

ÉCOLE DOCTORALE de Physique et Chimie Physique (ED 182)

Institut pluridisciplinaire Hubert Curien – UMR7178

THÈSE présentée par :

Gaël SIMONIN

soutenue le : **14 novembre 2024**

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

Discipline/ Spécialité : **Physique**

**Validation dosimétrique de la plateforme
d'irradiation proton préclinique PRECy et
développement des outils associés**

THÈSE dirigée par :

M. ROUSSEAU Marc
M. BRASSE David

Professeur des universités, LPC Caen, CNRS/UNICAEN
Directeur de recherche, IPHC, CNRS/UNISTRA

RAPPORTEURS :

Mme. FRELIN Anne-Marie
M. JAN Sébastien

Ingénieur-chercheur, GANIL, CNRS/CEA
Ingénieur-chercheur, BIOMAPS, CNRS/Université Paris-Saclay/CEA/
INSERM

EXAMINATEURS :

M. DORVAUX Olivier
Mme. FAUQUET Carole
M. VALABLE Samuel
M. VERDERI Marc

Professeur des universités, IPHC, CNRS/UNISTRA
Maître de conférences, CiNaM, CNRS/Aix-Marseille Université
Directeur de recherche, ISTCT, CNRS/UNICAEN
Directeur de recherche, LLR, CNRS/École Polytechnique/IP Paris

Remerciements

Ce manuscrit représente non seulement la conclusion de trois années de travail en tant que doctorant, mais aussi la fin de huit années à l'Université de Strasbourg en tant qu'étudiant. Au cours de ce périple, j'ai eu le soutien de nombreuses personnes que je souhaite aujourd'hui remercier.

Tout d'abord, je souhaite remercier mon directeur de thèse, Marc Rousseau. Merci d'avoir fait de moi si rapidement le numéro deux de feu l'équipe hadronthérapie ! Blague à part, j'ai énormément appris sous ta supervision au cours de ces années. Merci également pour ton engagement, ton soutien et tes conseils tout au long de mon parcours de thésard.

Je tiens également à remercier David Brasse d'avoir endossé le rôle de co-directeur « local » après le départ de Marc pour les terres normandes. Nos discussions, scientifiques ou non, sont toujours très passionnantes et terriblement pertinentes. J'espère pouvoir continuer à travailler avec toi et Marc au cours de ma carrière.

Je remercie sincèrement Anne-Marie Frelin, Sébastien Jan, Olivier Dorvaux, Samuel Valable, Carole Fauquet et Marc Verderi d'avoir accepté de siéger dans mon jury et d'évaluer mes travaux.

Un immense merci à Michel, Clément et Jacky pour votre sympathie et votre aide lors des nombreuses heures de faisceau (toujours très stable !) qui ont permis à cette thèse de voir le jour. J'en profite pour remercier le reste des membres de la plateforme CYRCé pour leur accueil chaleureux et les excellentes pâtisseries durant les journées de manip' !

Merci également à Estelle et Laurent pour la partie « biologie » de ces travaux. Merci de m'avoir accordé de votre temps, m'avoir initié à la culture cellulaire et surtout m'avoir appris à compter (les colonies).

Un grand merci à Virgile et Adrien pour avoir répondu à mes nombreuses questions et apporté leur aide dans le développement de mes simulations Monte-Carlo, ainsi qu'à Frédéric pour son soutien en tant que chef d'équipe et son assistance dans l'organisation de ce super séjour à Singapour !

Enfin, je souhaiterais remercier l'ensemble des membres de l'équipe IMR/ex-DRHIM pour m'avoir accueilli comme un membre à part entière de votre groupe. J'ai passé de très bons moments en votre compagnie depuis mon arrivée en tant que stagiaire de master en 2021.

Sur une note plus personnelle, je tiens à remercier mes amis. Tout d'abord, ceux que j'ai côtoyé au cours de mon long séjour au FEC : Paul, Lucas, Bruno, Amélie, Marion, Jean, Anne-Cécile, Louise, Camille, etc. Vivre pendant six années avec vous a été sans aucun doute la meilleure expérience de ma vie d'étudiant !

Merci également à mes frères et sœurs de la RSA ! : Mathilde, Victor, Arnaud, Erin, Barnabé, William et tous les autres. Merci à tous pour votre soutien depuis plus de cinq ans et pour les très, trop nombreuses soirées aux conclusions complètement folles.

Je souhaite également remercier Paul Bolchert, mon professeur de physique-chimie au lycée, pour m'avoir donné l'envie de faire de la physique et de m'avoir soutenu tout au long de mon parcours.

Merci à mes parents, mon grand-père, ma sœur Orianne, pour leur soutien et leur amour indéfectible jusqu'à aujourd'hui. Merci également à mon parrain Hervé, ma marraine Manu et au reste de la tribu Schieber, Yannick et Florian. J'ai une pensée toute particulière pour mon oncle Jean-Marie : je sais que tu serais venu avec grand plaisir, même si tu n'allais pas tout comprendre. Tu nous manques à tous. . .

Et la plus importante pour la fin : merci à Axelle de m'avoir suivi dans cette aventure ! Toi qui t'es retrouvée en thèse un peu par hasard, te voilà docteur avant moi ! Bravo pour avoir réussi à me suivre et à me supporter avec mon rythme effréné, et merci mille fois pour ce que tu m'apportes chaque jour.

Table des matières

Table des matières	iii
Table des figures	vii
Liste des tableaux	xiii
Liste des acronymes	xv
Liste des symboles	xvii
Introduction	1
1 La protonthérapie pour le traitement des cancers	5
1.1 Le cancer	5
1.1.1 Rappels de biologie sur le cancer	5
1.1.2 État des lieux épidémiologique	6
1.1.3 Traitement des cancers	6
1.2 La radiothérapie	7
1.2.1 Principe de fonctionnement	7
1.2.2 Utilisation de la radiothérapie externe en clinique	8
1.3 La protonthérapie	10
1.3.1 Interaction des protons dans la matière	10
1.3.2 Dosimétrie en protonthérapie	12
1.3.3 <i>Spread-Out Bragg Peak</i> (SOBP)	13
1.3.4 Techniques de délivrance faisceau	15

iii

1.4	Radiobiologie pour la protonthérapie	17
1.4.1	Lésions sur l'ADN	17
1.4.2	Étude de la survie cellulaire post-irradiation : le modèle linéaire quadratique	18
1.4.3	Efficacité biologique relative	20
1.4.4	L'effet oxygène	21
1.5	Effet des hauts débits de dose : le protocole FLASH	23
1.5.1	Présentation du protocole FLASH et de ses effets	23
1.5.2	Considérations dosimétriques en FLASH	23
1.6	Conclusion	26
2	La plateforme CYRCé	27
2.1	Présentation générale de la plateforme CYRCé	27
2.2	Le cyclotron TR24	28
2.2.1	Principe de fonctionnement	28
2.2.2	Caractéristiques du cyclotron TR24	29
2.2.3	Le <i>kicker</i> RF	31
2.3	PRECy : Plateforme de Radiobiologie Expérimentale auprès de CYRCé . .	33
2.3.1	La ligne de transfert	33
2.3.2	La ligne d'irradiation PRECy	34
2.3.3	Présentation des laboratoires de biologie	35
2.4	Protocole dosimétrique	36
2.4.1	Calcul de la dose	36
2.4.2	Pondération du <i>TEL</i>	36
2.4.3	Déroulement d'une séance d'irradiation	37
2.4.4	Calcul des coefficients de pondérations du SOBP	38
2.5	Instrumentation pour la métrologie sur la ligne	39
2.5.1	Mesure du spectre en énergie du faisceau	39
2.5.2	Contrôle de la fluence	43

2.6	Simulation de la ligne d'irradiation	45
2.6.1	Transport de particules par méthode Monte-Carlo	45
2.6.2	GEANT4 et GATE	46
2.6.3	Description et paramétrage de la simulation	46
2.7	Contrôle de la dose	48
2.7.1	Principe de fonctionnement	48
2.7.2	Caractéristiques des films utilisés sur la plateforme	48
2.7.3	Protocole d'analyse	50
2.7.4	Extraction des profils faisceau	52
3	Validation dosimétrique de la ligne d'irradiation PRECy	53
3.1	Maîtrise du <i>TEL</i>	53
3.1.1	Étalonnage des détecteurs au silicium	53
3.1.2	Mesure de l'énergie d'extraction maximum	58
3.1.3	Mesure de l'énergie d'extraction en fonction de la position de l'éplucheur	59
3.1.4	Mesure des spectres en énergie lors de l'utilisation du dégradeur en énergie	62
3.1.5	Conclusion sur la maîtrise du <i>TEL</i>	62
3.2	Maîtrise de la fluence	64
3.2.1	Mesure du temps de montée et de descente du faisceau	64
3.2.2	Reproductibilité du nombre de protons délivrés	67
3.2.3	Cartes de fluence	68
3.2.4	Conclusion sur la maîtrise de la fluence	69
3.3	Contrôle de la dose avec les films radiochromiques	70
3.3.1	Étalonnage des films	70
3.3.2	Impact de la taille du champ d'irradiation sur la dose déposée	72
3.3.3	Facteur correctif pour la dosimétrie des petits champs	76
3.3.4	Impact du dégradeur en énergie sur la dose déposée	78
3.3.5	Protocole expérimental pour les irradiations à haut <i>TEL_t</i>	79

3.3.6	Reproductibilité de la dose déposée en fonction du débit de dose . . .	81
3.4	Conclusion	83
4	Étude des réponses biologiques <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> à l'irradiation proton	85
4.1	Irradiations <i>in vitro</i>	86
4.1.1	Détermination du protocole expérimental	86
4.1.2	Planification dosimétrique	89
4.1.3	Étude de l'effet du TEL_t sur la survie cellulaire	92
4.1.4	Étude de l'effet du débit de dose sur la survie cellulaire	96
4.2	Irradiations <i>in vivo</i>	98
4.2.1	Présentation du montage expérimental	98
4.2.2	Simulation de la dose déposée	98
4.3	Conclusion	101
5	Caractérisation d'un micro-dosimètre à base de scintillateur inorganique	103
5.1	Présentation du système de détection	103
5.1.1	Tête scintillante	103
5.1.2	Émission, transport et collection de la lumière	104
5.1.3	Modélisation de la réponse du détecteur	105
5.2	Étude de l'effet du volume efficace sur la réponse du détecteur	106
5.2.1	Présentation de l'expérience	106
5.2.2	Caractéristiques des détecteurs utilisés	106
5.2.3	Réponse des détecteurs en fonction du débit de fluence	107
5.2.4	Calcul des temps morts et du rendement lumineux	108
5.2.5	Estimation de l'insertion de la fibre dans le premier détecteur . . .	111
5.2.6	Détermination du débit de dose maximum mesurable	112
5.3	Conclusion et futures expériences	113
	Bibliographie	119

Table des figures

1.1	Schéma de l'angiogenèse et du développement de la tumeur jusqu'à la migration des cellules cancéreuses pour former des métastases (traduction de [25])	6
1.2	Illustration de la réponse d'une tumeur et des tissus sains à la radiothérapie	7
1.3	Dépôt de dose en profondeur dans l'eau pour un faisceau d'électrons de 6 MeV et un faisceau de rayons X obtenu avec des électrons de 6 MeV (reproduction de [33])	8
1.4	Plan de traitement en radiothérapie aux rayons X par modulation d'intensité pour le traitement d'un épépendymome (tumeur du système nerveux central) chez l'enfant [35]	8
1.5	Plan de traitement en protonthérapie par modulation d'intensité (IMPT) pour le traitement d'un épépendymome chez l'enfant [35]	9
1.6	Pouvoir d'arrêt des protons dans l'eau issu de la base de données PSTAR [40]	10
1.7	Pic de Bragg pour des protons de 150 MeV dans l'eau obtenu par simulation Monte-Carlo	11
1.8	(A) Fraction des protons non absorbés et (B) dépôt de dose en profondeur pour un faisceau de protons de 150 MeV dans un fantôme d'eau obtenu par simulation Monte-Carlo avec et sans modélisation des réactions nucléaires (reproduction de [39])	12
1.9	Simulation Monte-Carlo d'un SOBP de 15 plans dans un fantôme d'eau. Le plan distal correspond à des protons de 150 MeV	13
1.10	Illustration de deux méthodes d'optimisation pour la chute distale d'un SOBP réalisé par simulation Monte-Carlo	14
1.11	Illustration des différents dispositifs pour réaliser un SOBP (A) Présentation d'un <i>ridge filter</i> [46] (B) Profil d'une pyramide composant le <i>ridge filter</i> [46] (C) Image d'un dégradeur en énergie (IBA) [47]	14
1.12	Schéma d'un système de délivrance passif d'un traitement en protonthérapie	15
1.13	Schéma d'un système de délivrance actif d'un traitement en protonthérapie (reproduction de [50])	15

1.14	Illustration des effets directs et indirects de l'irradiation sur l'ADN	17
1.15	Illustration de l'effet du <i>TEL</i> sur les dégâts infligés à l'ADN (traduction de [52])	18
1.16	Présentation des différents paramètres utilisés dans le MLQ ainsi que deux exemples de courbes de survies : la courbe en rouge correspond à une irradiation de faible <i>TEL</i> , la courbe en bleu une irradiation à haut <i>TEL</i> (reproduction de [56])	19
1.17	Courbes de survie pour une irradiation avec des rayons X (courbe pleine) et des protons (courbe en tiret). Le calcul de l' <i>EBR</i> pour un taux de survie 90 % et 1% est également présenté (traduction de [58])	20
1.18	Évolution de l' <i>EBR</i> à 10 % de survie en fonction du <i>TEL</i> pour différents types de particules. Les valeurs représentées sont issues de la base de données PIDE (Particle Radiation Data Ensemble) [60] (traduction de [59])	21
1.19	Valeurs expérimentales du <i>FSO</i> à 10 % de survie en fonction du <i>TEL</i> issues de la littérature. Les cercles représentent les expériences <i>in vivo</i> et les points les expériences <i>in vitro</i> . Chaque couleur correspond à une lignée cellulaire différente : rouge : V79 ; bleu : T1 ; vert = R1 ; cyan = HSG ; noir = autres lignées (traduction de [64])	22
1.20	Illustration de l'effet protecteur du FLASH <i>in vivo</i> (A) [66] et de son effet sur la fenêtre thérapeutique (B)	23
1.21	Représentation schématique de la structure temporelle d'un faisceau (adaptée de [72])	24
1.22	Diagramme représentant la corrélation entre le débit de dose intra-impulsion et le temps d'irradiation nécessaire pour délivrer une dose de 10 Gy (directement relié au débit de dose moyen) pour un ensemble d'études issues de la littérature (traduction de [72])	25
2.1	Illustration de (A) Lignes d'irradiation, (B) Cellules blindées pour la production de molécules radiomarquées, (C) μ TEP/ μ TDMX du plateau d'imagerie, (D) Portoirs ventilés	27
2.2	Principe de fonctionnement d'un cyclotron (issue de [80])	28
2.3	Image du cyclotron TR24 de la plateforme CYRCé [82]	29
2.4	Schéma des orbites d'extraction pour différentes positions de l'éplucheur pour un cyclotron IBA de type cyclone 30 (traduction de [84])	30
2.5	Photographie du <i>kicker</i> fournie par le personnel de la plateforme CYRCé	30
2.6	Calcul de la déviation du faisceau dans le <i>kicker</i> pour une tension appliquée de 8 kV (traduction de [86])	31

2.7	Effet du déphasage entre le <i>kicker</i> et le cyclotron au niveau d'un gap accélérateur. Les régions vertes pour les tensions positives représentent l'acceptance de phase du cyclotron et les régions rouges le temps où le faisceau est dévié par le <i>kicker</i> (traduction de [86])	32
2.8	Plan en 3D des lignes d'irradiation dans la casemate et l'aire de recherche (traduite de [82])	33
2.9	Plan en 3D du <i>shutter</i> fourni par le service technique mécanique de l'IPHC	33
2.10	Schéma de principe de la ligne d'irradiation PRECy	34
2.11	(A) Photographie du système de conformation (B) Schéma du système de conformation "complet" (C) Schéma du système de conformation "compact"	34
2.12	Photographies des laboratoires de biologie	35
2.13	Schéma d'un détecteur au silicium à barrière de surface	39
2.14	Schéma du montage des quatre détecteurs utilisés	40
2.15	Photographie de la chambre à réaction utilisée lors des expériences	41
2.16	Histogramme de la charge mesurée durant une acquisition	43
2.17	Image du capteur MIMOSIS-1 avec ses dimensions et les principales caractéristiques des différentes matrices qui le composent [93]	44
2.18	Comparatif entre un pic de Bragg dans l'eau pour des protons de 25 MeV obtenu avec GATE (vert) et le même pic obtenu par méthode analytique (bleu). La courbe rouge représente l'écart relatif entre les deux courbes	47
2.19	Réaction chimique réalisée dans la partie active d'un film Gafchromic EBT3 [107]	48
2.20	Structure des films radiochromiques utilisés dans ces travaux. Les couleurs mettent en évidence la différence d'épaisseur et de composition de la partie active entre les différents modèles	49
2.21	Évolution de l'erreur relative entre la dose théorique et la dose mesurée sur des films Gafchromic EBT3 pour les deux protocoles présentés	51
2.22	Illustration de la position des profils pour une carte de fluence obtenue avec le capteur CMOS	52
3.1	Courbe d'étalonnage pour le troisième détecteur pour une énergie théorique d'extraction de (A) 24,50 MeV et (B) 25,50 MeV. Les points bleus représentent les mesures réalisées avec la source α (énergie mesurée), les points oranges celles réalisées avec le faisceau de protons (énergie simulée) et la courbe en pointillé noir la fonction d'étalonnage obtenue	55
3.2	Coefficient de détermination R^2 pour l'étalonnage de chacun des détecteurs en fonction de l'énergie théorique d'extraction (mesures sous vide)	56

3.3	Courbes d'étalonnage des quatre détecteurs obtenues après la procédure d'auto-étalonnage (mesures sous vide). Les points bleus représentent les mesures réalisées avec la source α (énergie mesurée), les points oranges et verts celles réalisées avec le faisceau de protons (énergie simulée) et la courbe en pointillé noir la fonction d'étalonnage obtenue	57
3.4	Spectre en énergie mesuré sous vide pour l'énergie d'extraction maximum .	58
3.5	Énergie mesurée à l'extraction en fonction de l'énergie théorique d'extraction. Les barres d'erreur sur chaque point correspondent à largeur du spectre σ_{beam} ($\pm 1\sigma$). Pour la première série, elles sont confondues dans l'épaisseur des points	59
3.6	Spectre en énergie du faisceau pour une extraction théorique à 17 MeV . .	60
3.7	Spectre en énergie du faisceau pour une extraction théorique à 18.5 MeV .	61
3.8	Énergie du faisceau et largeur du spectre en fonction l'épaisseur d'aluminium traversée par le faisceau. Les points bleus correspondent aux mesures expérimentales et les points rouges aux résultats issus de la simulation de la ligne d'irradiation	62
3.9	(A) Histogramme obtenu pour une irradiation de 4 secondes réalisée au <i>shutter</i> pour des <i>bins</i> en temps de 100 μs (B) Zoom sur la montée du faisceau	65
3.10	Zoom sur la montée du faisceau pour une irradiation de 100 ms pour des <i>bins</i> en temps de 1 μs	65
3.11	(A) Somme des 550 irradiations de 100 ms réalisées au <i>kicker</i> pour des <i>bins</i> en temps de 1 μs . (B) Zoom sur la montée du faisceau	66
3.12	Nombre de protons mesurés pour des irradiations de (A) 1 Gy et (B) 4 Gy	67
3.13	Profils de fluence obtenus pour différentes tailles de collimateur. Les courbes bleues correspondent aux données expérimentales et les courbes rouges celles obtenues par simulation. Les lignes noires en pointillés représentent l'ouverture du collimateur	68
3.14	Étalonnage en dose d'un film Gafchromic EBT3 de 0 à 10 Gy pour un faisceau obtenu avec le diffuseur de 100 μm et un champ d'irradiation de 10 mm de diamètre	70
3.15	Reproductibilité de l'étalonnage pour un film Gafchromic EBT3 de 0 à 10 Gy pour un faisceau obtenu avec le diffuseur de 411 μm pour un champ de 24 mm de diamètre.	71
3.16	Profils de dose obtenus pour différentes tailles de champ d'irradiation. Les profils bleus correspondent aux données expérimentales et les profils rouges à ceux obtenus par simulation. Les lignes noires en pointillés représentent l'ouverture du collimateur	72
3.17	Contribution de la fluence et du TEL_t à la dose pour les profils présentés figure 3.16. Chaque quantité a été normalisée par sa moyenne dans la région du plateau	73

