brenner 99] D.J. Brenner et al. *Clinical relative biological effectiveness of low energy X-rays emitted by miniature X-ray devices*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 44, pages 323–333, 1999.
- [Bussiere 03] M.R. Bussiere et al. *Treatment planning for conformal proton radiation therapy*. *Technology in Cancer Research Treatment*, vol. 2, pages 389–399, 2003.
- [Caesar 17] E. Caesar et al. *A Real-time Image Reconstruction System for Particle Treatment Planning Using Proton Computed Tomography (pCT)*. *Conference on the Application of Accelerators in Research and Industry*, vol. 90, pages 193–199, 2017.

BIBLIOGRAPHIE

- [Camilleri 05] J.P. Camilleri et al. *Pionniers de la radiothérapie*. Sciences et Histoire, 2005.
- [Catphan-Manuel 17] Catphan-Manuel. <https://www.phantomlab.com/catphan-500>. 2017.
- [Chao 02] K.S.C. Chao et al. *Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT*. Radiation Oncology, vol. 53, pages 1174–1184, 2002.
- [Charpak 76] G. Charpak et al. *Further results in nuclear scattering radiography*. Physics in medicine and biology., vol. 21, pages 941–948, 1976.
- [Charpak 79] G. Charpak et al. *Progress in Nuclear Scattering Radiography*. IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 26, pages 654–657, 1979.
- [Chen 09] Y. Chen et al. *Characterization of scatter in cone-beam CT breast imaging : Comparison of experimental measurements and Monte Carlo simulation*. Medical Physics, vol. 36, pages 857–869, 2009.
- [Chen 14] A.M. Chen et al. *Evaluation of the planning target volume in the treatment of head and neck cancer with intensity-modulated radiotherapy : what is the appropriate expansion margin in the setting of daily image guidance ?* Radiation Oncology Biology Physics, vol. 81, pages 943–949, 2014.
- [Chevillon 16] N. Chevillon et al. *A Modular Data Acquisition System for (S)PE(C)T Applications*. IEEE : conférence N63-4, 2016.
- [Chu 93] W.T. Chu et al. *Instrumentation for treatment of cancer using proton and light ion beams*. Review of Scientific Instruments, vol. 64, pages 2055–2122, 1993.

- [CIRS062M 17] CIRS062M. *Fantôme*, <http://www.cirsinc.com/products/all/24/electron-density-phantom/>. 2017.
- [Collins-Fekete 16] C.A. Collins-Fekete et al. *A maximum likelihood method for high resolution proton radiography/proton CT*. Physics in Medicine and Biology., vol. 61, pages 8232–8248, 2016.
- [Cormack 63] A.M. Cormack et al. *Representation of a Function by Its Line Integrals, with Some Radiological Applications*. Journal of Applied Physics, vol. 34, pages 2722–2727, 1963.
- [Courtois 11] C. Courtois . *Contrôle faisceau et dosimétrie en protonthérapie*. Thèse de Université de Caen, 2011.
- [Crowe 75] K. Crowe et al. *Large field medical beam at the 184-inch synchro-cyclotron*. Lawrence Berkeley Laboratory, vol. 4235, 1975.
- [Cussol 11] D. Cussol . *Nuclear Physics and Hadrontherapy*. Université de Caen, 2011.
- [De-Marzi 13] L. De-Marzi et al. *Calibration of CT Hounsfield units for proton therapy treatment planning : use of kilovoltage and megavoltage images and comparison of parameterized methods*. Physics in Medicine and Biology., vol. 12, pages 4255–76, 2013.
- [Dianna 12] D.C. Dianna et al. *Computed Tomography, QUALITY CONTROL MANUAL*. American College of Radiology, 2012.
- [Du 08] H. Du et al. *Comparison of Four Depth-Encoding PET Detector Modules with Wavelength Shifting (WLS) and Optical Fiber Read-out*. Physics in medicine and biology, vol. 53, pages 1829–1842, 2008.
- [Durante 16] M. Durante et al. *Nuclear physics in particle therapy : A review*. Reports on Progress in Physics, vol. 79, pages 1–59, 2016.