3.18	Simulation de la dose déposée par les protons diffusés par le collimateur lors de l'irradiation d'un film Gafchromic pour les quatre tailles de collimateurs utilisés figure 3.15. Seule la contribution positive à la dose est représentée .	74
3.19	Valeur du facteur de champ C pour différents champs d'irradiation	76
3.20	Dose moyenne mesurée en fonction de la surface du champ d'irradiation . .	77
3.21	Profils de dose obtenus pour différentes positions de dégradeur. Les courbes bleues correspondent aux données expérimentales et les courbes rouges à celles obtenues par simulation. Les lignes noires en pointillés représentent l'ouverture du collimateur	78
3.22	Représentation schématique des effets de diffusion dans le dégradeur en énergie	79
3.23	Profils de dose simulés pour les deux configurations de dégradeur	80
3.24	Profil de dose mesuré avec un film EBT3 pour un diffuseur épais et son équivalent obtenu avec la simulation de la ligne d'irradiation	80
3.25	Réponse en fonction du débit de dose pour les trois types de films utilisés sur la plateforme	81
4.1	Photo du montage expérimental utilisé lors des irradiations <i>in vitro</i> . Le faisceau se propage de la droite vers la gauche.	86
4.2	Exemple de test clonogénique pour les cellules V79-4, sept jours post-irradiation	87
4.3	Schéma représentant la séquence d'irradiation FLASH	91
4.4	Courbes de survie pour les cellules V79-4 irradiées à différents TEL_t	92
4.5	Comparatif entre la courbe de survie obtenue pour un TEL_t de $(20,70 \pm 2,83)$ keV/ μm et deux courbes issues de la littérature	93
4.6	Comparatif entre la courbe de survie obtenue pour un TEL_t de $(20,70 \pm 2,83)$ keV/ μm et deux courbes issues de la littérature avant et après calcul de dose avec le TEL_t recalculé	94
4.7	Courbes de survie en fonction du débit de dose pour les cellules V79-4 (gauche) et HeLa (droite) Réponse au test statistique \rightarrow ns : non significatif; * : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$	96
4.8	Montage expérimental pour les irradiations <i>in vivo</i> . Photographie fournie par le personnel de la plateforme CYRCé	98
4.9	Coupe coronale de la tête d'une souris irradiée obtenue par imagerie TDM X et l'histogramme des valeurs UH contenues dans le champ de vue.	99
4.10	Simulation de la dose délivrée lors de l'irradiation du cerveau d'une souris .	100

TABLE DES FIGURES

5.1	(A) Image d'une tête scintillante au microscope électronique à balayage (B) Représentation schématique de la tête scintillante (C) Représentation schématique du volume efficace	104
5.2	Spectre d'émission du scintillateur	104
5.3	Flux de photons mesurés en fonction du débit de fluence pour les cinq détecteurs	107
5.4	Coefficient de détermination R^2 en fonction de τ_s et τ_c	108
5.5	Flux de photons mesuré en fonction du flux d'énergie incident pour les détecteurs 2 à 5. Les symboles représentent les données expérimentales et les courbes les ajustements de notre modèle basé sur l'équation (5.4) avec le rendement lumineux libre de toute contrainte	109
5.6	Flux de photons mesuré en fonction du flux d'énergie incident pour les détecteurs 2 à 5. Les symboles représentent les données expérimentales et les courbes les ajustements du modèle basé sur l'équation (5.4) avec un rendement lumineux fixe	110
5.7	Flux de photons mesuré en fonction du flux d'énergie incident pour les détecteurs 1 à 5. Les symboles représentent les données expérimentales et les courbes les ajustements du modèle basé sur l'équation (5.4) avec un rendement lumineux fixe	111
5.8	(A) Image au microscope électronique du détecteur utilisé pour la mesure du Pic de Bragg dans l'eau. (B) Résultats préliminaires de la mesure . . .	113

Liste des tableaux

2.1	Paramètres physiques de la simulation GATE de la ligne d'irradiation . . .	47
2.2	Caractéristiques principales des films radiochromiques utilisés dans ces travaux	49
2.3	Composition des films radiochromiques utilisés dans ces travaux	49
3.1	Résultats des mesures en source α . $\text{Signal}_{depl.}$ et $\text{Signal}_{junc.}$ représentent l'amplitude du signal mesuré lorsque la source est placée respectivement du côté jonction et du côté zone de déplétion du détecteur	54
3.2	Résolution en énergie des détecteurs utilisés (mesures sous vide)	55
3.3	Erreur associée à l'étalonnage pour les quatre détecteurs (mesures sous vide)	57
3.4	Écarts en énergie mesurés entre les deux composantes du faisceau à l'extraction	60
3.5	Calcul du TEL_t à l'extraction dans l'eau pour avec et sans propagation des erreurs sur la mesure du spectre en énergie	63
3.6	Erreur liée à l'étalonnage en fonction du modèle de film utilisé	71
3.7	Stabilité de la dose mesurée sur les films Orthochromic en fonction du débit de dose. Le temps d'irradiation spécifié est approximatif car il dépend de l'intensité précise du faisceau mesurée avant l'irradiation	82
4.1	Caractéristiques du fond des plaques de culture	89
4.2	Valeurs d'énergie du faisceau extrait et de TEL_t calculées pour les différentes configurations de la ligne utilisées au cours de l'étude	90
4.3	Paramètres α et β du MLQ en fonction du TEL_t	92
4.4	Comparaison entre les valeurs de TEL spécifiées par l'article et le TEL_t intégré sur $10 \mu\text{m}$	94
4.5	Proposition de configuration de la ligne d'irradiation pour une seconde étude comparative avec les données de Goodhead <i>et al.</i>	95

LISTE DES TABLEAUX

4.6	Paramètres α et β du MLQ en fonction du débit de dose pour les deux lignées cellulaire utilisées	96
4.7	Valeurs du DMF pour les cellules V79-4 et HeLa à 10 % et 1 % de survie	97
4.8	Séparation des UH contenues dans le champ de vue entre différents matériaux	99
5.1	Caractéristiques des détecteurs utilisés	107
5.2	Valeurs de rendement lumineux obtenus pour les détecteurs 2 à 5	108
5.3	Paramètres calculés pour le premier détecteur	111
5.4	Débit de dose maximum mesurable par nos détecteurs pour des faisceaux de protons de 25 MeV et 230 MeV	112

Liste des acronymes

ACSI	Advanced Cyclotron Systems Inc.
ADN	Acide Désoxyribonucléique
CiNaM	Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille
CMOS	Complementary Metal-Oxide-Semiconductor
CSDA	Continuous Slowing Down Approximation
C4PI	Centre de Compétence pour les Capteurs CMOS à Pixels Intégrés
CYRCé	Cyclotron pour la Recherche et l'Enseignement
D-MEM	Milieu de Eagle modifié par Dulbecco
DMF	Dose Modifying Factor
EBR	Efficacité Biologique Relative
EDTA	Acide Éthylène-Diamine-Tétra-Acétique
FRI	Fréquence de Répétition des Impulsions
GATE	GEANT4 Application for Tomographic Emission
GEANT4	Geometry And Tracking 4
IMPT	Protonthérapie par Modulation d'Intensité
IMRT	Radiothérapie par Modulation d'Intensité
INCa	Institut National du Cancer
IPHC	Institut Pluridisciplinaire Hurbert Curien
MEM	Milieu Essentiel Minimum
MLQ	Modèle Linéaire Quadratique
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
FSO	Facteur de sensibilisation par l'Oxygène
PBS	Pencil Beam Scanning
PIDE	Particle Radiation Data Ensemble
PMMA	Polyméthacrylate de méthyle
PRECy	Plateforme de Radiobiologie Expérimentale auprès de CYRCé
RF	RadioFréquence
RI	Rayonnements Ionisants
ROS	Dérivé Réactif de l'Oxygène
SOBP	Spread-Out Bragg Peak
TAF	Telescope Analysis Framework
TCP	Tumor Control Probability
TEL	Transfert d'Énergie Linéique
TDM X	Tomodensitométrie X
TEP	Tomographie par Émission de Positons
UH	Unité Hounsfield
ZND	Zone non-déplétée

Liste des symboles

A	Nombre de masse de la cible
A, p	Paramètres de la loi de Bragg-Kleeman
a, b, c	Dimensions du scintillateur (Ch. 5)
a, b, c	Paramètres de la fonction d'étalonnage des films radiochromiques(Ch. 2/3)
C	Facteur de champ
C_f	Ratio entre la largeur du plateau et le diamètre du champ d'irradiation
C_p	Ratio entre le nombre de protons dans le plateau et le nombre de proton total
Cx	Quantification de l'amplitude mesurée
c	Vitesse de la lumière dans le vide
\dot{D}	Débit de dose
D	Dose déposée
DMF	Dose Modifying Factor
dE/dx	Pouvoir d'arrêt
EBR	Efficacité Biologique Relative
E	Énergie du proton
E_{beam}	Énergie du faisceau
E_α	Énergie de l'émetteur α
$\overline{E_d}$	Énergie moyenne absorbée par unité de longueur
E_0	Piédestal du codeur numérique
e	Charge élémentaire
FSO	Facteur de sensibilisation par l'Oxygène
G	Gain des détecteurs au silicium
h	Longueur d'insertion de la fibre
I_{beam}	Intensité du faisceau
$\langle I \rangle$	Potentiel d'excitation moyen
m_e	Masse de l'électron
m_p	Masse du proton
N_p	Nombre de protons délivrés
N_A	Nombre d'Avogadro
N_{cells}	Nombre de cellules comptées
$netOD$	Différence optique nette
OD	Densité optique
R^2	Coefficient de détermination
R_E	Résolution en énergie
R	Parcours des protons dans la matière
S_{irr}	Surface d'irradiation
S_{det}	Projection du volume efficace du détecteur

S	Survie cellulaire
S_0	Survie cellulaire dans le puits témoin
TEL	Transfert d'énergie linéique
TEL_d	Transfert d'énergie linéique pondéré par la dose
TEL_t	Transfert d'énergie linéique pondéré par la fluence
TEL_Δ	Transfert d'énergie linéique restreint
TEL_∞	Transfert d'énergie linéique non-restreint
t_{irr}	Temps d'irradiation
t_{up}, t_{down}	Temps de montée/descente du faisceau
v	Vitesse du projectile
w	Coefficient de pondération du SOBP
Y	Rendement lumineux
Z	Numéro atomique de la cible
ZND	Zone non-déplétée
z	Numéro atomique du projectile
α, β	Paramètres du modèle linéaire quadratique
Δ_E	Énergie déposée dans le milieu
ΔOD	Différence optique
δ_{et}	Erreur due à l'étalonnage sur la valeur du TEL_t
δ_{simu}	Erreur due à la simulation sur la valeur du TEL_t
ε_{fibre}	Efficacité de transmission de la fibre
ε_{geom}	Efficacité géométrique
ε_{quant}	Efficacité quantique de collection
ε_0	Permittivité diélectrique du vide
ϵ_E	Erreur relative sur l'énergie mesurée
ϵ_f	Erreur sur l'étalonnage des films radiochromiques
ϵ_{fit}	Erreur sur l'algorithme d'ajustement
ϵ_{Si}	Erreur sur l'étalonnage des détecteurs au silicium
$\epsilon_{t_{irr}}$	Erreur sur le temps d'irradiation
ϵ_σ	Erreur relative sur la dispersion en énergie mesurée
θ_c	Angle d'acceptance de la fibre
λ	Libre parcours moyen (Ch. 2) / Longueur d'onde (Ch. 5)
μ_{up}, σ_{up}	Paramètres de la fonction <i>erf</i> ajustée sur la montée du faisceau
$\mu_{down}, \sigma_{down}$	Paramètres de la fonction <i>erf</i> ajustée sur la descente du faisceau
ρ	Densité
σ_{beam}	Largeur du spectre en énergie
τ_c	Temps mort associé au compteur de photons
τ_s	Temps mort associé au scintillateur
ϕ	Fluence
ϕ_E	Flux d'énergie
ϕ_γ	Flux de photons
φ	Débit de fluence

Introduction

Le cancer est une pathologie caractérisée par une dérégulation de la duplication des cellules, ce qui mène à la formation d'une tumeur. Déjà observé dans des ossements vieux de plus de 3000 ans [1], le cancer est aujourd'hui l'une des premières causes de mortalité dans le monde.

Selon un rapport du centre international de recherche sur le cancer publié en 2024, près de 20 millions de nouveaux cas et 9,7 millions de décès dus au cancer ont été recensés en 2022 [2]. Ce rapport prédit également qu'un homme sur cinq et une femme sur six développeront un cancer au cours de leur vie.

Les différents traitements du cancer peuvent être rassemblés en quatre grandes catégories :

- **La chirurgie** : La tumeur et les tissus avoisinants sont partiellement ou totalement réséqués pour éviter une potentielle dissémination des cellules cancéreuses [3]. Cependant, la localisation de certaines tumeurs rend la chirurgie complexe, voire impossible.
- **La chimiothérapie** : Des substances chimiques sont administrées pour bloquer le fonctionnement des cellules cancéreuses [4]. Ces médicaments bloquent souvent la mitose (mécanisme de division cellulaire), mais de manière non spécifique, ce qui affecte également les cellules saines.
- **L'immunothérapie** : L'administration d'agents biologiques stimule le système immunitaire et ainsi lui permet de lutter contre la tumeur [5]. Actuellement, ces traitements sont disponibles uniquement pour certains types de cancers.
- **La radiothérapie** : L'exposition à des rayonnements ionisants détruit la tumeur en créant des lésions létales dans les cellules cancéreuses [6]. Ce traitement local permet de cibler avec précision la tumeur, mais inflige des dégâts aux tissus sains environnants.

Ces différents traitements peuvent être utilisés seuls ou de manière concomitante, afin de maximiser l'efficacité de la stratégie thérapeutique. Selon l'Institut National du Cancer (INCa), près de 56 % des patients atteints d'un cancer en France en 2023 ont été traités par radiothérapie [7].

Le principal défi de la radiothérapie revient à trouver un équilibre entre le contrôle tumoral (destruction de la tumeur) et les dégâts infligés aux tissus sains : il s'agit de la fenêtre thérapeutique.

Entre le premier patient traité par radiothérapie en 1896 par le médecin français Victor Despeignes [8] et les traitements prodigués de nos jours, d'énormes progrès ont été réalisés pour élargir cette fenêtre thérapeutique. Aujourd'hui encore, de nombreux travaux se focalisent sur de nouvelles techniques d'irradiation pour minimiser les dommages aux tissus sains et/ou maximiser le contrôle tumoral.

Parmi ces nouvelles techniques, il existe notamment la protonthérapie, qui utilise un faisceau de protons pour irradier la tumeur plutôt qu'un faisceau de rayons X, communément utilisé en clinique. Cette technique profite du dépôt de dose très concentré des protons à la fin de leur parcours, le pic de Bragg, pour améliorer la conformation au volume à irradier. De plus, les protons présentent une efficacité biologique légèrement supérieure à celle des rayons X [9].

Cette technique s'est développée tout au long du XX^e siècle, notamment au Japon [10], mais reste peu répandue en France avec seulement trois centres de traitement. Les principaux obstacles à son développement sont le manque de preuves cliniques robustes démontrant une efficacité accrue de la protonthérapie par rapport à un traitement conventionnel, mais aussi le prix très élevé des équipements [11, 12]. Des travaux sont donc nécessaires pour mieux comprendre la réponse de l'organisme à une irradiation proton et travailler au développement d'équipements moins onéreux.

Une autre thématique de recherche s'est plus récemment développée autour des irradiations à haut débit de dose, appelées irradiations FLASH. En utilisant un débit de dose supérieur à 40 Gy/s, il est possible d'obtenir un contrôle tumoral équivalent à celui obtenu avec un traitement conventionnel, tout en minimisant les dégâts infligés aux tissus sains [13].

Cet effet différentiel apporté par le protocole FLASH présente un grand potentiel pour perfectionner les traitements par radiothérapie. Cependant, les mécanismes biologiques du FLASH ne sont pas entièrement connus, empêchant son utilisation de manière sécurisée en clinique [14].

De plus, les accélérateurs linéaires utilisés en clinique n'ont pas la capacité de produire et maîtriser des faisceaux suffisamment intenses pour atteindre le débit de dose requis [15]. En revanche, les accélérateurs utilisés en protonthérapie sont capables de produire de tels faisceaux [16].

Pour ces deux thématiques, les plateformes précliniques jouent un rôle central. Ces dispositifs d'irradiation utilisent des faisceaux de plus faible énergie que ceux utilisés en clinique. Ces installations sont cependant entièrement dédiées à la recherche.

Dans cette optique, la plateforme CYRCé (CYclotron pour la ReCherche et l'Enseignement) à l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien de Strasbourg (IPHC) dispose depuis 2020 d'une ligne d'irradiation et d'un laboratoire de biologie, regroupés sous l'appellation PRECy (Plateforme de Radiobiologie Expérimentale auprès de CYRCé).

Cette plateforme doit passer par une première phase de validation pour garantir la dose délivrée aux échantillons ainsi que les protocoles mis en place pour l'étude de la réponse biologique à l'irradiation.

L'objectif de cette thèse est donc de quantifier précisément les effets biologiques d'une irradiation proton en fonction du transfert d'énergie linéique (TEL) et du débit de dose. Dans cet objectif, la maîtrise de la dose déposée est primordiale pour observer les effets de ces paramètres physiques du rayonnement.

Le premier chapitre définit la protonthérapie pour le traitement des cancers. En présentant cette modalité à la fois d'un point de vue physique et biologique, ce chapitre illustre les capacités de cette modalité, ses avantages et les défis qui subsistent afin de comprendre la nécessité du développement d'une plateforme préclinique d'irradiation proton capable de réaliser des irradiations FLASH.

Le deuxième chapitre introduit la plateforme PRECy, ses équipements et les protocoles d'irradiation associés. L'ensemble des instruments utilisés pour sa validation dosimétrique et la simulation Monte-Carlo de la ligne d'irradiation sont également présentés.

Le troisième chapitre présente l'ensemble des mesures effectuées dans ce cadre. Chaque paramètre jouant un rôle dans l'irradiation est caractérisé de manière indépendante pour connaître leur contribution à la dose et à l'erreur sur cette dernière. La dose est également mesurée à l'aide de films radiochromiques en faisant varier différents paramètres comme la taille du champ d'irradiation ou le débit de dose pour valider notre maîtrise de cet équipement.

Ces mesures sont comparées aux résultats obtenus via la simulation de la ligne d'irradiation. Une fois cette simulation validée, elle sera un outil précieux pour la planification et les développements nécessaires à mes expériences.

Le quatrième chapitre décrit le protocole et les premiers résultats issus d'irradiations *in vitro* dans le cadre d'un processus de validation de la plateforme dans son ensemble, à savoir la ligne d'irradiation et le laboratoire de biologie. De plus, une première expérience *in vivo* y est également décrite pour présenter notre capacité à mener ce genre d'expérience.

Le dernier chapitre porte sur le développement et la caractérisation d'un micro-dosimètre à base de scintillateur inorganique adapté aux plateformes précliniques. L'étude présentée dans ce chapitre se concentre sur l'effet du volume scintillant sur la réponse du détecteur et permet d'affiner le cahier des charges pour ce détecteur, particulièrement pour la réalisation d'irradiations en conditions FLASH.

Enfin, une conclusion revient sur notre capacité à délivrer la dose prescrite de manière précise et reproductible ainsi que les effets biologiques observés. Les limites soulevées par ces travaux et les solutions possibles pour les surpasser sont également présentées.

Chapitre 1

La protonthérapie pour le traitement des cancers

1.1 Le cancer

1.1.1 Rappels de biologie sur le cancer

Le cancer est une pathologie caractérisée par la mutation de cellules entraînant leur prolifération incontrôlée. Ces cellules anormales forment alors une masse appelée tumeur [17]. L'ensemble des phénomènes menant à la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse s'appelle l'oncogenèse.

L'initiation de l'oncogenèse passe d'abord par une altération irréversible de la molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN). Cette altération ou mutation initiatrice peut être présente à l'origine dans la cellule [18] ou se former à la suite d'une agression par un agent physique (rayonnements ionisants) [19], chimique (amiante, hydrocarbure) [20] ou viral (Papillomavirus humain) [21].

Cette mutation isolée favorise sa prolifération et sa survie au sein de l'organisme, accumulant ainsi les mutations en cascade jusqu'à atteindre un stade où la cellule obtenue est suffisamment dérégulée pour devenir cancéreuse.

À partir de ce moment, cette cellule se duplique hors du contrôle de l'organisme [22–24] pour former une lésion cancéreuse. Dans un premier temps locale, cette lésion croît et progresse dans le tissu touché, notamment par sa capacité à stimuler le développement de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse), présentée figure 1.1.

Les cellules cancéreuses peuvent migrer dans l'organisme à l'aide de ces néo-vaisseaux et du système lymphatique pour former une nouvelle tumeur, appelée métastase. En se développant sur d'autres organes, ces métastases altèrent progressivement leur bon fonctionnement et entraînent des défaillances pouvant conduire au décès du patient.

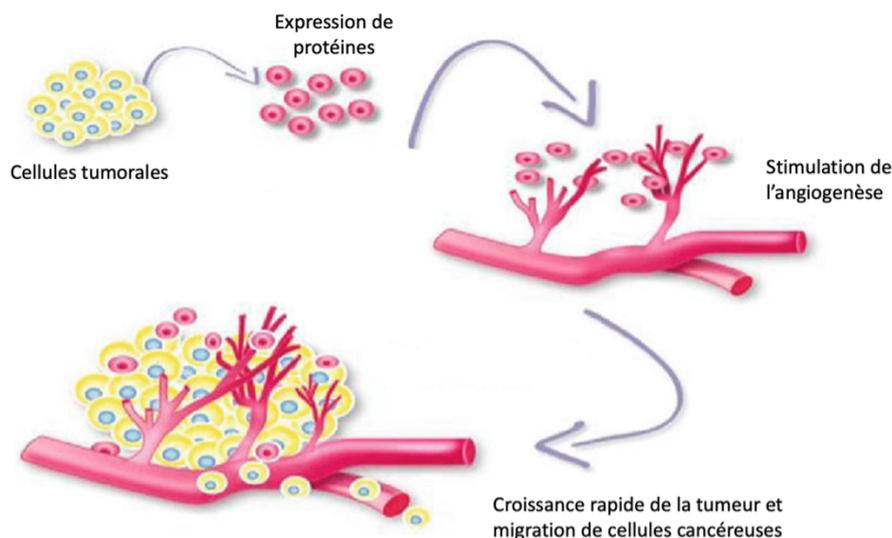


FIGURE 1.1 – Schéma de l'angiogenèse et du développement de la tumeur jusqu'à la migration des cellules cancéreuses pour former des métastases (traduction de [25])

1.1.2 État des lieux épidémiologique

À l'échelle mondiale, le centre international de recherche sur le cancer produit un rapport sur la morbidité et la mortalité liée au cancer, dont les derniers résultats ont été publiés en 2024 [2]. En 2022, 20 millions de nouveaux cas et 9,7 millions de décès dus au cancer ont été recensés.

En France, une étude similaire menée chaque année par l'INCa [26] montre une augmentation du nombre de nouveaux cas de cancer chaque année. Si cette augmentation est attribuée au vieillissement de la population ainsi qu'au perfectionnement des techniques de diagnostic, ces données mettent également en lumière des comportements à risque tels que la sédentarité, le tabagisme ou l'obésité.

Ces études permettent d'évaluer l'effet des politiques de prévention et de dépistage, ainsi que des progrès de la recherche à travers le taux de rémission (survie sans signe de rechute cinq ans après le traitement), qui progresse pour la plupart des cancers.

Le cancer constitue donc un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Le vieillissement de la population et l'amélioration des dépistages entraînent une augmentation du taux d'incidence, mais les progrès de la prise en charge améliorent la rémission.

1.1.3 Traitement des cancers

Un cancer peut revêtir des formes très diverses selon l'organe touché et le type de cellules dont il est originaire. Le traitement utilisé dépendra donc de ces spécificités ainsi que de l'avancée de la maladie, telle que la présence ou non de métastases. Quatre modalités principales sont utilisées pour le traitement des cancers : la chirurgie [3], la chimiothérapie [4], l'immunothérapie [5] et la radiothérapie [6]. Ces modalités possèdent des indications variées et leur utilisation est souvent concomitante afin de maximiser leur effet curatif du traitement.

1.2 La radiothérapie

1.2.1 Principe de fonctionnement

La radiothérapie utilise l'effet des rayonnements ionisants (RI) pour créer des dommages sur l'ADN des cellules, et ainsi les détruire. Ces dégâts ont lieu aussi bien dans les cellules tumorales que dans les cellules saines. La radiothérapie entraîne donc la mort des cellules de manière non-spécifique. Cela expose les patients traités à des complications potentielles, telles qu'une nécrose ou un cancer radio-induit [27, 28].

La quantité d'énergie dE déposée par les RI par unité de masse dm (ou unité de volume dV de densité ρ) est appelée dose. Elle est exprimée en Gray ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$) :

$$D = \frac{dE}{dm} = \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dV} \quad (1.1)$$

L'effet biologique d'une irradiation dépend notamment du type de cellule irradiée. Les cellules cancéreuses, en raison de leur rythme de duplication très soutenu, passent beaucoup plus de temps en mitose que les cellules saines. Or, pendant cette phase de duplication, la radiosensibilité de la cellule est maximale [29]. Les cellules cancéreuses sont donc plus sensibles que les cellules saines à une irradiation.

L'objectif de la radiothérapie est donc de délivrer une dose permettant de maximiser les dégâts sur la tumeur (*Tumor Control Probability* ou TCP) tout en minimisant ceux infligés aux tissus sains (*Normal Tissue Complication Probability* ou NTCP). Cette dose optimale est représentée par la fenêtre thérapeutique, figure 1.2.

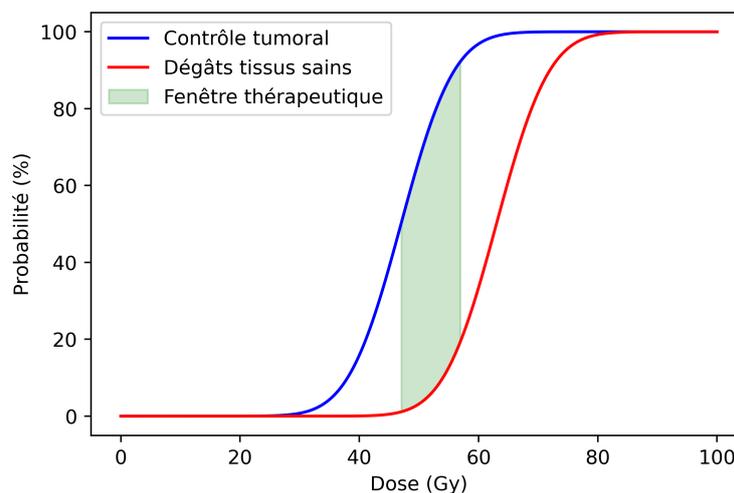


FIGURE 1.2 – Illustration de la réponse d'une tumeur et des tissus sains à la radiothérapie

Cette irradiation peut être délivrée de différentes manières. Il est possible d'injecter un émetteur radioactif couplé à un vecteur biologique pour cibler directement la tumeur, on parle alors de Radiothérapie Interne Vectorisée [30, 31]. Il est également possible d'implanter des sources scellées au niveau de la tumeur lors d'un traitement par curiethérapie [32]. La majorité des cas consiste en une radiothérapie externe, c'est-à-dire que la source de rayonnement est située à l'extérieur du patient [6].

1.2.2 Utilisation de la radiothérapie externe en clinique

Dans un contexte clinique, le traitement des cancers par radiothérapie externe conventionnelle utilise des accélérateurs linéaires d'électrons pour produire des rayons X de plusieurs mégaelectronvolts [33]. Ces rayons X sont utilisés pour traiter les tumeurs situées en profondeur dans le corps. Pour les tumeurs superficielles, le faisceau d'électrons accélérés, qui présente un parcours beaucoup plus faible dans la matière, est directement utilisé tel qu'illustré figure 1.3.

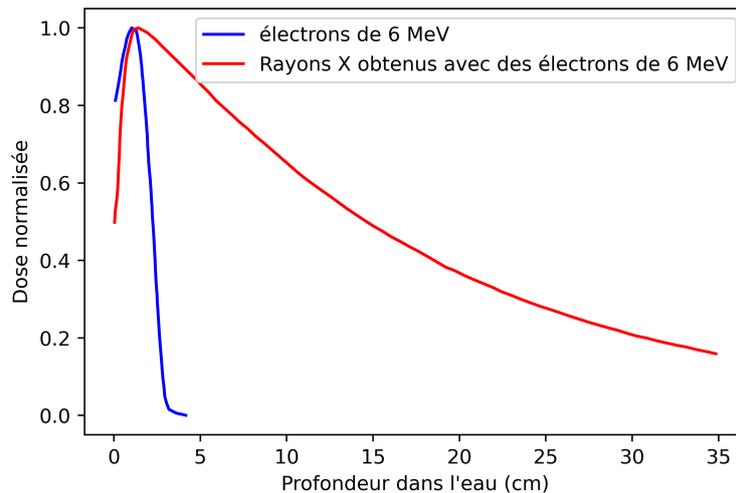


FIGURE 1.3 – Dépôt de dose en profondeur dans l'eau pour un faisceau d'électrons de 6 MeV et un faisceau de rayons X obtenu avec des électrons de 6 MeV (reproduction de [33])

Les machines de radiothérapie emploient aujourd'hui de multiples incidences de faisceau, et des techniques de modulation d'intensité (IMRT) [34] utilisant un collimateur multi-lames dont la forme change au cours de la séance pour améliorer la conformation du dépôt de dose au volume cible. Un exemple de dose déposée lors d'un traitement avec ces techniques avancées est présenté figure 1.4.

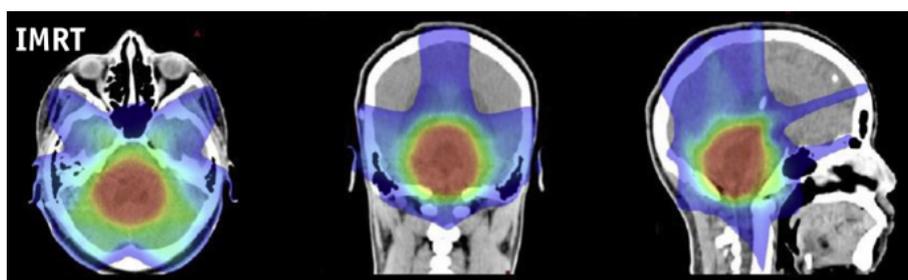


FIGURE 1.4 – Plan de traitement en radiothérapie aux rayons X par modulation d'intensité pour le traitement d'un épépendymome (tumeur du système nerveux central) chez l'enfant [35]

Dans cette quête permanente de l'optimisation des traitements en radiothérapie, de nombreuses pistes sont explorées et l'une d'elles est la protonthérapie. Cette technique consiste en l'utilisation d'un faisceau de protons pour irradier la tumeur et profiter de sa balistique nettement plus avantageuse que celle des rayons X.

1.2. LA RADIOTHÉRAPIE

Les protons déposent la majorité de leur énergie à la fin de leur parcours dans la matière, formant une structure appelée le pic de Bragg, et aucune dose n'est déposée au-delà. La figure 1.5 présente la dose déposée pour un traitement par protonthérapie pour le même patient que celui de la figure 1.4.

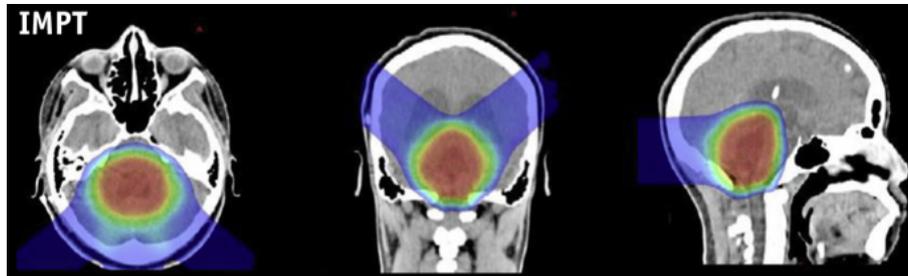


FIGURE 1.5 – Plan de traitement en protonthérapie par modulation d'intensité (IMPT) pour le traitement d'un épendymome chez l'enfant [35]

Nous constatons que la protonthérapie permet une diminution de la dose déposée dans les tissus voisins du volume à traiter. Cette meilleure conformation de la dose rend la protonthérapie particulièrement indiquée pour les tumeurs situées à proximité d'organes à risque [36, 37], ainsi que les cancers pédiatriques.

Dans ce cas de figure, la diminution de la dose déposée dans les tissus sains en protonthérapie par rapport à une radiothérapie conventionnelle permet de limiter les effets secondaires à court et long terme du traitement, tels que la probabilité d'apparition d'un cancer radio-induit ou de problèmes au cours de la croissance du patient [35, 38].

1.3 La protonthérapie

1.3.1 Interaction des protons dans la matière

Les protons, particules chargées positives, sont sensibles à l'interaction électromagnétique. Nous considérons ici que les protons interagissent de manière continue avec la matière qu'ils traversent (*Continuous Slowing Down Approximation* ou CSDA). Pour les faisceaux utilisés en protonthérapie (énergie inférieure à 300 MeV), les protons présentent trois modes d'interactions principaux [39] :

- **Diffusion inélastique sur le cortège électronique :** Le proton incident interagit avec un électron et lui transfère de l'énergie, amenant à l'excitation ou l'ionisation de l'atome. Cet électron émis, nommé électron δ , peut à son tour réaliser d'autres excitations/ionisations. L'énergie perdue lors de cette interaction est assez faible, mais sa section efficace, très importante, fait d'elle la principale cause de ralentissement du faisceau dans la matière.
- **Diffusion élastique sur le noyau :** Le proton incident passe à proximité d'un noyau et est dévié de sa trajectoire initiale sous l'effet de la répulsion coulombienne avec le noyau, lui aussi chargé positivement. Cette diffusion entraîne une perte d'énergie importante et la déviation du proton incident. Cependant, elle est beaucoup plus rare que les interactions avec le cortège électronique. Ce phénomène est la principale cause de la diffusion du faisceau dans le milieu.
- **Réaction nucléaire :** Le proton incident interagit avec un noyau du milieu. Les réactions nucléaires sont responsables de l'absorption des protons le long de la trajectoire.

D'autres processus d'interaction, tels que le rayonnement de freinage (*Bremsstrahlung*) ou le rayonnement Cerenkov, sont également possibles. Cependant, ils sont négligeables voir interdits dans la gamme d'énergie utilisée.

La quantité d'énergie dE perdue par une particule chargée par unité de distance dx dans un milieu donné est quantifiée par le pouvoir d'arrêt $\frac{dE}{dx}$.

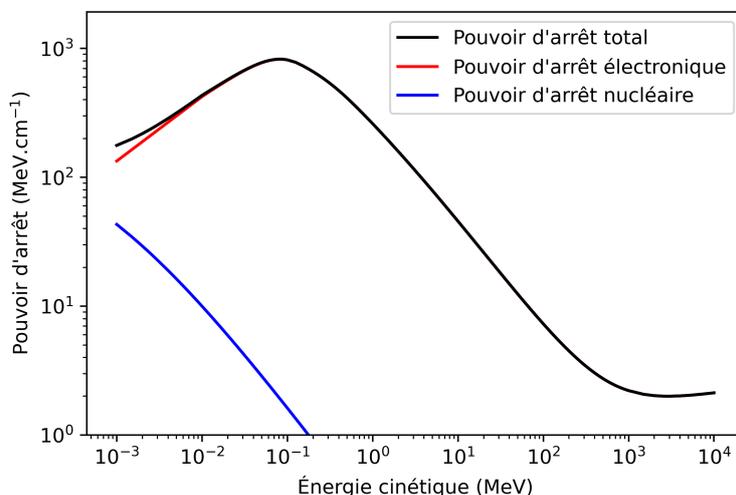


FIGURE 1.6 – Pouvoir d'arrêt des protons dans l'eau issu de la base de données PSTAR [40]

Le pouvoir d'arrêt total $\frac{dE}{dx}$ peut être décomposé en trois termes :

$$\frac{dE}{dx} = \left(\frac{dE}{dx}\right)_{nuc} + \left(\frac{dE}{dx}\right)_{elec} + \left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad} \quad (1.2)$$

Ces trois termes correspondent respectivement au pouvoir d'arrêt nucléaire, électronique et radiatif. Dans la gamme d'énergie utilisée en protonthérapie, ce sont les diffusions inélastiques sur le cortège électronique qui dominent. Le pouvoir d'arrêt peut donc être calculé à l'aide de la formule de Bethe et Bloch [41, 42] :

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{1}{8\pi\epsilon_0^2} \frac{z^2 e^4}{m_e v^2} \frac{\rho N_A Z}{A} \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{\langle I \rangle} \right) - \ln \left(1 - \frac{v^2}{c^2} \right) - \frac{v^2}{c^2} \right] \quad (1.3)$$

Où ϵ_0 représente la permittivité du vide, N_A le nombre d'Avogadro, m_e et e la masse et la charge de l'électron, c la célérité de la lumière dans le vide, ρ , Z , A et $\langle I \rangle$ respectivement la densité, le numéro atomique, le nombre de masse et le potentiel moyen d'excitation du milieu ralentisseur, z et v le numéro atomique et la vitesse du projectile incident.

Dans cette formule, le pouvoir d'arrêt varie en $1/E$, ce qui explique son augmentation avec la diminution de l'énergie de la particule observé figure 1.6. À faible énergie, l'augmentation rapide du pouvoir d'arrêt mène à un dépôt d'énergie très important peu avant que le proton s'arrête. C'est ce phénomène qui donne naissance au pic de Bragg, illustré figure 1.7.