BIBLIOGRAPHIE

- [Efstathiou 13] J.A. Efstathiou et al. *Proton beam therapy and localised prostate cancer : current status and controversies*. British Journal of Cancer, vol. 108, pages 1225–1230, 2013.
- [Egashira 13] Y. Egashira et al. *Application of the pencil-beam redefinition algorithm in heterogeneous media for proton beam therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 21, pages 1169–1184, 2013.
- [Erdelyi 09] B. Erdelyi et al. *A comprehensive study of the most likely path formalism for proton- computed tomography*. Physics in medicine and biology, vol. 54, pages 6095–6122, 2009.
- [Favazza 15] C.P. Favazza et al. *A cross-platform survey of CT image quality and dose from routine abdomen protocols and a method to systematically standardize image quality*. Physics in medicine and biology, vol. 60, pages 8381–8397, 2015.
- [Fontenot 12] J.D. Fontenot et al. *Single-arc volumetric-modulated arc therapy can provide dose distributions equivalent to fixed-beam intensity-modulated radiation therapy for prostatic irradiation with seminal vesicle and/or lymph node involvement*. The British Journal of Radiology, vol. 85, pages 231–236, 2012.
- [Gearhart 12] A. Gearhart et al. *Silicon Photomultiplier Choice for the Scintillating Fiber Tracker in Second Generation Proton Computed Tomography Scanner*. Medical Physics, vol. 1-14, 2012.
- [Gold 64a] R. Gold et al. *An iterative Unfolding Method for Response Matrices*. Argonne National Laboratory, III, vol. 135, pages 203–210, 1964.
- [Gold 64b] R. Gold et al. *An Iterative Unfolding Method for Response Matrices*. AEC Research and Development Report, vol. 24, page 297, 1964.

- [Gordon 70] R. Gordon et al. *Algebraic reconstruction techniques (art) for three-dimensional electron microscopy and x-ray photography*. Theoretical Biology, vol. 29, pages 471–481, 1970.
- [Grantham 15] K.K. Grantham et al. *The impact of CT scan energy on range calculation in proton therapy planning*. Applied Clinical Medical Physics, vol. 16, pages 100–109, 2015.
- [Grevillot 10] L. Grevillot et al. *Beam Interactions with Materials and Atoms Optimization of GEANT4 settings for Proton Pencil Beam Scanning simulations using GATE*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research., vol. 268, pages 3295–3305, 2010.
- [GSI 17] GSI. <http://bio.gsi.de/RESEARCH/track.html>. 2017.
- [Guttormsen 96a] M. Guttormsen et al. *The unfolding of continuum c-ray spectra*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 374, pages 371–376, 1996.
- [Guttormsen 96b] M. Guttormsen et al. *The unfolding of continuum y-ray spectra*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, vol. 374, pages 371–376, 1996.
- [Hagiwara 02] K. Hagiwara et al. *Review of Particle Physics*. Physical Review D, vol. 66, pages 78–88, 2002.
- [Hagopian 98] V. Hagopian . *Optical fibers light yield radiation damage*. Nuclear Physics B, vol. 61, pages 355–359, 1998.
- [Hajdu 03] S.I. Hajdu et al. *A note from history : landmarks in history of cancer, part 1-7*. Cancer, vol. 5, pages 1097–102, 2003.

BIBLIOGRAPHIE

- [Hanson 78] K. Hanson et al. *The application of protons to computed tomography*. IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 25, page 657–660, 1978.
- [Hanson 81] K.M. Hanson et al. *Computed tomography using proton energy loss*. Physics in Medicine and Biology, vol. 26, pages 965–983, 1981.
- [Hegyí 13] G. Hegyí et al. *Introduction to Practical Biochemistry*. Eötvös Loránd University, 2013.
- [Heimann 04] C.A. Heimann et al. *The Requirements and Limitations of Computer Simulations Applied to Proton Computed Tomography*. IEEE transactions on medical imaging, pages 3663–3666, 2004.
- [Herman 77] G.T. Herman et al. *Fast image reconstruction based on a radon inversion formula appropriate for rapidly collected data*. Applied Mathematics, vol. 33, pages 511–533, 1977.
- [Highland 75] V. L. Highland et al. *Some practical remarks on multiple scattering*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 129, pages 497–499, 1975.
- [Hounsfield 72] G. N. Hounsfield. *A method of and apparatus for examination of a body by radiation such as x-ray or gamma radiation*. British Patent, 1972.
- [Hounsfield 73] G.N. Hounsfield et al. *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system*. British Journal of Radiology, vol. 46, pages 1016–1022, 1973.
- [Hsieh 09] J. Hsieh et al. *Computed tomography : principles, design, artifacts, and recent advances*. SPIE, John Wiley Sons, 2009.