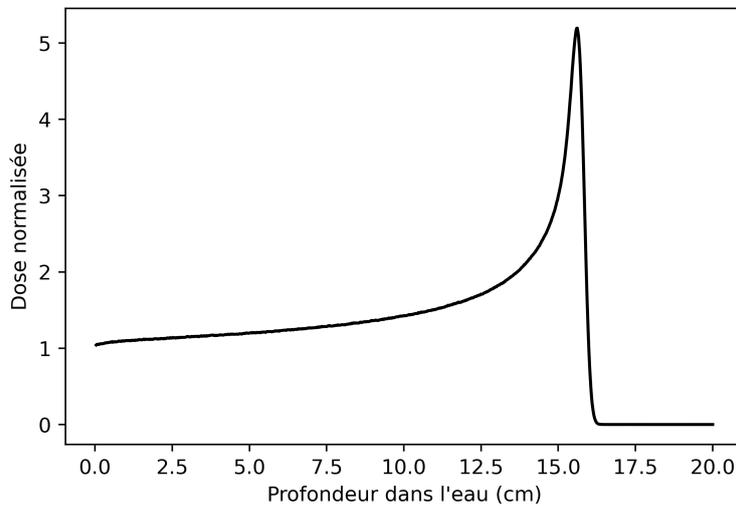


FIGURE 1.7 – Pic de Bragg pour des protons de 150 MeV dans l'eau obtenu par simulation Monte-Carlo

Le parcours des protons dans la matière R , et donc la position du pic de Bragg dépend directement de l'énergie E des protons incidents. La formule de Bragg-Kleeman permet de relier directement ces deux quantités [43] :

$$R = A \left(E + \frac{E^2}{2m_p c^2} \right)^p \approx AE^p \quad (1.4)$$

Où E représente l'énergie du proton et m_p sa masse. A et p sont des facteurs empiriques dépendants du matériau. L'approximation non-relativiste permet de simplifier l'équation pour les cas où l'énergie du proton est faible devant son énergie de masse. Dans le cas de l'eau, les valeurs de A et p sont de l'ordre de 2×10^3 cm/MeV et 1,8 respectivement.

1.3.2 Dosimétrie en protonthérapie

Pour une source externe de rayonnement, la dose peut se calculer de la manière suivante :

$$D = \phi \times \frac{\overline{E_d}}{\rho} \quad (1.5)$$

Où ϕ représente la fluence de la source (nombre de particules par unité de surface), $\overline{E_d}$ l'énergie moyenne absorbée par unité de longueur et ρ la densité du milieu irradié.

Contribution des réactions nucléaires

Pour un dépôt de dose en profondeur, la fluence doit être corrigée afin de tenir compte des réactions nucléaires que les protons peuvent réaliser le long de leur parcours dans la matière.

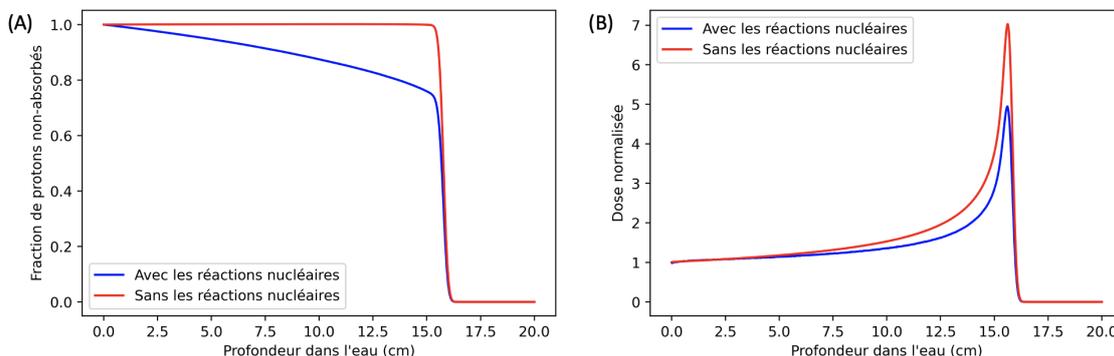


FIGURE 1.8 – (A) Fraction des protons non absorbés et (B) dépôt de dose en profondeur pour un faisceau de protons de 150 MeV dans un fantôme d'eau obtenu par simulation Monte-Carlo avec et sans modélisation des réactions nucléaires (reproduction de [39])

Sur la figure ci-dessus, nous observons que 25 % des protons sont absorbés par des réactions nucléaires le long de leur parcours dans la matière, ce qui entraîne une diminution de la dose déposée de l'ordre de 40 % au niveau du pic de Bragg.

Transfert d'énergie linéique

Pour les faisceaux de protons, le terme $\overline{E_d}$ de l'équation (1.5) correspond au transfert d'énergie linéique ou *TEL* [44]. Cette quantité est classiquement exprimée en keV/ μm et dépend de l'énergie du proton incident. Il représente l'énergie absorbée localement lors du passage de la particule.

Cette quantité exclut donc l'énergie transportée par les électrons δ , qui peuvent déposer leur énergie à distance de leur point d'émission. Le *TEL* « restreint » TEL_Δ est donc défini comme l'énergie déposée par la particule incidente par unité de longueur sans la contribution des électrons δ ayant une énergie supérieure à un seuil Δ . Ce seuil représente l'énergie maximum des électrons présentant un parcours inférieur à dx :

$$TEL_\Delta = \left(\frac{dE}{dx} \right)_\Delta \quad (1.6)$$

Si Δ tend vers l'infini, tous les électrons sont considérés. On obtient alors le *TEL* « non-restreint » ou TEL_∞ qui correspond au pouvoir d'arrêt électronique $(dE/dx)_{elec}$.

À une énergie de 25 MeV, les électrons δ émis ont un parcours moyen dans l'eau inférieur au micromètre. J'utiliserai donc le *TEL* « non-restreint » dans la suite de ce manuscrit.

1.3.3 *Spread-Out Bragg Peak* (SOBP)

Afin d'irradier la totalité du volume cible, des faisceaux de protons pondérés de différentes énergies sont utilisés pour obtenir un dépôt de dose uniforme sur plusieurs centimètres de profondeur. Cette structure est appelée pic de Bragg étalé ou *Spread-Out Bragg Peak* (SOBP).

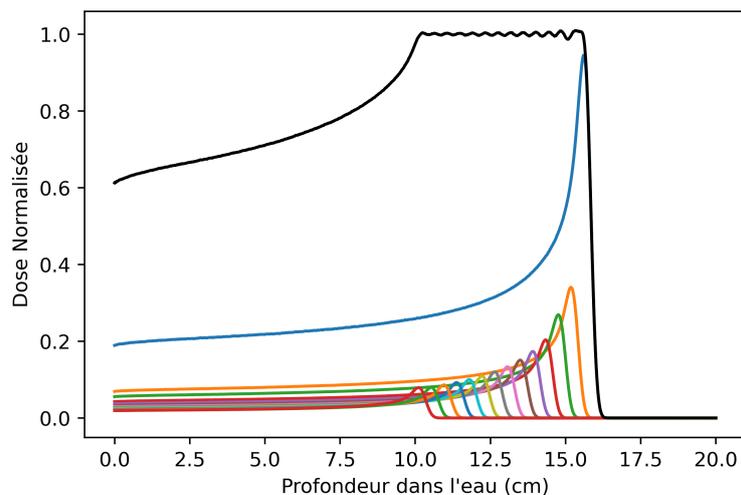


FIGURE 1.9 – Simulation Monte-Carlo d'un SOBP de 15 plans dans un fantôme d'eau. Le plan distal correspond à des protons de 150 MeV

Lors de la planification d'un SOBP, deux approches d'optimisation sont possibles pour la chute distale [45] :

- **Dip and Bump** : En donnant plus de poids au pic distal, la chute distale est améliorée au détriment d'un surdosage de quelques pourcents à la fin du parcours.
- **Épaulement** : Un SOBP avec un plateau uniforme est obtenu au détriment d'un élargissement de la chute distale.

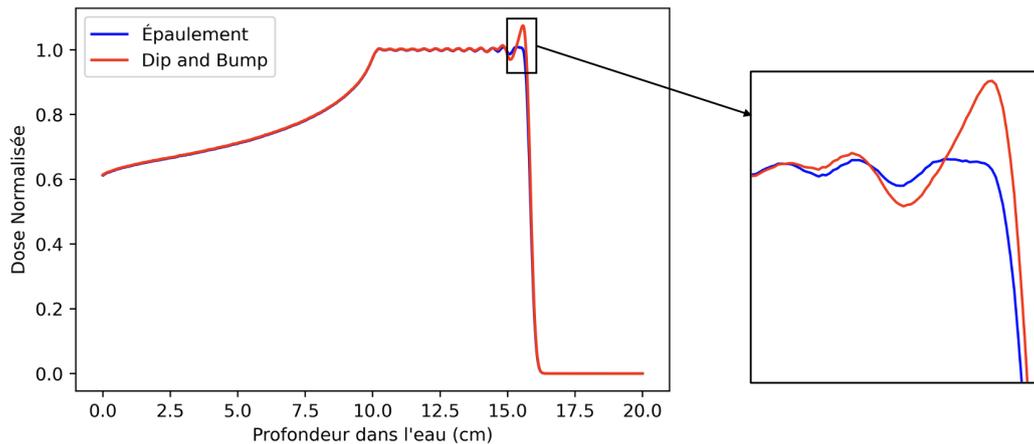


FIGURE 1.10 – Illustration de deux méthodes d'optimisation pour la chute distale d'un SOBP réalisé par simulation Monte-Carlo

Plusieurs approches existent pour réaliser un SOBP :

- **Utilisation d'un dégradeur en énergie** : Le faisceau passe au travers d'une roue comprenant différentes épaisseurs d'un matériau ralentisseur. Chaque épaisseur correspond à un pic du SOBP.
- **Utilisation d'un *ridge filter*** : Il s'agit d'un dégradeur d'épaisseur variable où la surface apparente de chaque épaisseur est proportionnelle au coefficient de pondération du plan correspondant. Ce dispositif permet de réaliser un SOBP complet en une seule irradiation.

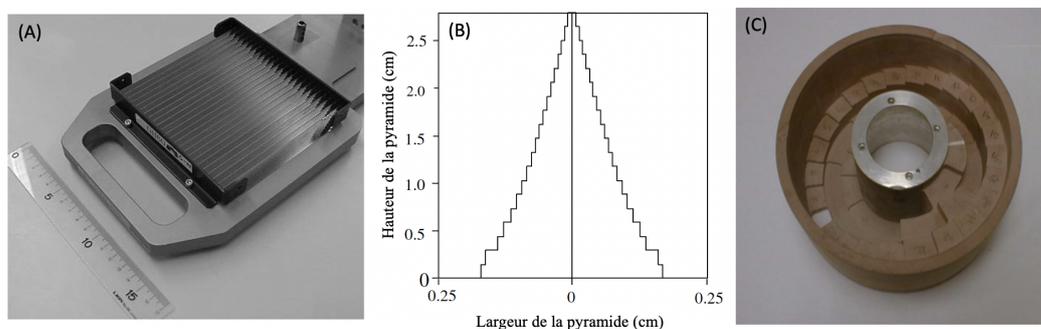


FIGURE 1.11 – Illustration des différents dispositifs pour réaliser un SOBP (A) Présentation d'un *ridge filter* [46] (B) Profil d'une pyramide composant le *ridge filter* [46] (C) Image d'un dégradeur en énergie (IBA) [47]

1.3.4 Techniques de délivrance faisceau

Technique passive ou *double scattering*

La technique passive, aussi dite de *double scattering*, consiste à diffuser le faisceau avec un système de diffuseur, puis de le collimater afin d'obtenir un faisceau avec un profil de dose uniforme dans le plan transverse [45, 48].

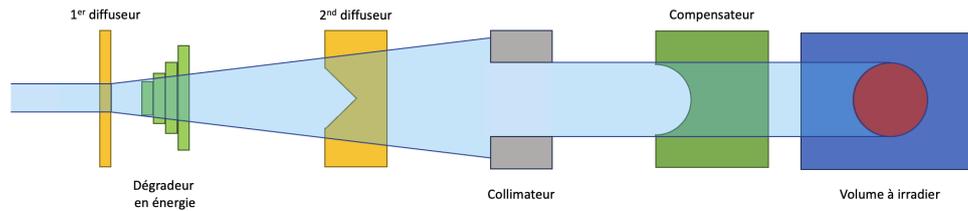


FIGURE 1.12 – Schéma d'un système de délivrance passif d'un traitement en protonthérapie

Le faisceau passe au travers d'un système de deux diffuseurs composés d'un matériau avec un numéro atomique élevé pour obtenir des angles de diffusion importants et ainsi maximiser l'élargissement du faisceau. Un dégradeur en énergie ou un *ridge filter* est également présent pour pouvoir réaliser le SOBP.

Après ce second diffuseur, un collimateur délimite le champ d'irradiation. Enfin un compensateur est utilisé pour conformer le plan distal à la forme du volume à traiter. Il est souvent réalisé en PMMA, matériau peu diffusant et aux propriétés proches de celles de l'eau.

Technique active ou *Pencil Beam Scanning* (PBS)

Cette méthode de délivrance faisceau plus avancée utilise un faisceau non-diffusé appelé *spot*. Ce faisceau « peint » le volume à irradier pour chaque énergie composant le plan de traitement [48, 49].

Ce balayage du volume tumoral, coupe par coupe, permet de réaliser des traitements en modulation d'intensité et ainsi, optimiser encore la conformation de la dose au volume à traiter.

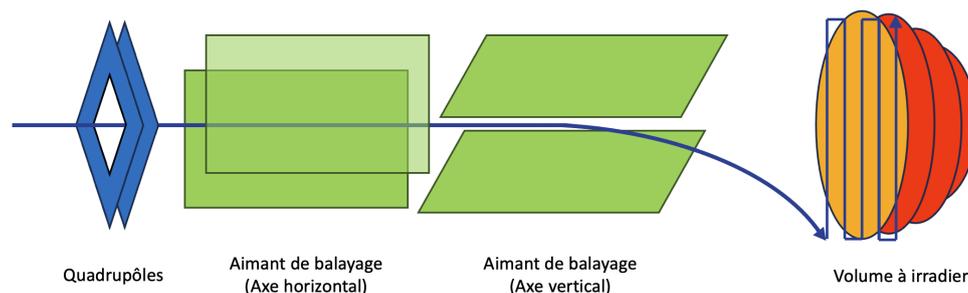


FIGURE 1.13 – Schéma d'un système de délivrance actif d'un traitement en protonthérapie (reproduction de [50])

Un système de PBS utilise des quadripôles magnétiques pour focaliser le faisceau et obtenir un spot de quelques millimètres de diamètre. Le faisceau traverse ensuite deux aimants de balayage destinés à diriger le faisceau horizontalement et verticalement pour irradier la totalité du volume.

La modulation du parcours pour changer de plan n'est pas réalisée dans la tête de traitement de la machine mais en amont dans la ligne de transport. Ce système de sélection en énergie peut prendre la forme d'un dégradeur en énergie continu et d'un système de focalisation magnétique du faisceau [51].

1.4 Radiobiologie pour la protonthérapie

1.4.1 Lésions sur l'ADN

Lors de l'interaction des protons avec l'ADN des cellules, les lésions peuvent se produire selon deux mécanismes :

- **L'effet direct** : Les RI interagissent directement avec l'ADN, entraînant l'excitation ou l'ionisation de la molécule menant à la formation de dégâts à l'ADN.
- **L'effet indirect** : Les RI entraînent la radiolyse de l'eau présente dans la cellule, créant des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) tels que HO^\bullet , H_2O_2 ou e_{aq}^- . Ce sont ces derniers qui provoquent les dégâts sur l'ADN au travers de réactions chimiques.

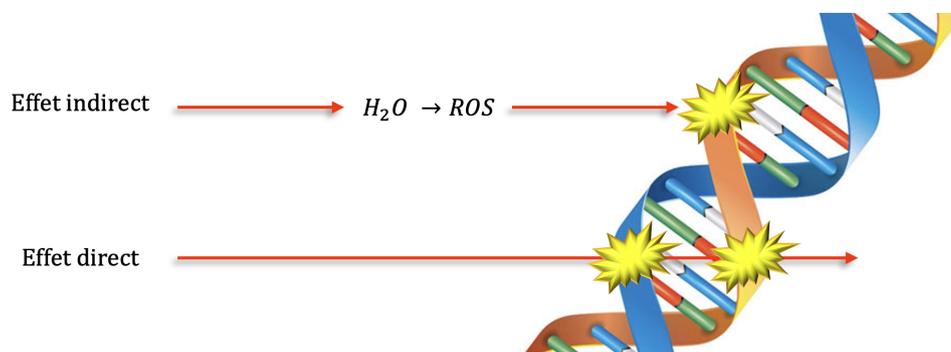


FIGURE 1.14 – Illustration des effets directs et indirects de l'irradiation sur l'ADN

Dans le cas de lésions « simples » (cassure simple brin), les mécanismes de réparation de l'ADN permettent à la cellule de survivre. Toutefois, ces réparations peuvent être fautives, menant à la formation d'une cellule avec un ADN muté, altérant potentiellement son fonctionnement [52].

Lorsque les mutations sont trop nombreuses pour garantir le bon fonctionnement de la cellule ou que les lésions sur l'ADN sont trop complexes pour être réparées (cassure double brin), la cellule perd sa capacité à se dupliquer (sénescence) et peut déclencher un processus d'autodestruction [53] : l'apoptose (processus régulé) ou la nécrose (processus non-régulé).

Un paramètre important dans la complexité des lésions de l'ADN est le *TEL*. Lorsque ce dernier augmente, la densité d'excitation et d'ionisation le long du parcours de la particule croît. Une irradiation avec un *TEL* élevé crée donc des agrégations très localisées de dommages, tel qu'illustré figure 1.15.

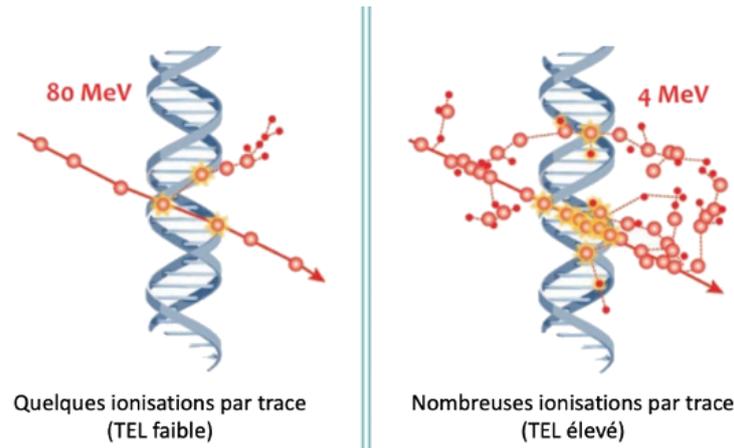


FIGURE 1.15 – Illustration de l’effet du TEL sur les dégâts infligés à l’ADN (traduction de [52])

Ces agrégats sont très complexes à réparer. Cela entraîne donc, à dose équivalente, une diminution de la survie cellulaire avec l’augmentation du TEL jusqu’à atteindre une saturation des dégâts : l’effet *overkill*.

Au-delà d’une certaine valeur de TEL , l’augmentation des dégâts engendrés sur l’ADN n’apportera aucun effet biologique supplémentaire. De plus, selon l’équation de la dose présentée dans la partie précédente, la fluence nécessaire pour atteindre une même dose diminue avec l’augmentation du TEL . Ceci entraîne donc une augmentation de la probabilité qu’une cellule ne soit pas touchée par le rayonnement incident, conduisant à une augmentation de la survie et donc une diminution de l’efficacité de l’irradiation [54].

1.4.2 Étude de la survie cellulaire post-irradiation : le modèle linéaire quadratique

Le modèle le plus communément utilisé en radiobiologie pour l’étude de la survie cellulaire post-irradiation est le modèle linéaire quadratique (MLQ) [55]. Il s’agit d’un modèle empirique permettant de déterminer la probabilité de survie S d’une population de cellules irradiées par une dose D avec la fonction suivante :

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (1.7)$$

Ce modèle utilise deux paramètres, α et β , qui dépendent de la lignée cellulaire étudiée et des conditions d’irradiation. Un exemple des courbes de survie obtenues avec ce modèle est présenté figure 1.16.

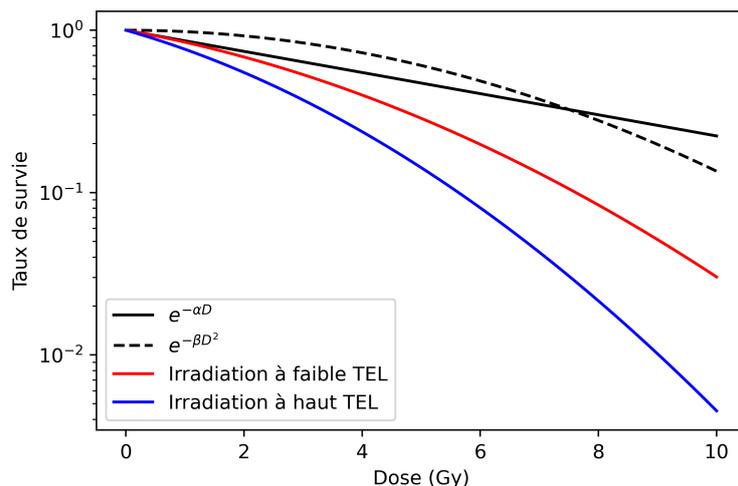


FIGURE 1.16 – Présentation des différents paramètres utilisés dans le MLQ ainsi que deux exemples de courbes de survies : la courbe en rouge correspond à une irradiation de faible *TEL*, la courbe en bleu une irradiation à haut *TEL* (reproduction de [56])

Une interprétation simple de ce modèle relie ces deux paramètres à deux types d'évènements pouvant conduire à la mort cellulaire [55] :

- Le premier est la survenue d'un événement létal tuant directement la cellule. Ce cas de figure est représenté par le terme linéaire αD et prédomine dans le cas des faibles doses.
- Le second correspond à la survenue de deux événements sublétaux indépendants conduisant à la mort cellulaire. Ce cas de figure est représenté par le terme quadratique βD^2 qui prédomine dans le cas des fortes doses.

Ces deux mécanismes contribuent de manière égale à la mort cellulaire pour une dose $D = \alpha/\beta$. Ce paramètre est un index de susceptibilité permettant d'estimer la radiosensibilité d'une lignée cellulaire [55] :

- Un rapport α/β faible (α faible et β faible) correspond à une lignée cellulaire radiorésistante, où une accumulation de lésions est nécessaire pour tuer la cellule. La courbe de survie correspondante présente un large épaulement.
- Un rapport α/β fort (α fort et β faible) correspond à une lignée cellulaire radiosensible, où la majorité des lésions induites sont létales. La courbe de survie correspondante présente un faible épaulement.

Les deux courbes de survie présentées illustrent aussi l'effet du *TEL* sur la survie cellulaire : nous observons bien une mortalité accrue chez les cellules irradiées à haut *TEL* comparées à celles irradiées à faible *TEL*.

1.4.3 Efficacité biologique relative

L'efficacité biologique relative ou EBR est une quantité qui permet de comparer l'efficacité biologique de deux conditions d'irradiation : la condition d'irradiation d'intérêt, telle qu'une irradiation proton, et une irradiation de référence, généralement des rayons X. L' EBR se calcule à l'aide de la fonction suivante [57] :

$$EBR = \frac{D_{ref}}{D_{part}} \Big|_{\text{même effet biologique}} \quad (1.8)$$

Où D_{ref} est la dose nécessaire pour obtenir un effet biologique donné dans les conditions de référence et D_{part} la dose nécessaire pour obtenir le même effet biologique dans les conditions d'irradiation étudiées.

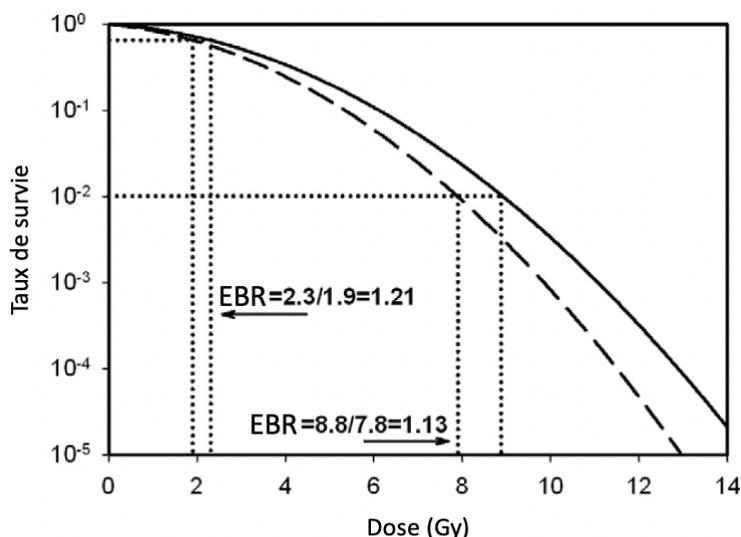


FIGURE 1.17 – Courbes de survie pour une irradiation avec des rayons X (courbe pleine) et des protons (courbe en tiret). Le calcul de l' EBR pour un taux de survie 90 % et 1% est également présenté (traduction de [58])

La valeur de l' EBR dépend de plusieurs paramètres :

- **Le critère biologique considéré** : Selon le critère biologique étudié, la valeur de l' EBR ne sera pas la même. Un exemple est présenté figure 1.17 où l' EBR vaut 1,21 pour un taux de survie de 90 % et diminue à 1,13 pour une survie à 1 %.
- **Le transfert d'énergie linéique** : L'augmentation de la densité des dégâts dans la cellule avec le TEL entraîne une augmentation de l' EBR jusqu'à atteindre l'effet *overkill* où l' EBR commence à diminuer [58, 59]. Ce phénomène est illustré figure 1.18.
- **La lignée cellulaire** : Chaque lignée cellulaire possède une sensibilité et une capacité de réponse à une irradiation qui lui sont propres. Ces spécificités ont un impact sur la valeur de l' EBR .

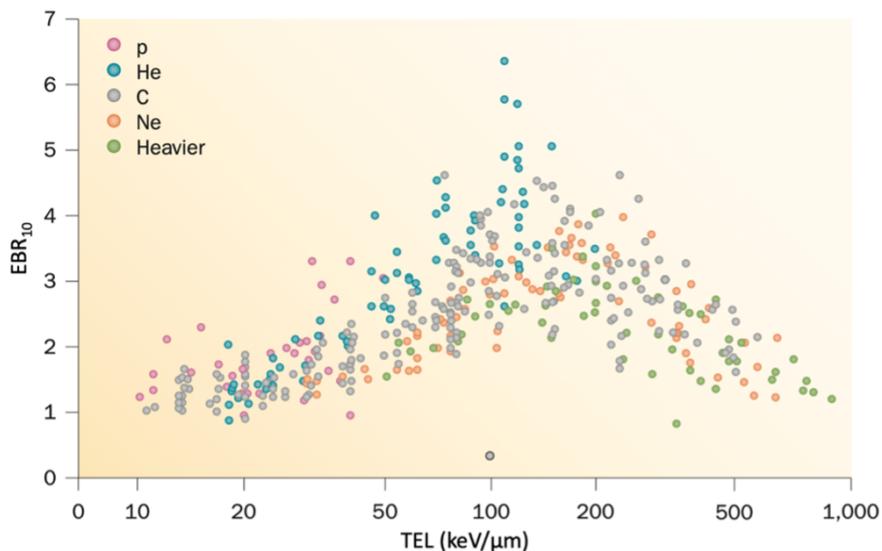


FIGURE 1.18 – Évolution de l' EBR à 10 % de survie en fonction du TEL pour différents types de particules. Les valeurs représentées sont issues de la base de données PIDE (Particle Radiation Data Ensemble) [60] (traduction de [59])

Dans le cadre clinique, un EBR constant égal à 1,1 est utilisé lors de la planification des traitements en protonthérapie [9]. Cependant, des mesures de l' EBR dans la région du pic de Bragg montrent que cette valeur n'est pas une représentation précise de l'effet biologique de l'irradiation. De nouveaux modèles sont donc développés pour réaliser des plans de traitement avec un EBR variable, déterminé en fonction du TEL [61, 62].

1.4.4 L'effet oxygène

Lors d'une irradiation, les dégâts sur l'ADN peuvent provenir de l'interaction directe du faisceau avec la molécule d'ADN ou de celle des ROS issus de la radiolyse de l'eau. La présence d'oxygène dans la cellule décuple l'effet cytotoxique de ces radicaux libres en les stabilisant et en réduisant la capacité de la cellule à réparer les cassures [62]. Cette contribution est appelée l'effet oxygène.

Les tumeurs solides présentent une hétérogénéité de leur oxygénation avec des régions hypoxiques (faible concentration en oxygène). Dans ces régions, l'absence d'effet oxygène entraîne une radiorésistance des cellules cancéreuses [63].

Le facteur de sensibilisation par l'oxygène ou FSO (*Oxygen Enhancement Ratio* en anglais) est utilisé pour quantifier la contribution de l'effet oxygène [54] :

$$FSO = \frac{D_{hypoxie}}{D_{normoxie}} \Bigg|_{\text{même effet biologique}} \quad (1.9)$$

Où $D_{hypoxie}$ est la dose nécessaire pour obtenir un effet biologique donné dans des conditions hypoxiques et $D_{normoxie}$ la dose nécessaire pour obtenir ce même effet biologique en normoxie (concentration physiologique normale en oxygène). La figure 1.19 ci-dessous présente la mesure *in vitro* du FSO à 10 % de survie en fonction du TEL pour différentes expériences issues de la littérature [64].

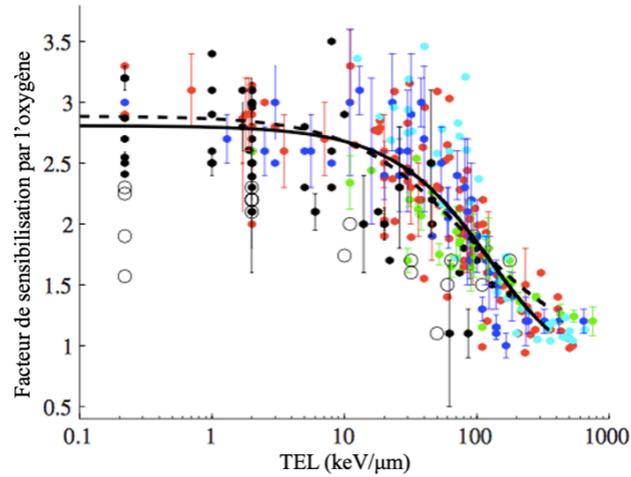


FIGURE 1.19 – Valeurs expérimentales du FSO à 10 % de survie en fonction du TEL issues de la littérature. Les cercles représentent les expériences *in vivo* et les points les expériences *in vitro*. Chaque couleur correspond à une lignée cellulaire différente : rouge : V79 ; bleu : T1 ; vert = R1 ; cyan = HSG ; noir = autres lignées (traduction de [64])

Sur cette figure, nous pouvons observer une diminution du FSO avec le TEL , notamment pour des particules plus lourdes que le proton ($TEL > 25 \text{ keV}/\mu\text{m}$). Cette diminution est due à l'augmentation de la contribution des effets directs aux dégâts dans la cellule, qui ne dépendent pas de l'oxygénation du milieu [64].

1.5 Effet des hauts débits de dose : le protocole FLASH

1.5.1 Présentation du protocole FLASH et de ses effets

Le protocole FLASH consiste en la délivrance d'une irradiation sur des temps extrêmement courts, nécessitant l'utilisation d'un débit de dose supérieur à 40 Gy/s [13]. Une diminution des dommages radio-induits aux tissus sains est observée lors d'une irradiation à haut débit de dose par rapport à une irradiation conventionnelle [65].

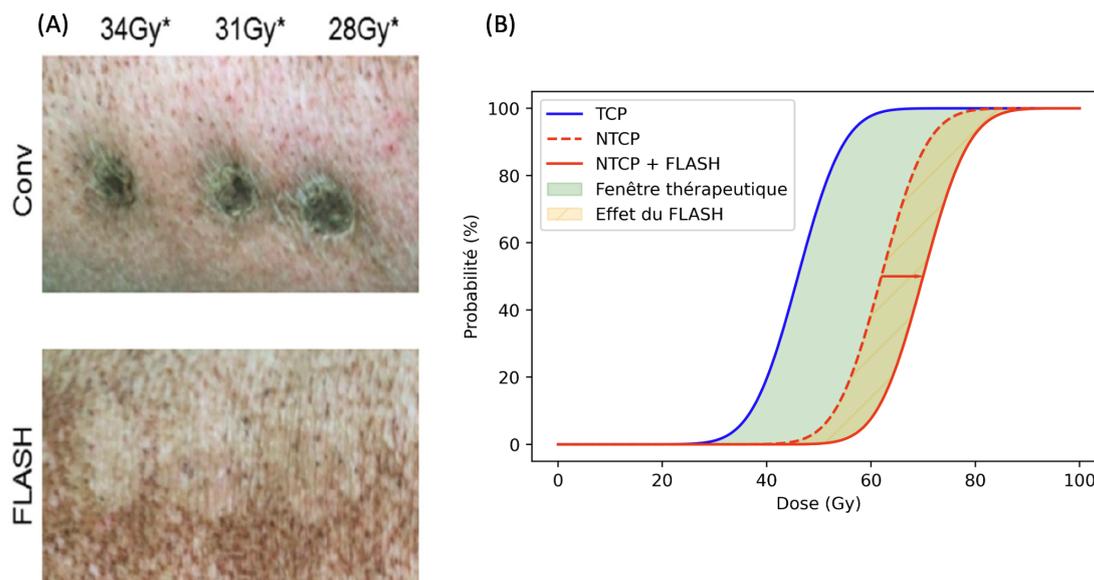


FIGURE 1.20 – Illustration de l'effet protecteur du FLASH *in vivo* (A) [66] et de son effet sur la fenêtre thérapeutique (B)

Une illustration de l'effet protecteur du protocole FLASH sur les tissus sains est proposée en figure 1.20.(A) où la peau d'un cochon nain a été irradiée par un faisceau d'électrons avec un débit de dose conventionnel (CONV) et FLASH [66].

Les auteurs constatent l'apparition de lésions cutanées avec le protocole conventionnel 36 jours après irradiation, mais aucune avec le protocole FLASH. Cette diminution de la toxicité de l'irradiation pour les tissus sains permettrait donc un élargissement de la fenêtre thérapeutique, tel qu'illustré figure 1.20.(B).

Malgré un premier patient traité en 2019 [67], le manque de connaissances sur les mécanismes à l'origine de l'effet FLASH, ainsi que l'effet des différents paramètres de l'irradiation font partie des défis à relever pour l'utilisation du FLASH en clinique [14, 68].

1.5.2 Considérations dosimétriques en FLASH

L'effet protecteur du FLASH a été observé avec tous les types de particules utilisés en radiothérapie : photons [15], électrons [13, 66], protons [16, 69] et ions lourds [70, 71]. Le choix de la modalité d'irradiation ne semble donc pas avoir d'incidence sur l'apparition de l'effet FLASH.

Plusieurs paramètres dosimétriques jouent un rôle dans l'apparition ou non de l'effet protecteur du FLASH [72] :

- **Le débit de dose $\dot{D} = dD/dt$** : Paramètre principal conditionnant l'apparition de l'effet FLASH, la littérature s'accorde sur un débit de dose seuil à 40 Gy/s mais la valeur optimale n'a pas encore été établie.
- **La dose déposée D** : L'apparition d'un effet FLASH lors d'études précliniques *in vivo* semble optimum pour des doses supérieures à 10 Gy. Cependant, des études *in vitro* ont observé un effet du débit de dose significatif pour des doses de l'ordre de 4 Gy [73].

Si nous nous intéressons à la structure temporelle d'un faisceau, telle qu'illustrée figure 1.21, celle-ci se compose d'un ensemble d'impulsions se répétant à une fréquence FRI (fréquence de répétition des impulsions).

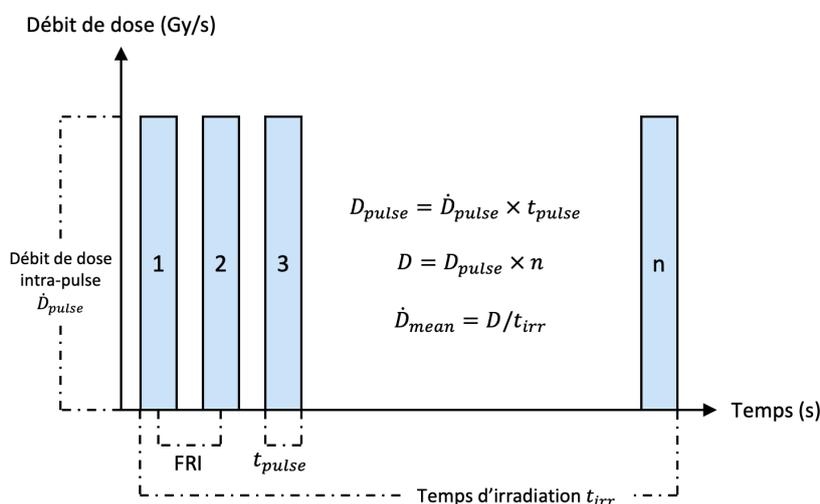


FIGURE 1.21 – Représentation schématique de la structure temporelle d'un faisceau (adaptée de [72])

Cette figure nous montre que le terme générique « débit de dose » peut représenter deux quantités distinctes :

- **Débit de dose intra-impulsion \dot{D}_{pulse}** : Il s'agit du débit de dose au sein d'une impulsion de faisceau délivrée par l'accélérateur.
- **Débit de dose moyen \dot{D}_{mean}** : Il s'agit du débit de dose moyenné sur l'ensemble du temps d'irradiation.

Les résultats de la littérature semblent indiquer que c'est le débit de dose moyen qui doit être supérieur à 40 Gy/s. Comme illustré figure 1.22, un accélérateur avec une FRI faible ne délivre pas un \dot{D}_{pulse} suffisamment élevé pour atteindre un \dot{D}_{mean} de 40 Gy/s, empêchant l'apparition de l'effet FLASH. Dans la suite de ce manuscrit, l'appellation débit de dose \dot{D} indiquera le débit de dose moyen.