- [Huda 16] W. Huda et al. *Doses metrics and patient age in CT*. Radiation Protection Dosimetry, vol. 168, pages 374–380, 2016.
- [Hurley 12] R.F. Hurley et al. *Water-equivalent path length calibration of a prototype proton CT scanner*. Medical physics, vol. 39, pages 2438–2446, 2012.
- [IAEA-2012 12] IAEA-2012. *Computed tomography : principles, design, artifacts, and recent advances*. IAEA, 2012.
- [IBA-Product 17] IBA-Product. <https://iba-worldwide.com>. 2017.
- [ICRU 86] ICRU. *The quality factor in radiation protection*. Report 40, 1986.
- [ICRU 93a] ICRU. *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. Report 50, 1993.
- [ICRU 93b] ICRU. *Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles*. Report 49, 1993.
- [ICRU 98] ICRU. *International Commission on Radiation Units and Measurements. Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation*. Report 60, 1998.
- [ICRU 99] ICRU. *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. Report 62, 1999.
- [ICRU 05] ICRU. *Stopping of Ions Heavier Than Helium*. Report 73, 2005.
- [ICRU 10] ICRU. *Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT)*. Report 83, 2010.
- [ICRU 11] ICRU. *Fundamental quantities and units for ionizing radiation*. Report 85, 2011.

- [INCa 17] INCa. <http://www.e-cancer.fr>. 2017.
- [Jakel 07] O. Jakel et al. *The influence of metal artefacts on the range of ion beams*. Physics in medicine and biology, vol. 52, pages 635–644, 2007.
- [Jan 11] S. Jan et al. *GATE V6 : a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy*. Physics in medicine and biology, vol. 56, pages 881–901, 2011.
- [Jandel 04] M. Jandel et al. *Decomposition of continuum gamma-ray spectra using synthesized response matrix*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, vol. 516, pages 172–183, 2004.
- [Janni 82] J. Janni et al. *Proton range-energy tables, 1keV- 10GeV*. Atomic Data and Nuclear Data Tables, vol. 27, pages 147–429, 1982.
- [Jarlskog 08] C.Z. Jarlskog et al. *Physics settings for using the Geant4 toolkit in proton therapy*. IEEE transactions on medical imaging, vol. 55, pages 1018–1024, 2008.
- [Jiang 07] H. Jiang et al. *Effects of Hounsfield number conversion on CT based proton Monte Carlo dose calculations*. Medical Physics, vol. 34, pages 1439–1449, 2007.
- [Julia 04] F. Julia et al. *Artifacts in CT : Recognition and Avoidance*. RadioGraphics, vol. 24, pages 1679–1691, 2004.
- [Kahn 16] F. Kahn et al. *Treatment Planning in Radiation Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016.
- [Kanematsu 11] N. Kanematsu et al. *Dose calculation algorithm of fast fine-heterogeneity correction for heavy charged particle radiotherapy*. Physica Medica, vol. 27, pages 97–102, 2011.

- [Kanematsu 12] N. Kanematsu et al. *Relationship between electron density and effective densities of body tissues for stopping, scattering, and nuclear interactions of proton and ion beams*. Medical Physics, vol. 39, pages 1016–1020, 2012.
- [Knopf 13] A.C. Knopf et al. *In vivo proton range verification : a review*. Physics in Medicine and Biology, vol. 58, pages 131–160, 2013.
- [Kofler 15] J.M. Kofler et al. *Assessment of Low-Contrast Resolution for the ACR CT Accreditation Program : What is the Impact of Iterative Reconstruction ?* Journal of computer assisted tomography, vol. 39, pages 619–623, 2015.
- [Kooy 15] H.M Kooy et al. *Intensity modulated proton therapy*. The British Journal of Radiology, vol. 88, pages 1–16, 2015.
- [Kraft 92] G. Kraft et al. *LET, track structure, and models*. Radiation and Environmental Biophysics, vol. 31, pages 161–180, 1992.
- [Kralik 15] J.C. Kralik et al. *Comparing proton treatment plans of pediatric brain tumors in two pencil beam scanning nozzles with different spot sizes*. Applied Clinical Medical Physics, vol. 16, pages 41–50, 2015.
- [Kuraray 17] Kuraray. <http://kuraraypsf.jp/psf/ws.html>, 2017.
- [Kurz 15] C. Kurz et al. *Comparing cone-beam CT intensity correction methods for dose recalculation in adaptive intensity-modulated photon and proton therapy for head and neck cancer*. Acta Oncologica, vol. 54, pages 1651–1657, 2015.
- [Landry 14] G. Landry . *The sensitivity of radiotherapy to tissue composition and its estimation using novel dual energy CT methods*. Thèse de Université de Maastricht, 2014.