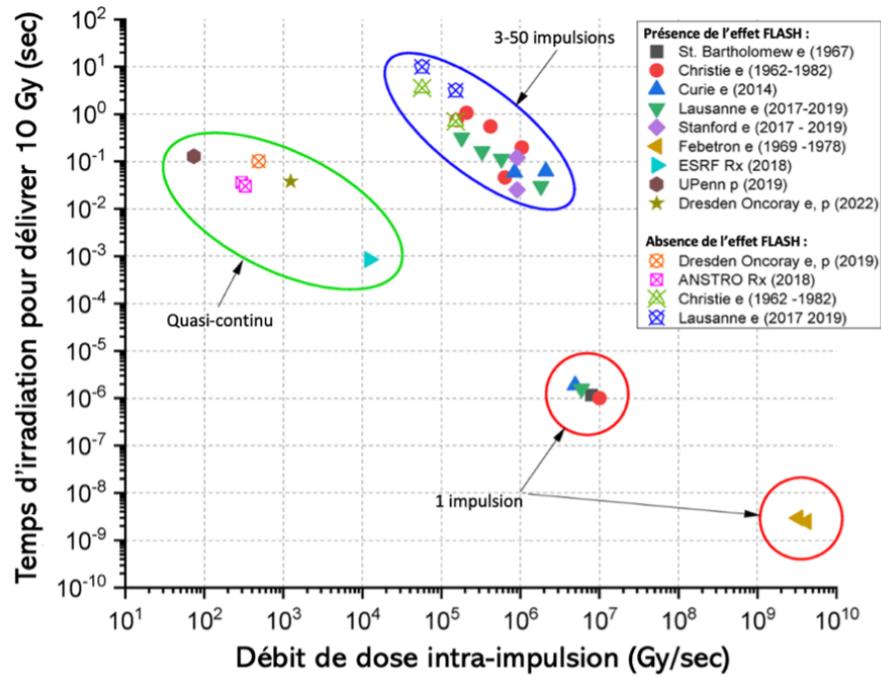


FIGURE 1.22 – Diagramme représentant la corrélation entre le débit de dose intra-impulsion et le temps d’irradiation nécessaire pour délivrer une dose de 10 Gy (directement relié au débit de dose moyen) pour un ensemble d’études issues de la littérature (traduction de [72])

1.6 Conclusion

Au cours de ce premier chapitre, j'ai brossé un portrait de l'utilisation des faisceaux de protons pour le traitement des cancers. Cette modalité présente une balistique très avantageuse et un effet biologique légèrement supérieur aux rayons X et aux électrons utilisés en clinique. Cependant, le coût très élevé d'un centre de protonthérapie [11], le besoin d'un contrôle faisceau poussé en raison d'un dépôt de dose plus piqué proche du plan distal [74] et l'absence de preuves cliniques robustes [12] sont autant d'obstacles à la généralisation de cette modalité.

Pour répondre aux interrogations soulevées, la conduite d'études autour de la radiobiologie et de la métrologie pour la protonthérapie est primordiale. Malheureusement, le temps de faisceau disponible dans les centres de traitement pour la recherche est très limité. Une solution à ce problème est l'utilisation de plateformes précliniques dédiées à la recherche.

Ces plateformes utilisent des faisceaux d'énergie plus faibles que ceux utilisés en clinique mais restent adaptés pour tester de l'instrumentation et réaliser des irradiations sur cultures cellulaires ou sur petit animal [75, 76].

Plus spécifiquement pour les irradiations FLASH, le contrôle des conditions d'irradiation peut se révéler complexe pour les faisceaux cliniques actuels et nécessiter des modifications difficilement réalisables sur une machine commerciale. La grande maîtrise de l'accélérateur ainsi que la liberté offerte par l'utilisation d'équipements dédiés à la recherche permet de répondre aux exigences de ce nouveau protocole.

Le prochain chapitre porte sur la présentation des équipements de la plateforme CYRCé dédiée à la radiobiologie, rassemblés sous l'appellation PRECy. Je présente également le protocole d'irradiation ainsi que les instruments utilisés dans le cadre de la validation dosimétrique de la ligne d'irradiation.

Chapitre 2

La plateforme CYRCé

2.1 Présentation générale de la plateforme CYRCé

La plateforme CYRCé est un plateau technique situé à l'IPHC de Strasbourg, centré autour d'un cyclotron délivrant un faisceau de protons.

Les équipements disponibles permettent la production d'isotopes et le radio-marquage de molécules à destination de la recherche en médecine nucléaire [77]. Un plateau d'imagerie, ainsi qu'une animalerie accueillant rats et souris complètent ces équipements pour mener à bien des études précliniques dans le domaine.

Les activités de radiobiologie sur la plateforme CYRCé ont commencé en 2014 avec le développement d'une première ligne d'irradiation dans la casemate du cyclotron dans le cadre du projet rpPET, financé par l'INCa. L'objectif de ce projet était l'étude de la réponse biologique post-irradiation proton par tomographie par émission de positons (TEP) [78]. Le premier prototype de ligne développé dans le cadre de ce projet a servi de base pour le développement de PRECy à partir de 2015. Depuis, la plateforme a fait l'objet d'un développement continu qui répond aux besoins des scientifiques et des différents projets menés sur ces équipements.

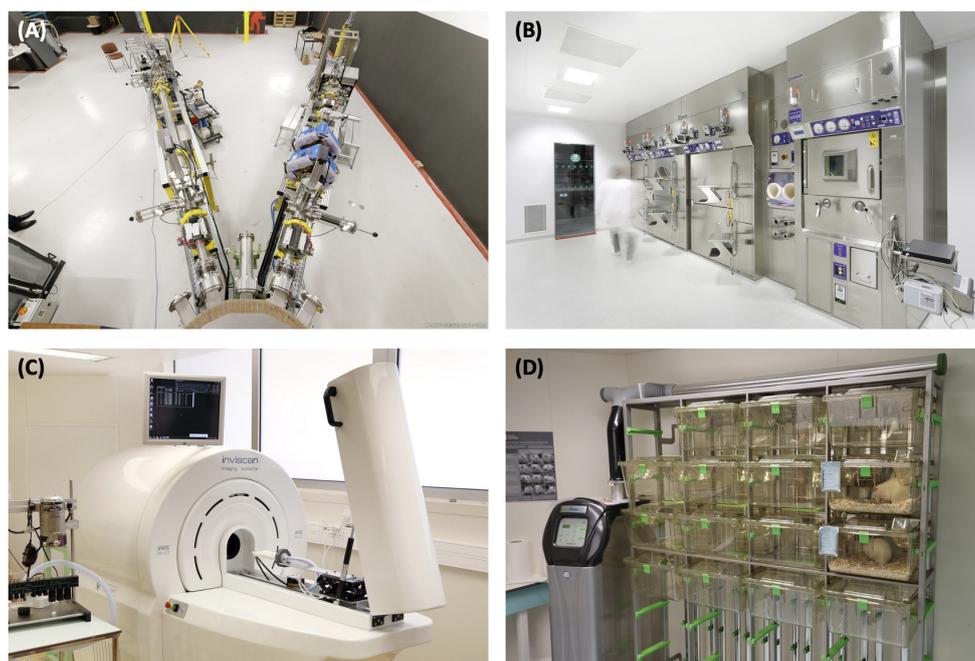


FIGURE 2.1 – Illustration de (A) Lignes d'irradiation, (B) Cellules blindées pour la production de molécules radiomarquées, (C) μ TEP/ μ TDMX du plateau d'imagerie, (D) Por-toirs ventilés

2.2 Le cyclotron TR24

Un cyclotron est un accélérateur de particules utilisant l'action combinée d'un champ magnétique et d'un champ électrique pour accélérer des particules chargées [79]. Cet accélérateur comprend une chambre à vide circulaire, une source d'ions, un aimant et des électrodes appelées *dees* sur lesquelles est appliquée une tension alternative fournie par un système Radiofréquence (RF).

2.2.1 Principe de fonctionnement

Les particules chargées issues de la source sont plongées dans un champ magnétique et vont décrire une trajectoire circulaire au sein de la chambre à vide. La différence de potentiel dans le gap entre les *dees* accélère les particules, ce qui entraîne l'augmentation du rayon de la trajectoire décrite, tel qu'illustré figure 2.2.

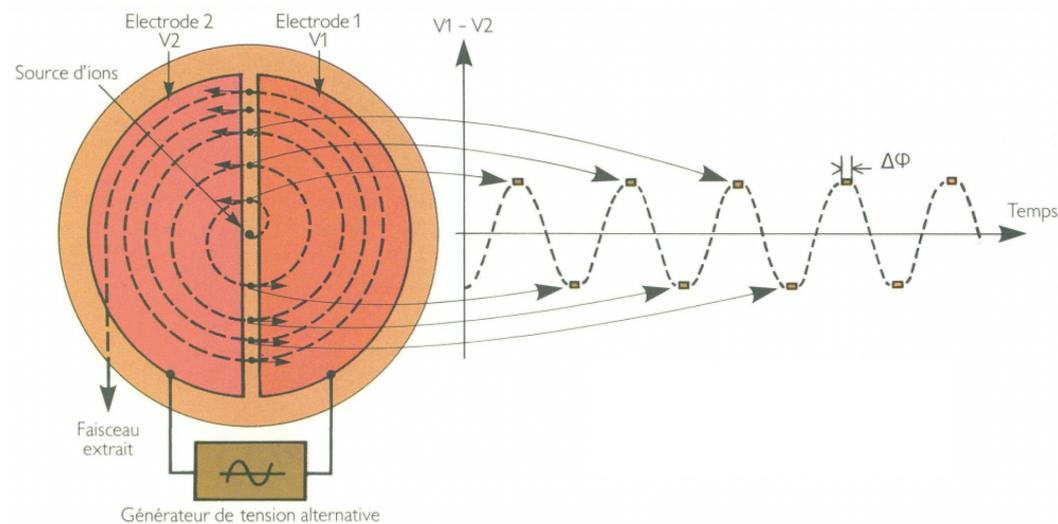


FIGURE 2.2 – Principe de fonctionnement d'un cyclotron (issue de [80])

Une fois les particules arrivées aux bords de la chambre, elles sont extraites hors de l'accélérateur. Pour les ions négatifs tel que H^- , un éplucheur est utilisé. Il s'agit d'une fine feuille de carbone qui arrache les deux électrons de l'ion pour obtenir un proton H^+ . Le changement de signe de la charge entraîne l'inversion du rayon de courbure de la trajectoire de la particule, permettant son extraction. Pour les ions positifs, l'extraction est effectuée par un déflecteur électrostatique.

2.2.2 Caractéristiques du cyclotron TR24

Le cyclotron au cœur de la plateforme CYRCé est un modèle TR24 de la compagnie canadienne ACSI (*Advanced Cyclotron Systems, Inc.*) [81]. Il s'agit d'un cyclotron isochrone délivrant un faisceau de protons jusqu'à une énergie de 25 MeV avec une intensité pouvant aller de quelques fA à 300 μ A.



FIGURE 2.3 – Image du cyclotron TR24 de la plateforme CYRCé [82]

Son aimant principal produit un champ magnétique de 1,36 T. Le système RF fournit aux *dees* une tension de 50 kV à une fréquence de 85,085 MHz [83].

La source, située en dessous de la cavité accélératrice, produit des ions H^- en combinant de l'hydrogène sous forme gazeuse avec des électrons obtenus par émission thermoionique. Cette configuration particulière des cyclotrons de production permet une bonne maîtrise des faibles intensités utilisées en radiobiologie.

Les ions produits sont ensuite accélérés verticalement à 30 keV et injectés au centre de la cavité accélératrice. À chaque révolution, l'énergie cinétique des ions augmente d'environ 200 keV.

L'extraction du faisceau se fait à l'aide d'un éplucheur. Sa position variable au sein de l'accélérateur permet de faire varier l'énergie d'extraction du faisceau entre 16 MeV et 25 MeV. Un schéma illustrant le fonctionnement d'un éplucheur à position variable dans un cyclotron est présenté figure 2.4.

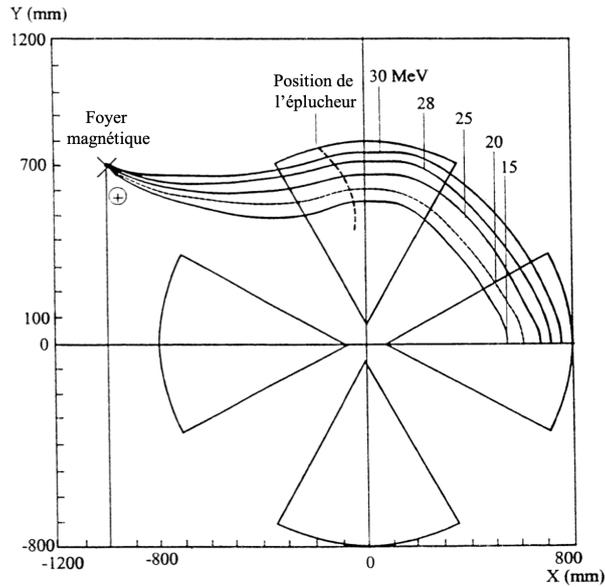


FIGURE 2.4 – Schéma des orbites d'extraction pour différentes positions de l'éplucheur pour un cyclotron IBA de type cyclone 30 (traduction de [84])

Le faisceau extrait est dit « quasi-continu » (cercle vert figure 1.22), il est composé de paquets de particules avec une fréquence de répétition égale à celle du système RF. Le faisceau extrait n'est pas mono-énergétique mais présente une certaine largeur.

Le cyclotron produit du faisceau de manière continue. Le seul moyen de l'arrêter est d'insérer un élément interceptif de manière mécanique ou d'utiliser une vanne au niveau de la source. Pour répondre aux exigences de la dosimétrie en radiobiologie, les équipes de l'IPHC ont développé un système de coupure rapide du faisceau appelé *kicker* [85,86]. Ce dispositif se situe entre la source et la cavité accélératrice, tel qu'illustré figure 2.5.

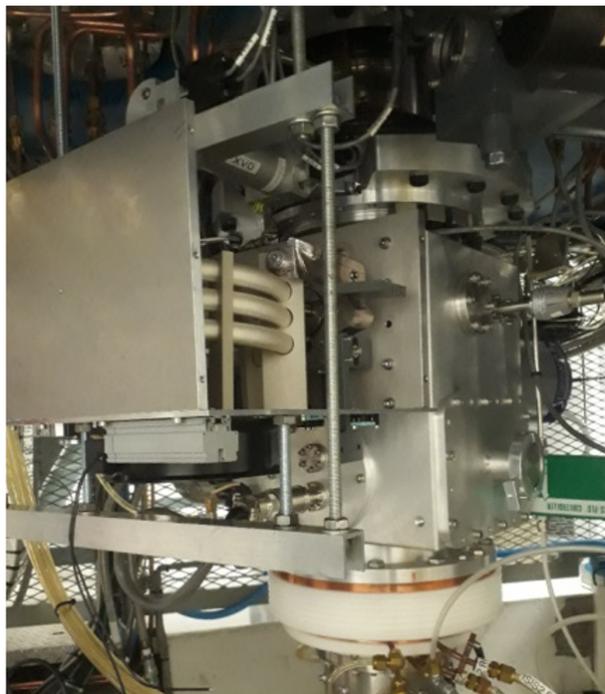


FIGURE 2.5 – Photographie du *kicker* fournie par le personnel de la plateforme CYRCÉ

2.2.3 Le *kicker* RF

Le *kicker* RF se compose de deux plaques parallèles en tungstène, sur lesquelles est appliquée une tension alternative pouvant atteindre 8 kV, ainsi que de deux collimateurs. La tension entre les plaques est fournie par un système RF fonctionnant à une fréquence égale au quart de celle du cyclotron. Le faisceau extrait de la source est donc balayé de manière périodique comme illustré figure 2.6.

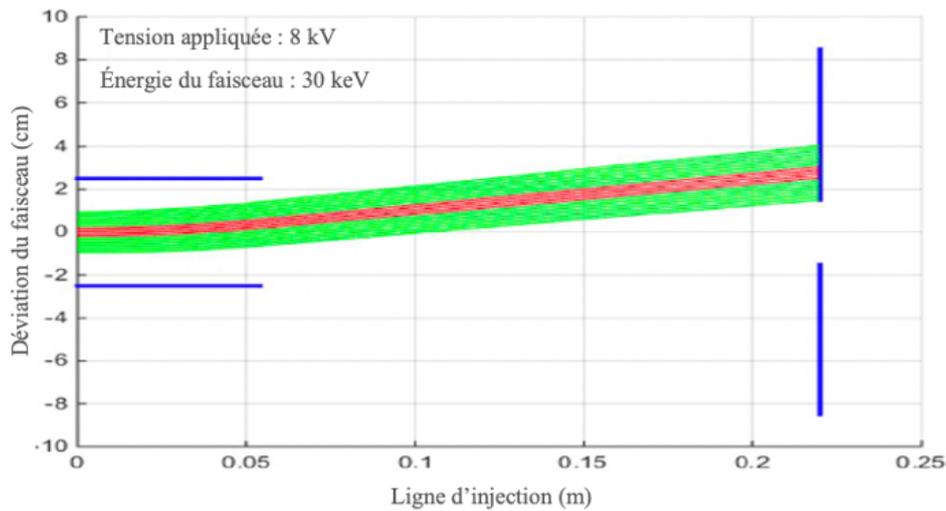


FIGURE 2.6 – Calcul de la déviation du faisceau dans le *kicker* pour une tension appliquée de 8 kV (traduction de [86])

Le faisceau est injecté dans l'accélérateur uniquement s'il n'est pas dévié. Le *kicker* transmet donc des paquets de particules à une fréquence de 42,5425 MHz, soit la moitié de celle du cyclotron.

Les paquets transmis par le *kicker* sont accélérés uniquement s'ils arrivent en phase avec le système RF d'accélération du cyclotron. En d'autres termes, le système RF du *kicker* et celui du cyclotron doivent être synchronisés. En appliquant une phase adaptée au système RF du *kicker*, il est donc possible d'accélérer un paquet sur deux ou de n'en accélérer aucun, ce qui entraîne la coupure du faisceau.

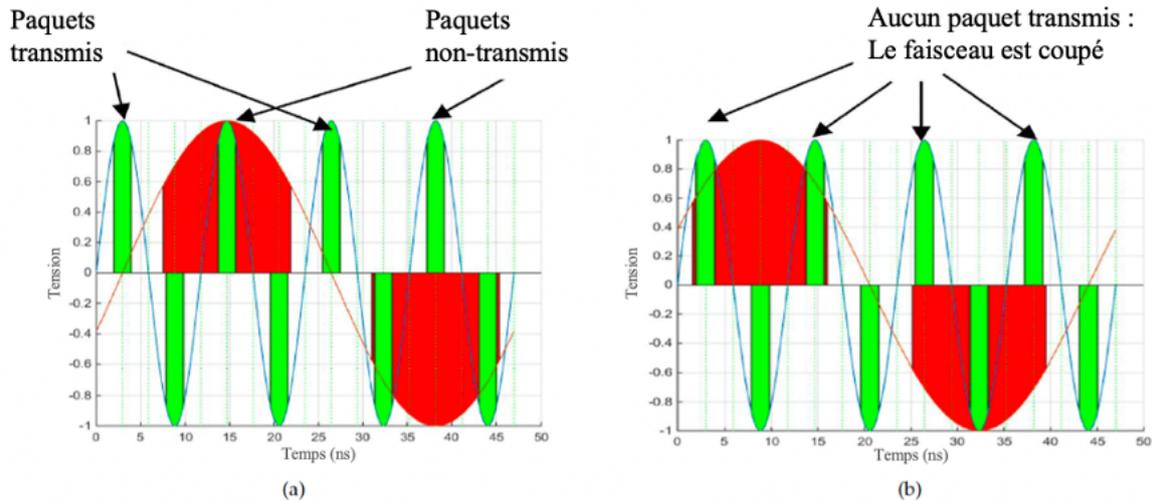


FIGURE 2.7 – Effet du déphasage entre le *kicker* et le cyclotron au niveau d'un gap accélérateur. Les régions vertes pour les tensions positives représentent l'acceptance de phase du cyclotron et les régions rouges le temps où le faisceau est dévié par le *kicker* (traduction de [86])

La figure 2.7 présente l'effet du déphasage entre le *kicker* et le cyclotron au niveau d'un gap accélérateur. Seul la partie positive du spectre participe à l'accélération des paquets. Pour la partie négative, les paquets transmis par le *kicker* arrivent dans un champ électrique répulsif au niveau du gap et ne sont pas accélérés.