BIBLIOGRAPHIE

- [Lange 84] K. Lange et al. *Em reconstruction algorithms for emission and transmission tomography*. Journal of Computer Assisted Tomography, vol. 8(2), pages 306–316, 1984.
- [Lange 87] K. Lange et al. *A theoretical study of some maximum likelihood algorithms for emission and transmission tomography*. IEEE transactions on medical imaging, vol. 6, pages 106–114, 1987.
- [Lange 95] K. Lange et al. *Globally convergent algorithms for maximum a posteriori transmission tomography*. IEEE transactions on medical imaging, vol. 4, pages 1430–1438, 1995.
- [Lawrence 10] M.B. Lawrence et al. *The Use of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Models in the Clinic*. Radiation Oncology Biology Physics, vol. 76, pages 10–19, 2010.
- [Li 06] T. Li et al. *Reconstruction for proton computed tomography by tracing proton trajectories—A Monte Carlo study*. Medical Physics, vol. 33, pages 699–706, 2006.
- [Li 15] H. Li et al. *Robust optimization in intensity-modulated proton therapy to account for anatomy changes in lung cancer patients*. Radiation Oncology, vol. 114, pages 367–372, 2015.
- [Lindsay 16] C. Lindsay et al. *Design and application of 3D-printed stepless beam modulators in proton therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 61, pages 276–290, 2016.
- [Loeffler 13] J.S. Loeffler et al. *Charged particle therapy—optimization, challenges and future directions*. Nature Reviews Clinical Oncology, vol. 10, pages 411–424, 2013.
- [Logan 13] H. Logan et al. *Evaluation of the accuracy of cone beam computerized tomography (CBCT) : medical imaging technology in head and neck reconstruction*. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, vol. 21, pages 25–42, 2013.

- [Lucas 15] L. Lucas et al. *State of the Art : Iterative CT Reconstruction Techniques*. Radiology, vol. 276, pages 339–357, 2015.
- [Lynch 91] G. Lynch et al. *Approximations to multiple Coulomb scattering*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, vol. 58, pages 6–10, 1991.
- [Löve 13] A. Löve et al. *Six iterative reconstruction algorithms in brain CT : a phantom study on image quality at different radiation dose levels*. The British Journal of Radiology, vol. 86, pages 1–11, 2013.
- [Mairani 16] A. Mairani et al. *Biologically optimized helium ion plans : calculation approach and its in vitro validation*. Physics in Medicine and Biology, vol. 61, pages 4283–4299, 2016.
- [Matsuda 09] K. Matsuda et al. *CWorld-first Proton Pencil Beam Scanning System with FDA Clearance*. Hitachi Hyoron, vol. 40, pages 314–319, 2009.
- [McCoullough 80] E.C. McCoullough et al. *Specifying and evaluating the performance of computed tomography (CT) scanners*. Medical Physics, vol. 7, pages 291–296, 1980.
- [Merlotti 14a] A. Merlotti et al. *Adequacy of inhale/exhale breathhold CT based ITV margins and image-guided registration for free-breathing pancreas and liver SBRT*. Radiation Oncology, vol. 9, pages 1–11, 2014.
- [Merlotti 14b] A. Merlotti et al. *Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology-head and neck working group*. Radiation Oncology, vol. 9, pages 1–32, 2014.
- [Moliere 47] G. Moliere et al. *Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen I*. Zeitschrift Naturforschung Teil, vol. 2, page 78–97, 1947.