- Dans la première situation présentée figure 2.7.(a), le *kicker* et le cyclotron sont en phase : un paquet sur deux est accéléré.
- Dans la seconde situation, présentée figure 2.7.(b), le *kicker* et le cyclotron sont déphasés : aucun paquet n'est accéléré, le faisceau est donc coupé.

Ce système permet une réjection du faisceau (rapport entre l'intensité du faisceau transmise et l'intensité résiduelle après coupure du faisceau) pouvant atteindre 60 000, soit 99,998 % du faisceau rejeté [86].

Le temps de mise en place de la phase est mesuré à $10 \mu\text{s}$. La mesure précise du temps de montée et de descente du faisceau sera présentée chapitre 3. La maîtrise du temps d'irradiation est fondamentale dans le cas des irradiations FLASH où les temps d'irradiation sont extrêmement courts.

2.3 PRECy : Plateforme de Radiobiologie Expérimentale auprès de CYRCé

2.3.1 La ligne de transfert

Une fois le faisceau extrait du cyclotron, il est transporté hors de la casemate vers les lignes d'irradiation présentes dans l'aire de recherche par la ligne de transfert. Cette ligne se compose de différents équipements permettant le contrôle et une première mise en forme du faisceau.

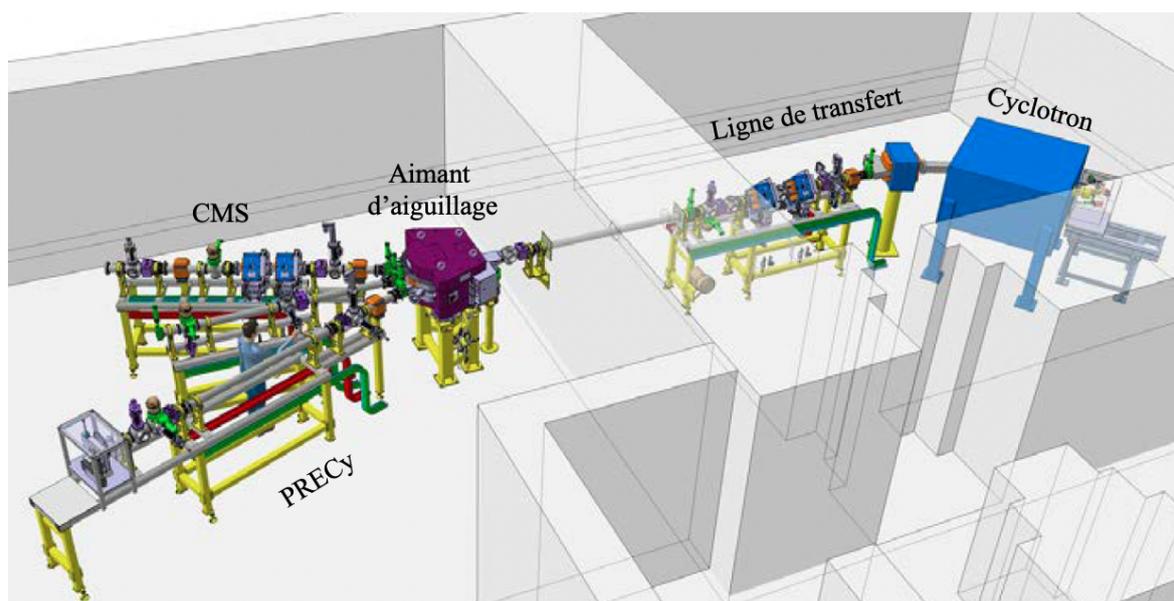


FIGURE 2.8 – Plan en 3D des lignes d'irradiation dans la casemate et l'aire de recherche (traduite de [82])

Elle comprend notamment un système de coupure mécanique du faisceau appelé *shutter*, présenté figure 2.9. Il s'agit d'un bloc extrudé d'aluminium (en jaune sur la figure) relié à un axe de translation motorisé à vitesse fixe. En faisant pivoter le bloc extrudé de 90 degrés, il est possible de laisser passer le faisceau ou de le couper.

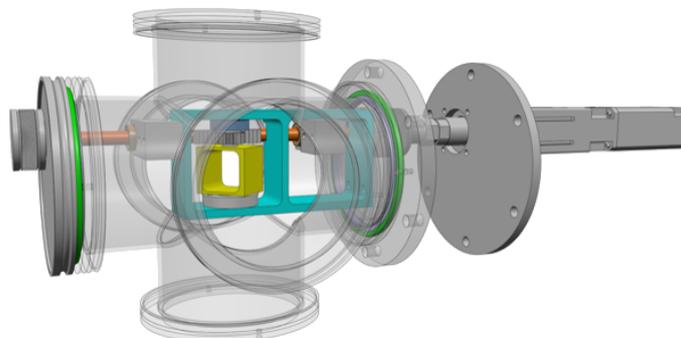


FIGURE 2.9 – Plan en 3D du *shutter* fourni par le service technique mécanique de l'IPHC

Ce système, contrairement au *kicker*, ne nécessite pas de réglage de la différence de phase et permet d'atteindre une rejection totale du faisceau. Cependant, le mouvement mécanique rend la coupure du faisceau plus lente qu'avec le *kicker*.

2.3.2 La ligne d'irradiation PRECy

Le faisceau est ensuite acheminé dans l'aire de recherche puis dévié par l'aimant d'aiguillage dans la ligne PRECy. Il s'agit d'une ligne d'irradiation passive dont le schéma de principe se trouve figure 2.10.

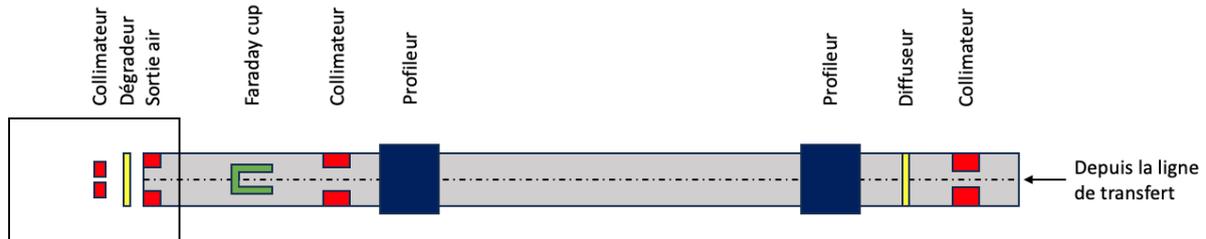


FIGURE 2.10 – Schéma de principe de la ligne d'irradiation PRECy

Dans un premier temps, la section transverse du faisceau est tronquée par un collimateur circulaire centré dont le diamètre d'ouverture peut varier entre 5 mm et 15 mm. Le faisceau traverse ensuite un diffuseur constitué d'une feuille d'aluminium d'épaisseur variable.

Le faisceau se propage sur 2,80 m avant de traverser un second collimateur, dont le diamètre d'ouverture peut être choisi entre 15 mm et 25 mm. Ce dernier permet de ne conserver que la partie centrale du faisceau diffusé de manière à obtenir un profil transverse uniforme sur le champ d'irradiation souhaité.

Deux profileurs sont placés après le diffuseur et avant le second collimateur pour contrôler l'alignement du faisceau. Une coupelle de Faraday couplée à un picoampèremètre Kethley 6517B peut intercepter le faisceau dans la ligne après le second collimateur pour mesurer l'intensité du faisceau.

Une fois le faisceau mis en forme, il est extrait de la ligne sous vide en passant au travers d'une feuille d'aluminium de 50 μm d'épaisseur appelée la sortie air. Il arrive alors dans le système de conformation, présenté figure 2.11 :

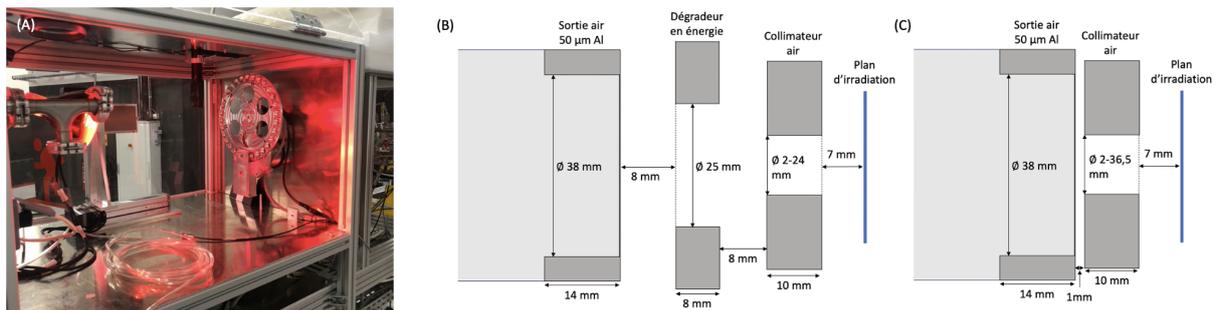


FIGURE 2.11 – (A) Photographie du système de conformation (B) Schéma du système de conformation "complet" (C) Schéma du système de conformation "compact"

2.3. PRECY : PLATEFORME DE RADIOBIOLOGIE EXPÉRIMENTALE AUPRÈS DE CYRCÉ

Ce système se compose de deux éléments : le dégradeur en énergie et un collimateur. Le dégradeur en énergie est une roue composée de différentes épaisseurs d'aluminium comprises entre 0,147 mm et 2,761 mm pour un diamètre de 22 mm. Une position sans aluminium de 25 mm de diamètre est également prévue pour ne pas dégrader le faisceau. Le dégradeur est utilisé lorsque nous souhaitons changer l'énergie dans le plan d'irradiation et pour réaliser les SOBP.

À la suite du dégradeur se trouve le dernier collimateur appelé collimateur air qui vient déterminer les dimensions du champ d'irradiation. Sa forme et les dimensions de son ouverture sont choisies en fonction du champ d'irradiation souhaité.

Pour les champs d'irradiation de dimensions supérieures à 24 mm (irradiation d'un puits d'une plaque de culture 6 puits), le dégradeur en énergie doit être retiré pour obtenir un profil de dose transverse uniforme sur la totalité du champ. Le collimateur est donc directement couplé à la sortie air selon la configuration "compact" présentée figure 2.11.(C).

Les différents montages utilisés pour les expériences de radiobiologie sont présentés dans le chapitre 4.

2.3.3 Présentation des laboratoires de biologie

Deux laboratoires de biologie de niveau de confinement L2, dédiés à la biologie moléculaire et cellulaire, sont présents à côté de la ligne d'irradiation.



FIGURE 2.12 – Photographies des laboratoires de biologie

Ces laboratoires se composent d'une salle dédiée à la préparation des cultures cellulaires (Figure 2.12, gauche) avec notamment deux postes de sécurités microbiologiques de classe II et deux incubateurs. Une seconde salle (Figure 2.12, droite) dispose de tous les équipements nécessaires pour réaliser différentes expériences de biologie moléculaire, notamment les tests clonogéniques.

2.4 Protocole dosimétrique

2.4.1 Calcul de la dose

À partir de l'équation (1.5), la dose D déposée par un faisceau de protons se calcule de la manière suivante :

$$D = \phi \times \frac{TEL}{\rho} = \varphi \times t_{irr} \times \frac{TEL}{\rho} \quad (2.1)$$

Où ϕ représente la fluence, produit entre le débit de fluence φ et le temps d'irradiation t_{irr} .

Le débit de fluence représente le nombre de particules par unité de surface et par unité de temps. Il est donc possible de relier cette quantité à l'intensité du faisceau dans le plan d'irradiation I_{beam} et à la surface du champ d'irradiation S_{irr} :

$$\varphi = \frac{I_{beam}}{e \times S_{irr}} \quad (2.2)$$

Avec e la charge élémentaire. La formule permettant de calculer la dose devient alors :

$$D = \frac{I_{beam}}{e \times S_{irr}} \times t_{irr} \times \frac{TEL}{\rho} \quad (2.3)$$

2.4.2 Pondération du TEL

Le passage du faisceau dans les différents éléments interceptifs de la ligne d'irradiation (diffuseur, sortie air, dégradeur) augmente sa dispersion en énergie. Un TEL pondéré devient alors une meilleure représentation de l'énergie absorbée localement au passage du faisceau. Deux méthodes sont principalement utilisées pour réaliser cette pondération [44, 87] :

- **Pondération par la fluence (TEL_t)** : Il s'agit de la moyenne arithmétique des TEL présents dans le faisceau, correspondant à la dose physique déposée.

$$TEL_t = \frac{\int \phi(E) \times TEL(E) dE}{\int \phi(E) dE} \quad (2.4)$$

- **Pondération par la dose (TEL_d)** : Il s'agit d'une pondération où il est considéré que les protons de plus faible énergie (TEL plus élevé) ont plus d'effet sur un système biologique que leur simple contribution à la dose. Le TEL_d prend donc en compte les effets biologiques dans le calcul de la dose.

$$TEL_d = \frac{\int D(E) \times TEL(E) dE}{\int D(E) dE} = \frac{\int \phi(E) \times TEL^2(E) dE}{\int \phi(E) \times TEL(E) dE} \quad (2.5)$$

Pour l'ensemble des expériences présentées dans la suite de ce manuscrit, j'utiliserai le TEL_t car je souhaite délivrer une dose physique, sans considération des effets biologiques.

2.4.3 Déroulement d'une séance d'irradiation

Avant chaque séance d'irradiation, les paramètres du cyclotron ainsi que l'alignement du faisceau dans la ligne sont optimisés pour garantir la stabilité et l'uniformité du faisceau dans le plan transverse d'irradiation. La configuration de la ligne est ensuite effectuée (choix des collimateurs et du diffuseur).

Pour calculer le temps d'irradiation t_{irr} en utilisant l'équation (2.3), il est nécessaire de connaître l'intensité du faisceau sur la cible I_{beam} . Cependant, celle-ci est inférieure à l'intensité mesurée par la coupelle de Faraday dans la ligne à cause de la collimation et de la diffusion du faisceau. Il faut donc mesurer le rapport entre l'intensité mesurée dans la ligne et celle au niveau de la cible.

Nous mesurons ce rapport avant chaque expérience en utilisant une coupelle de Faraday amovible, placée au niveau du plan d'irradiation. Pour les plus faibles intensités, cette mesure est également possible avec le scintillateur plastique présenté dans la section 5 de ce chapitre.

L'ensemble des paramètres de l'irradiation sont renseignés dans le logiciel de contrôle commande des protocoles d'irradiation, développé à l'IPHC. Il s'agit d'un logiciel permettant de contrôler la délivrance de l'irradiation ainsi que le passeur d'échantillon à l'aide d'automates.

Avant chaque irradiation, la coupelle dans la ligne s'abaisse afin de mesurer l'intensité du faisceau. Avec cette valeur, le contrôle commande détermine le temps d'irradiation nécessaire pour délivrer la dose prescrite. Il actionne ensuite le *kicker* et/ou le *shutter* pour délivrer le faisceau.

La stabilité de l'intensité du faisceau délivré par le cyclotron ayant été jugé suffisante, aucun système permettant de mesurer en ligne la dose délivrée n'a été développé jusqu'à présent. Ceci signifie que pour que la dose délivrée soit correcte, il est nécessaire de caractériser précisément chacun des paramètres de l'équation (2.3). L'erreur sur le calcul de la dose dépend donc de l'erreur sur chacun des paramètres expérimentaux intervenant dans la formule :

$$\frac{\Delta D}{D} = \sqrt{\left(\frac{\Delta I_{beam}}{I_{beam}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta t_{irr}}{t_{irr}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta TEL_t}{TEL_t}\right)^2} \quad (2.6)$$

De plus, pour que l'équation (2.3) soit valable, il est nécessaire que la fluence soit constante sur la totalité du champ d'irradiation.

2.4.4 Calcul des coefficients de pondérations du SOBP

La dose déposée par un SOBP se composant de M plans à une profondeur z $D_{SOBP}(z)$ se calcule avec la formule suivante :

$$D_{SOBP}(z) = \sum_{j=1}^M w_j \times D_j(z) \quad (2.7)$$

Où $D_j(z)$ représente la dose déposée à la profondeur z par le j -ième plan du SOBP, pondéré par le coefficient w_j . Ces coefficients sont calculés en minimisant la fonction suivante [88] :

$$\chi^2(w_1, \dots, w_M) = \sum_i \left(D_p(z_i) - \sum_{j=1}^M w_j \times D_j(z_i) \right)^2 \quad (2.8)$$

Où $D_p(z_i)$ est la dose prescrite à la profondeur z_i . Ces coefficients sont ensuite normalisés par rapport à celui du pic distal w_M [89].

2.5 Instrumentation pour la métrologie sur la ligne

Dans cette section, je présente l'ensemble des instruments utilisés pour caractériser les différents paramètres de l'équation (2.3) et calculer l'erreur sur le calcul de la dose.

2.5.1 Mesure du spectre en énergie du faisceau

La connaissance précise du spectre en énergie du faisceau est nécessaire pour calculer le TEL_t de manière fiable. Je mesure donc ce spectre pour toutes les configurations de la ligne et différentes énergies d'extraction à l'aide d'un ensemble de détecteurs au silicium.

Les spectres mesurés à l'extraction sont utilisés comme point d'entrée d'une simulation Monte-Carlo de la ligne d'irradiation, permettant de calculer le TEL_t dans l'échantillon à irradier ainsi que l'erreur associée. Cette simulation est présentée dans la section 6 de ce chapitre.

Détecteurs au silicium à barrière de surface

Pour mesurer les spectres en énergie nécessaires à mes travaux, j'utilise un ensemble de détecteurs au silicium à barrière de surface de chez ORTEC. Ce type de détecteur est utilisé en spectroscopie pour sa très bonne résolution en énergie mais aussi la linéarité de sa réponse [90]. Un schéma du détecteur est présenté figure 2.13.

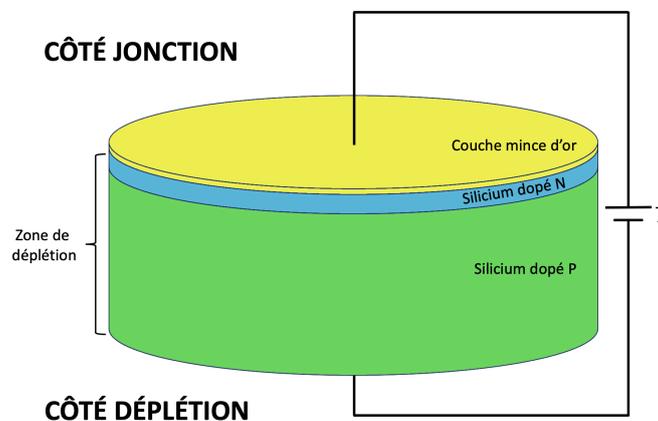


FIGURE 2.13 – Schéma d'un détecteur au silicium à barrière de surface

Ce détecteur se compose d'une couche de silicium dopé N et d'une seconde couche dopée P.

Le dopage N consiste à implanter des impuretés avec un électron de valence supplémentaire par rapport au silicium. Cet électron ne forme pas de liaison covalente avec les autres atomes du cristal, ce qui donne un électron libre et un atome du réseau cristallin chargé positivement.

Le dopage P, à l'inverse, utilise des impuretés avec un électron de valence de moins que le silicium. Il récupère donc un électron à proximité pour former une quatrième liaison covalente, ce qui permet d'obtenir un atome du réseau cristallin chargé négativement et un trou libre.

Lorsqu'un semi-conducteur dopé P et un autre dopé N sont mis en contact, cela forme une jonction PN. À l'interface entre ces deux régions, les charges libres se recombinent, ne laissant que les charges fixes, créant ainsi une zone de déplétion où règne un champ électrostatique.