BIBLIOGRAPHIE

- [Mumot 04] M. Mumot et al. *First proton radiography of an animal patient*. Medical Physics, vol. 32, pages 1046–1051, 2004.
- [Mumot 10] M. Mumot et al. *Proton range verification using a range probe : definition of concept and initial analysis*. Physics in Medicine and Biology, vol. 55, pages 4771–4782, 2010.
- [Mustafa 83] A.A. Mustafa et al. *The relation between X-ray CT numbers and charged particule stopping powers and its significance for radiotherapy treatment planning*. Physics in Medicine and Biology, vol. 28, pages 169–176, 1983.
- [Newhauser 15] W.D. Newhauser et al. *The physics of proton therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 60, pages 155–209, 2015.
- [OpenGateCollaboration] OpenGateCollaboration. <http://www.opengatecollaboration.org/>, 2017.
- [Paganetti 02] H. Paganetti et al. *Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy*. Radiation Oncology Biology Physics, vol. 53, pages 407–421, 2002.
- [Paganetti 05] H. Paganetti et al. *Proton beam radiotherapy-The state of the art*. New Technologies in Radiation Oncology, pages 530–540, 2005.
- [Paganetti 11] H. Paganetti et al. *Proton Therapy Physics*. Medical Physics and Biomedical Engineering, 2011.
- [Paganetti 12] H. Paganetti et al. *Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations*. Physics in medicine and biology, vol. 57, pages 99–117, 2012.
- [Palmans 05] H. Palmans et al. *Assigning nonelastic nuclear interaction cross sections to Hounsfield units for Monte Carlo treatment planning of proton beams*. Physics in medicine and biology, vol. 50, pages 991–1000, 2005.

-
- [PDG 17] PDG. *Particle Data Group, Atomic Nuclear Properties : Section of Cancer Surveillance*. <http://pdg.lbl.gov/2009/AtomicNuclearProperties/>, 2017.
- [Pedroni 95] E. Pedroni et al. *The 200 MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute : Conceptual design and practical realization*. Medical Physics, vol. 22, pages 37–53, 1995.
- [Pedroni 08] E. Pedroni et al. *Proton beam delivery technique and commissioning issues : scanning protons*. PRTOG 47, Jacksonville, 2008.
- [Pemler 99] P. Pemler et al. *A detector system for proton radiography on the gantry of the Paul-Scherrer-Institute*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 432, pages 483–495, 1999.
- [Peter 72] G. Peter et al. *Iterative methods for the three-dimensional reconstruction of an object from projections*. Theoretical Biology, vol. 36, pages 105–117, 1972.
- [Peucelle 16] C. Peucelle . *Spatial fractionation of the dose in charged particle therapy*. Thèse Université Paris-Saclay, 2016.
- [Pflugfelder 08] D. Pflugfelder et al. *Worst case optimization : a method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 53, pages 1689–1700, 2008.
- [Podgorsak 05] B. Podgorsak et al. *Radiation oncology physics*. International Atomic Energy Agency, 2005.
- [PSTAR 17] PSTAR. <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/intro.html>, 2017.
-

BIBLIOGRAPHIE

- [PTCOG 17] PTCOG. <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>, 2017.
- [Purdy 04] J. Purdy et al. *Current ICRU definitions of volumes : limitations and future directions*. *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 14, pages 27–40, 2004.
- [Rahman 09] M.S. Rahman et al. *Deconvolution of Gamma-ray spectra obtained with NaI(Tl) detector in water tank*. *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 135, pages 203–210, 2009.
- [Rescigno 15] R. Rescigno et al. *A pencil beam approach to proton computed tomography*. *Medical Physics*, vol. 42, pages 6610–6624, 2015.
- [Richardson 72] W.H. Richardson et al. *Bayesian-Based Iterative Method of Image Restoration*. *Journal of the Optical Society of America*, vol. 62, pages 55–59, 1972.
- [Saba 04] L. Saba et al. *Artifacts in CT : recognition and avoidance*. *RadioGraphics*, vol. 24, pages 1679–1691, 2004.
- [Saba 17] L. Saba et al. *Multi-Detector CT Imaging : Principles, Head, Neck, and Vascular Systems*. CRC Press, 2017.
- [Sadrozinski 13] H.F.W. Sadrozinski et al. *Development of a Head Scanner for Proton CT*. *Nuclear instruments and methods in physics research. Section A*, vol. 699, pages 205–210, 2013.
- [Safai 08] S. Safai et al. *Comparison between the lateral penumbra of a collimated double-scattered beam and uncollimated scanning beam in proton radiotherapy*. *Physics in medicine and biology*, vol. 53, pages 1729–1750, 2008.

- [Saint-Gobain 17] Saint-Gobain. *http://www.crystals.saint-gobain.com/sites/imdf.crystals.com/files/documents/sgc-bc400-404-408-412-416-data-sheet.pdf*, 2017.
- [Saraya 13] Y. Saraya et al. *Study of spatial resolution of proton computed tomography using a silicon strip detector*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 735, pages 1–5, 2013.
- [Saudinos 75] J. Saudinos et al. *Nuclear scattering applied to radiography*. Physics in medicine and biology, vol. 20, pages 890–905, 1975.
- [Saunders 01] W.B. Saunders et al. *Computed Tomography : Physical Principles, Clinical Applications, and Quality Control*. Contemporary Imaging Techniques, 2001.
- [Sawakuchi 08] G.O. Sawakuchi et al. *Assigning nonelastic nuclear interaction cross sections to Hounsfield units for Monte Carlo treatment planning of proton beams*. Physics in medicine and biology, vol. 53, pages 4605–4619, 2008.
- [Schaffner 98] B. Schaffner et al. *The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning : experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power*. Physics in Medicine and Biology, vol. 43, pages 1579–1592, 1998.
- [Schneider 94] U. Schneider et al. *Multiple Coulomb scattering and spatial resolution in proton radiography*. Medical Physics, vol. 21, pages 1657–1663, 1994.
- [Schneider 95] U. Schneider et al. *Proton radiography as a tool for quality control in protontherapy*. Medical Physics, vol. 22, pages 353–363, 1995.

BIBLIOGRAPHIE

- [Schneider 05] U. Schneider et al. *Patient specific optimization of the relation between CT-Hounsfield units and proton stopping power with proton radiography*. Medical Physics, vol. 32, pages 195–199, 2005.
- [Schulte 04a] R. Schulte et al. *Conceptual design of a proton computed tomography system for applications in proton radiation therapy*. IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 51, pages 866–872, 2004.
- [Schulte 04b] R. Schulte et al. *Conceptual Design of a Proton Computed Tomography System for Applications in Proton Radiation Therapy*. IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 51, pages 866–872, 2004.
- [Schulte 05] R. Schulte et al. *Density resolution of proton computed tomography*. Medical physics, vol. 32, pages 1035–1046, 2005.
- [Schulte 08] R. Schulte et al. *A maximum likelihood proton path formalism for application in proton computed tomography*. Medical Physics, vol. 35, pages 4849–4856, 2008.
- [Selby 07] B.P. Selby et al. *Pose estimation of eyes for particle beam treatment of tumors*. Springer, 2007.
- [Shepp 82] L.A. Shepp et al. *Maximum likelihood reconstruction for emission tomography*. IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 1, pages 113–122, 1982.
- [Silva 15] D. Silva et al. *Fast Pencil Beam Dose Calculation for Proton Therapy Using a Double-Gaussian Beam Model*. Frontiers in Oncology, vol. 5, pages 1–11, 2015.
- [Sipala 11] V. Sipala et al. *PRIMA : An apparatus for medical application*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 658, pages 73–77, 2011.

- [Skilling 88] J. Skilling et al. *The Axioms of Maximum Entropy*. Maximum Entropy and Bayesian Methods in Science and Engineering, vol. 31, pages 173–187, 1988.
- [Smekens 11] F. Smekens . *Planification inverse de la dose en hadronthérapie : prise en compte de la qualité du rayonnement pour une optimisation de la dose biologique*. Thèse de l'INSA de Lyon, 2011.
- [Smith 09] A. Smith et al. *The M. D. Anderson proton therapy system*. Medical Physics, vol. 36, pages 4068–4083, 2009.
- [Stark 81] H. Stark et al. *Direct fourier reconstruction in computer tomography*. IEEE transactions on medical imaging, vol. 29, pages 237–245, 1981.
- [Tepper 09] J.E. Tepper et al. *Randomized Trials and Technology Assessment*. Annals of Internal Medicine, vol. 151, pages 583–584, 2009.
- [Terasawa 09] T. Terasawa et al. *Systematic review : charged-particle radiation therapy for cancer*. Annals of Internal Medicine, vol. 151, pages 556–565, 2009.
- [Timothy 16] J. Timothy et al. *Strange Glow : The Story of Radiation*. Princeton University Press, 2016.
- [Torrise 02] L. Torrisi et al. *Radiation damage in polyvinyltoluene (PVT)*. Radiation Physics and Chemistry, vol. 63, pages 89–92, 2002.
- [TRS-461 11] TRS-461. *Technical Reports Series No. 461 : Relative Biological Effectiveness in Ion Beam Therapy*. Journal of the ICRU and IAEA, 2011.
- [Tschalar 68] C. Tschalar et al. *Straggling distributions of extremely large energy losses*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 64, pages 237–243, 1968.

BIBLIOGRAPHIE

- [Ulmer 10] W. Ulmer et al. *Theoretical methods for the calculation of Bragg curves and 3D distributions of proton beams*. The European Physical Journal Special Topics, vol. 190, pages 1–81, 2010.
- [Ulzheimer 13] S. Ulzheimer et al. *Image Quality in Computed Tomography. Part II : High-Contrast Spatial Resolution*. Somatom Sessions No. 32, 2013.
- [Uzunyan 16] S.A. Uzunyan et al. *A New Proton CT Scanner*. arXiv :1409.0049v2, 2016.
- [Van-Herk 00] M. Van-Herk et al. *The probability of correct dose coverage : Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*. Radiation Oncology Biology Physics, vol. 47, pages 1121–1135, 2000.
- [Van-Herk 04] M. Van-Herk et al. *Errors and margins in radiotherapy*. Seminars in Radiation Oncology, vol. 14, pages 52–64, 2004.
- [Von-Sonntag 87] C. Von-Sonntag et al. *The Chemical Basis of Radiation Biology*. Taylor Francis, 1987.
- [Wachtmeister 11] S. Wachtmeister et al. *Implementation of gold deconvolution for enhanced energy resolution in EEL spectra*. Ultramicroscopy, vol. 111, pages 79–89, 2011.
- [Wang 12] R. Wang et al. *Image quality and radiation dose of low dose coronary CT angiography in obese patients : sinogram affirmed iterative reconstruction versus filtered back projection*. European Journal of Radiology, vol. 81, pages 3141–3145, 2012.
- [Wang 13] Y. Wang et al. *Implicit FWHM calibration for gamma-ray spectra*. Nuclear Science and Techniques, vol. 24, pages 297–315, 2013.

- [Watanabe 99] Y. Watanabe et al. *Derivation of linear attenuation coefficients from CT numbers for low- energy photons*. Physics in medicine and biology, vol. 44, pages 2201–2211, 1999.
- [Weiss 03] E. Weiss et al. *The impact of gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) definition on the total accuracy in radiotherapy theoretical aspects and practical experiences*. Strahlenther Onkol, vol. 179, pages 21–30, 2003.
- [Wenzl 11] T. Wenzl et al. *Modelling of the oxygen enhancement ratio for ion beam radiation therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 56, page 3251–3268, 2011.
- [West 72] D. West et al. *Radiography with 160 MeV protons*. Nature, vol. 239, pages 157–159, 1972.
- [Weyrather 04] W. Weyrather et al. *RBE of carbon ions : experimental data and the strategy of RBE calculation for treatment planning*. Radiotherapy and Oncology, vol. 53, pages 161–169, 2004.
- [Whelan 09] D. Whelan et al. *The \$150 Million Zapper : Does every cancer patient really need proton-beam therapy ?* Forbes Magazine, 2009.
- [Wieszczycka 01] W. Wieszczycka et al. *Proton Radiotherapy Accelerators*. World Scientific, 2001.
- [Williams 04] D.C. Williams et al. *The most likely path of an energetic charged particle through a uniform medium*. Physics in Medicine and Biology, vol. 49, pages 2899–2911, 2004.
- [Wilson 46a] R. Wilson et al. *A Brief History of the Harvard University Cyclotrons*. Harvard University Press, 1946.
- [Wilson 46b] R. Wilson et al. *Radiological use of fast protons*. Radiology, vol. 47, pages 487–491, 1946.

-
- [Yadolah 10] D Yadolah et al. *The Concise Encyclopaedia of Statistics*. Springer, 2010.
- [Yang 00] C. Yang et al. *Use of digitally reconstructed radiographs in radiotherapy treatment planning and verification*. Australas Radiol., vol. 44, pages 439–443, 2000.
- [Yang 12] M. Yang et al. *Comprehensive analysis of proton range uncertainties related to patient stopping-power-ratio estimation using the stoichiometric calibration*. Physics in medicine and biology, vol. 57, pages 4095–4111, 2012.
- [Zahra 10] M.N. Zahra. *Mesure de la dose physique par lms radiochromiques et simulation Monte Carlo pour l'hadronthérapie*. Thèse de Université Claude Bernard, 2010.
- [Ziegler 08] P. Ziegler et al. *A triple GEM detector with two dimensional readout*. Physik Institut Universitat Zurich, 2008.

La liste des Conférences/Communications/Articles scientifiques concernant le sujet de thèse :

Karakaya. Y, Finck. Ch, Rousseau. M. *Imagerie proton : développement d'un scanner*. 23e Congrès général de la Société Française de Physique, l'IPHC, Strasbourg

Karakaya. Y, Vanstalle. M, Rousseau. M, Finck. Ch. *Proton Spot Scanning Computed Tomography System*. Poster, PTCOG 55, Proton Therapy Center, Prague, République Tchèque

Karakaya. Y, Vanstalle. M, Rousseau. M, Finck. Ch. *Development of a Scanner for Proton Computed Tomography*. Poster, IEEE, Strasbourg

Vanstalle. M, Karakaya. Y, Constanzo. J, Rousseau. M, Finck. Ch. (En cours) *A depth-dose profile unfolding method for water equivalent thickness measurements with a range-meter*.

Quelques Conférences/Communications/Articles en annexe de la thèse :

Karakaya. Y, Finck. Ch, Rescigno. R. *Contrôle balistique durant un traitement d'hadronthérapie à travers la détection de protons secondaires : une étude de sensibilité*. Rencontres Jeunes Chercheurs à l'IPHC, 2014 Strasbourg.

Finck. Ch, Karakaya. Y, Reithinger. V, Rescigno. R, Baudot. J, Constanzo. J, Juliani. D, Krimmer. J, Rinaldi. I, Rousseau. M, Testa. E, Vanstalle. M, Ray. C. *Study for on-line range monitoring with the interaction vertex imaging method*. Phys Med Biol. 2017 Nov 21 ;62(24) :9220-9239. doi : 10.1088/1361-6560/aa954e.

Divay. C, Colin. J, Cussol. D, Finck. Ch, Karakaya. Y, Labalme. M, Rousseau. M, Salvador. S, Vanstalle. M. *Differential cross-sections measurements for hadrontherapy : 50 MeV/A 12 C reactions on H, C, O, Al and nat Ti targets*. EPJ Web of Conferences. (2017) 146. 08005. 10.1051/epjconf/201714608005.

Vanstalle. M, Constanzo. J, Karakaya. Y, Finck. C, Rousseau. M, Brasse. D. *Analytical dose modeling for preclinical proton irradiation of millimetric targets*. Medical Physics, (2018), 45 : 470-478. doi :10.1002/mp.12696

Étude des performances d'un système d'imageur proton dans le cadre de l'approche faisceau à faisceau

Résumé

L'étalonnage de l'image tomodensitométrique X en pouvoirs d'arrêt relatif est source d'incertitudes pour la planification du traitement en protonthérapie. L'imagerie proton permettrait d'obtenir directement les pouvoirs d'arrêt ou les épaisseurs équivalent-eau tout en maîtrisant les incertitudes sur la planification du traitement.

Ce travail vise à caractériser et optimiser les performances du système de tomographie proton proposé dans le cadre d'une nouvelle approche faisceau à faisceau, composé d'un trajectographe et d'un range meter. La position et la largeur du faisceau obtenues avec le trajectographe ainsi que la modélisation matricielle de la réponse du range meter par simulation Monte Carlo combinée à la déconvolution de la courbe de Bragg résiduelle ont permis de reconstruire l'épaisseur équivalent-eau traversée pour chaque faisceau.

L'évaluation de la qualité des images a permis de montrer que la méthode de déconvolution permettait d'obtenir des images dépourvues d'artefacts et d'estimer le parcours du proton avec une précision de l'ordre de 0,7%. Le travail présenté dans cette thèse démontre la faisabilité d'un tel système d'imagerie.

Mots clés : Imagerie proton, Approche faisceau par faisceau, Méthode de déconvolution, Simulation Monte Carlo, Protonthérapie, Planification de traitement, Incertitude sur le parcours.

Résumé en anglais / Summary in English

Calibration of computed tomography image in relative stopping power is a source of uncertainties for the proton therapy treatment planning. Proton imaging could directly obtain stopping powers or equivalent water thicknesses and control uncertainties in the treatment planning.

In the context of a new pencil beam approach, this work aims to characterize and optimize the performances of a proton tomography system consisting of a tracker and a range meter. Beam position and width obtained with the tracker and the range meter response matrix modelling by Monte Carlo simulation combined with the unfolding method of the residual Bragg curve enable to reconstruct the water equivalent thickness for each beam.

The evaluation of the reconstructed images quality shows that images are artefact free and the proton range is estimated with 0.7% of accuracy by using the unfolding method. This thesis demonstrates the feasibility of such an imaging system.

Key words : Proton imaging, Pencil beam approach, Monte Carlo simulations, Unfolding method, Protontherapy, Treatment planning, Range uncertainty.