Lorsqu'une particule interagit avec le détecteur, elle l'ionise et crée une paire électron-trou. Cette dernière est séparée sous l'action de ce champ et les charges collectées donnent naissance à un signal dont l'amplitude est proportionnelle à l'énergie déposée.

En appliquant une tension de polarisation en inverse, il est possible d'agrandir la zone de déplétion de manière à couvrir la quasi-totalité du volume du détecteur. En effet, il reste toujours une petite zone non-déplétée du côté P de l'interface où l'énergie déposée n'est pas mesurée.

L'application d'une fine couche d'or (entre 10 nm et 100 nm d'épaisseur) peut être vue comme un dopage N très important qui facilite la déplétion du silicium dopé P.

Montage expérimental

Les détecteurs sont agencés sous la forme d'un télescope, présenté figure 2.14, comprenant quatre détecteurs. Les détecteurs du dispositif possèdent une épaisseur sensible respective de 252, 710, 1026 et 2022 μm . Chacun de ces détecteurs est polarisé en inverse de manière à ce que l'entièreté du détecteur soit déplété.

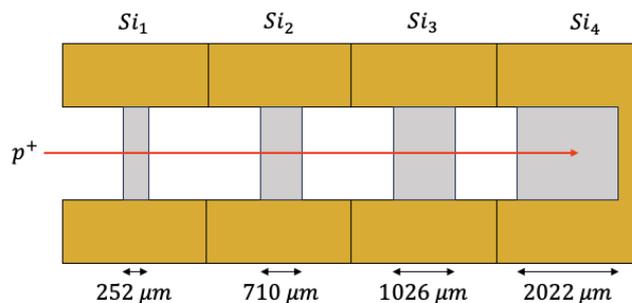


FIGURE 2.14 – Schéma du montage des quatre détecteurs utilisés

Chaque évènement dans les détecteurs est traité par une carte d'acquisition FASTER (LPC Caen) [91] et enregistré avec son horodatage, le numéro de voie correspondant au détecteur où a eu lieu l'évènement ainsi que l'amplitude du signal mesuré. La fonction d'étalonnage suivante permet de relier ce signal à l'énergie déposée dans le détecteur :

$$\Delta_E = G \times Cx + E_0 \quad (2.9)$$

Où Δ_E représente l'énergie (en keV) déposée dans le détecteur, G le gain du détecteur, Cx la valeur de l'amplitude du signal exprimée en canaux et E_0 le piédestal du codeur numérique.

Cet ensemble de détecteurs a été utilisé dans l'air, directement accroché au collimateur air ou sous vide au sein d'une chambre à réaction couplée à la ligne de faisceau, dont une photographie est présentée figure 2.15.

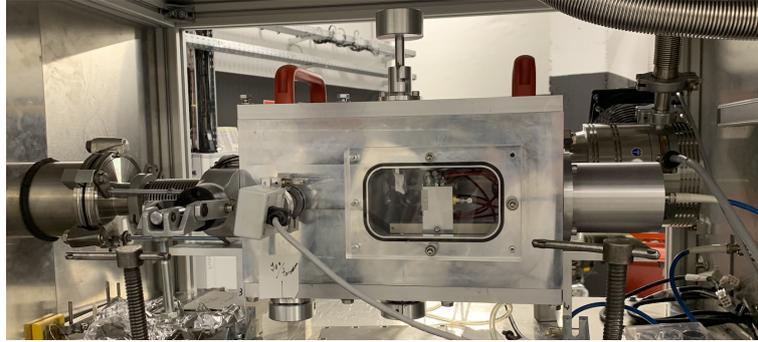


FIGURE 2.15 – Photographie de la chambre à réaction utilisée lors des expériences

Étalonnage des détecteurs

Un premier étalonnage des détecteurs est réalisé avec une source α (^{244}Cm , ^{241}Am et ^{239}Pu) émettant des particules de 5,155 MeV, 5,486 MeV et 5,805 MeV. Cependant, lors des mesures avec le faisceau, l'énergie déposée dans les détecteurs peut atteindre 16 MeV. Cet étalonnage à basse énergie sur une faible gamme peut induire des imprécisions lorsque le dépôt d'énergie devient important.

Je réalise donc un protocole d'auto-étalonnage des détecteurs pour compléter ce premier étalonnage en source. Pour cela, j'utilise le dégradeur en énergie, dont l'épaisseur et la composition sont connues, pour changer l'énergie du faisceau et mesurer différents dépôts d'énergie dans les détecteurs.

Je calcule ensuite l'énergie déposée dans les détecteurs pour toutes les positions du dégradeur utilisées pour différentes énergies théoriques d'extraction du faisceau. Pour chacune de ces énergies, je réalise un ajustement de la fonction d'étalonnage (équation (2.9)) sur chacun des détecteurs et je calcule pour chacun d'entre eux le coefficient de détermination R^2 :

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (2.10)$$

Où y_i représente la valeur mesurée, \hat{y}_i la valeur prédite par la régression linéaire et \bar{y} la moyenne des valeurs mesurées. Cette quantité permet d'évaluer la qualité d'un ajustement. Lorsque le second terme de cette équation tend vers zéro, l'énergie théorique d'extraction utilisée permet un alignement optimal des mesures en source et des mesures avec le faisceau. Il s'agit donc de l'énergie à utiliser pour l'étalonnage des détecteurs.

Ainsi, il est possible d'obtenir un étalonnage des quatre détecteurs sur une grande gamme de dépôt d'énergie et une première estimation de l'énergie d'extraction du faisceau. Cette énergie est comparée à la mesure de l'énergie totale pour vérifier la cohérence de notre protocole.

Reconstruction du spectre en énergie

La reconstruction du spectre en énergie mesuré nécessite de retrouver les signaux en coïncidence dans chaque détecteur, correspondant au passage d'un proton dans le télescope.

Pour minimiser les effets de temps mort dans l'électronique de la carte FASTER et les empilements dans la chaîne de mesure, nous posons une limite maximum à 10 000 évènements par seconde, soit une intensité de faisceau sur cible de 1,6 fA.

La fenêtre de coïncidence utilisée pour la reconstruction des évènements est de 200 ns. Cette fenêtre est très importante comparée au temps de vol des protons dans le télescope, calculé à 0,5 ns pour des protons de 25 MeV. Néanmoins, la probabilité de mesurer un empilement de deux protons dans cette fenêtre est calculée à 0,2 %. Cette fenêtre reste donc suffisamment étroite pour s'assurer que la reconstruction des coïncidences corresponde à un seul proton.

Une fois la coïncidence des quatre détecteurs reconstruite, il est possible de calculer l'énergie du proton incident. Pour les mesures sous vide, l'énergie du proton est simplement la somme de l'énergie déposée dans les quatre détecteurs :

$$E = \Delta_{E,Si_1} + \Delta_{E,Si_2} + \Delta_{E,Si_3} + \Delta_{E,Si_4} \quad (2.11)$$

Pour les mesures dans l'air, il faut ajouter à l'équation (2.11) un terme $\Delta_{E,air}$ correspondant à l'énergie perdue dans l'air entre les différents détecteurs :

$$\Delta_{E,air} = \Delta_{E,Si_0 \rightarrow 1} + \Delta_{E,Si_1 \rightarrow 2} + \Delta_{E,Si_2 \rightarrow 3} + \Delta_{E,Si_3 \rightarrow 4} \quad (2.12)$$

Calcul de l'énergie perdue dans l'air

L'énergie perdue par un proton dans une épaisseur d'air L entre deux détecteurs $\Delta_{E,Si_n \rightarrow n+1}$ se calcule à l'aide de l'intégrale suivante :

$$\Delta_{E,Si_n \rightarrow n+1} = \int_0^L \frac{dE}{dx} dl \quad (2.13)$$

La perte d'énergie des protons dans l'air entre les détecteurs a été calculée pour un ensemble d'énergie jusqu'à 25 MeV. J'ai ensuite extrapoler ces données à l'aide une fonction polynomiale interpolée. Cette fonction calcule la valeur de $\Delta_{E,air}$ en fonction de l'énergie déposée dans le premier détecteur.

Je fais le choix d'utiliser ce détecteur comme référence car il est traversé par le faisceau pour toutes les énergies mesurées tout en restant suffisamment sensible aux variations d'énergie du faisceau. Ainsi il est possible de corriger l'énergie de chaque proton de son énergie perdue dans l'air. L'équation (2.11) devient alors :

$$E = \Delta_{E,Si_1} + \Delta_{E,Si_2} + \Delta_{E,Si_3} + \Delta_{E,Si_4} + f(\Delta_{E,Si_1}) \quad (2.14)$$

2.5.2 Contrôle de la fluence

Le contrôle de la fluence du faisceau dépend de deux paramètres expérimentaux, l'intensité du faisceau sur cible I_{beam} ainsi que le temps d'irradiation t_{irr} , tous deux entachés d'une erreur $\Delta_{I_{beam}}$ et $\Delta_{t_{irr}}$. Il est aussi nécessaire d'évaluer l'uniformité de la fluence dans le champ d'irradiation pour confirmer que notre méthode de calcul de la dose est compatible avec les conditions expérimentales.

La mesure de la stabilité du faisceau et des temps de montée/descente pour les différents systèmes de coupure faisceau est réalisée à l'aide d'un scintillateur plastique. L'uniformité de la fluence dans le plan d'irradiation est mesurée avec un capteur CMOS pixellisé.

Scintillateur plastique

Le scintillateur plastique utilisé est un BC-420 (*Luxium Solutions*, Hiram, OH, USA) à base de polyvinyltoluène [92]. Son principal intérêt réside dans son temps de décroissance de 1,4 ns, ce qui permet d'effectuer des mesures de taux de comptage ainsi que des mesures de temps avec une excellente résolution. Bien que médiocre, sa résolution en énergie est suffisamment bonne pour séparer le signal issu d'un seul proton de 25 MeV d'un empilement de plusieurs signaux.

Le détecteur, suffisamment grand pour couvrir la totalité du champ d'irradiation, est collé optiquement à un tube photomultiplicateur Hamamatsu H7415 permettant de convertir la lumière émise en un signal électrique exploitable. La carte FASTER est ici utilisée pour mesurer l'intégrale de la charge collectée au-dessus du seuil de déclenchement et l'enregistrer avec son horodatage.

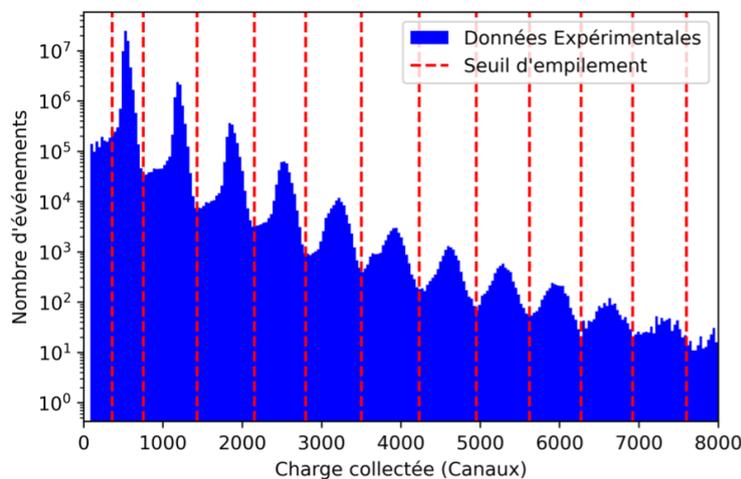


FIGURE 2.16 – Histogramme de la charge mesurée durant une acquisition

En utilisant une gamme de conversion entre la charge collectée et le nombre de protons mesurés, basée sur les seuils présentés figure 2.16, il est possible pour FASTER de mesurer l'évolution du nombre de protons incidents au cours du temps. Ainsi, il est également possible connaître l'évolution du taux de comptage de notre acquisition, qui correspond à l'intensité du faisceau mesurée. Ces seuils sont placés manuellement au minimum local après chaque pic, sauf pour le premier seuil qui est placé de manière à éliminer les

évènements qui ne correspondent pas à un proton incident.

Ces mesures ne sont réalisées qu'à basse intensité (environ 1 pA) pour garantir la linéarité du tube photomultiplicateur et l'absence de temps mort dans l'électronique.

Capteur MIMOSIS-1

Le capteur MIMOSIS-1 [93] est un capteur monolithique à pixels actifs à base de technologie CMOS (*Complementary Metal Oxide Semiconductor*) conçu par la plateforme C4PI (Centre de Compétence pour les Capteurs CMOS à Pixels Intégrés) de l'IPHC. Le détecteur est ici segmenté en pixels, chacun avec sa propre chaîne d'acquisition.

Le passage d'une particule incidente dans le capteur entraîne la création de paires électron-trou qui sont collectées par plusieurs pixels. Si la charge collectée est supérieure au seuil de détection, un signal binaire est enregistré au niveau de chaque pixel. Le logiciel TAF (*Telescope Analysis Framework*) [94] développé par l'équipe PICSEL permet via un processus de *clusterisation* de reconstruire la position d'impact des particules et ainsi obtenir une carte en 2D du profil faisceau.

Le capteur MIMOSIS-1, illustré figure 2.17, possède une surface active de 30,96 mm de longueur pour 13,54 mm de largeur. L'épaisseur du détecteur est de 60 μm , mais son épaisseur sensible n'est que de 25 μm . Le capteur présente une grille de 1024 \times 504 pixels dont la surface est de 27 \times 30 μm^2 .

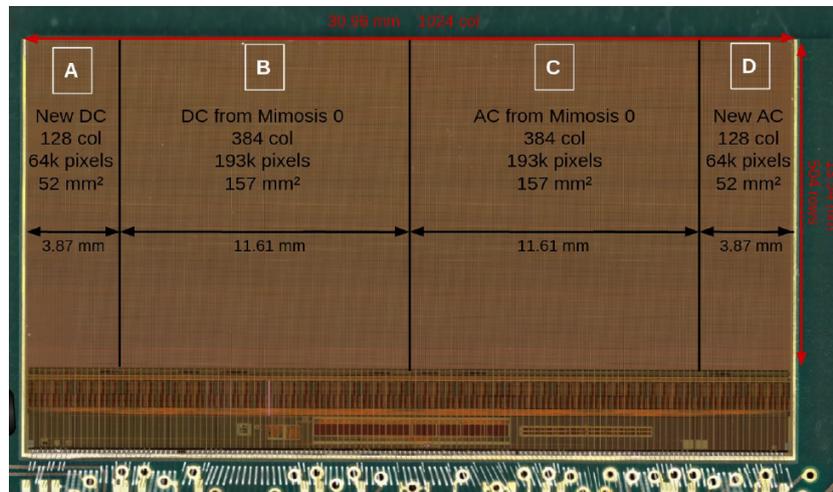


FIGURE 2.17 – Image du capteur MIMOSIS-1 avec ses dimensions et les principales caractéristiques des différentes matrices qui le composent [93]

2.6 Simulation de la ligne d'irradiation

Afin de définir les protocoles d'irradiation, développer les futures évolutions de la ligne, mais aussi calculer différentes quantités d'intérêt lors de l'analyse des expériences, une simulation Monte-Carlo de la ligne d'irradiation a été développée sur la plateforme GATE (*GEANT4 Application for Tomographic Emission*).

2.6.1 Transport de particules par méthode Monte-Carlo

La méthode Monte-Carlo est une méthode algorithmique utilisant des nombres générés aléatoirement pour calculer des valeurs numériques. Une des premières applications de cette méthode pour le transport de particules a été menée par John von Neumann, Stanislaw Ulam et Nicholas Metropolis dans le cadre du projet Manhattan [95]. C'est à ce moment qu'il a été attribué le nom « Monte-Carlo » à cette méthode, en référence aux jeux de hasard pratiqués dans le casino monégasque.

Pour le transport de particules dans la matière, la structure d'un code utilisant les méthodes par tirage Monte-Carlo prend la forme suivante [96] :

1. La particule à transporter est générée à une position donnée avec une direction et une énergie données.
2. Le libre parcours moyen λ de la particule dans le milieu est calculé puis utilisé dans la loi de probabilité P donnant la longueur d'interaction x (distance parcourue avant la prochaine interaction).

$$P(x) = \frac{1}{\lambda} e^{-\frac{x}{\lambda}} \quad (2.15)$$

La particule se déplace en ligne droite de cette longueur x selon la direction donnée et avec l'énergie associée.

3. Le processus d'interaction est sélectionné de manière aléatoire, pondéré par la section efficace de chacun des processus.
4. Une fois le processus sélectionné, l'état final de la particule post-interaction est calculé, donnant ainsi une nouvelle direction et une nouvelle énergie pour réaliser le prochain pas.

Cette séquence d'étapes est répétée jusqu'à ce que la particule quitte le milieu ou qu'elle y soit stoppée.

Le transport de particules par méthode de Monte-Carlo est un outil important aussi bien en physique des particules qu'en physique médicale, amenant à la création de nombreux logiciels utilisant cette méthode, chacun ayant été pensé pour une catégorie d'applications.

2.6.2 GEANT4 et GATE

Le code de simulation GEANT4 [97] (*GEometry ANd Tracking 4*) est une boîte à outils pour la simulation du transport de particules dans la matière par méthode de Monte-Carlo. Il est développé dans le cadre d'une collaboration internationale et prend la forme d'un ensemble de bibliothèques utilisant le langage C++ dont le code est en *open source*.

Cet outil permet donc de simuler n'importe quel type de source et n'importe quelle géométrie et d'en extraire les quantités physiques issues de l'interaction des particules avec le milieu. Si son application principale reste la physique des hautes énergies, son utilisation dans les applications spatiales ou en physique médicale est aujourd'hui répandue. Cependant, le code C++ orienté objet et l'immense variété des fonctionnalités disponibles peut rendre compliqué le développement d'une simulation.

GATE est une plateforme de simulation venant appliquer une surcouche «*user-friendly*» aux bibliothèques GEANT4 et ajouter des fonctionnalités spécifiques pour le développement de simulations Monte-Carlo dédiées aux applications médicales [98–101]. GATE propose une syntaxe orientée script pour appeler les différentes fonctions de GEANT4 et utilise un système d'acteurs permettant une extraction simple et automatisée des quantités physiques d'intérêt.

2.6.3 Description et paramétrage de la simulation

La simulation de la ligne d'irradiation PRECy a été réalisée sur la version 9.1 de GATE. L'ensemble des composants a été modélisé suivant les plans de conception de la ligne d'irradiation.

La source de protons au début de la ligne a été modélisée avec la classe *PencilBeam* pour reproduire le caractère divergent du faisceau. Les distributions des angles et des positions ont été sélectionnées en se basant sur le profil faisceau non diffusé mesuré au niveau des profileurs. Quant à l'émittance, la valeur utilisée est une mesure réalisée au niveau de l'extraction du cyclotron [102].

De nombreux paramètres sont disponibles pour affiner les modèles physiques utilisés dans la simulation. La littérature présente plusieurs études concernant l'optimisation de ces paramètres pour la simulation de systèmes de protonthérapie [103, 104]. Cependant, ces simulations ont été réalisées pour des faisceaux cliniques.

Un premier test simulant le pic de Bragg pour des protons de 25 MeV dans l'eau (potentiel d'excitation moyen $\langle I \rangle$ fixé à 78 eV [105]) a été réalisé pour optimiser les paramètres physiques de la simulation en se basant sur la littérature. Le pic de Bragg simulé est ensuite comparé à un pic obtenu par calcul analytique via la méthode de Bortfeld [106] pour quantifier l'influence de chaque paramètre. Les résultats obtenus sont présentés figure 2.18.

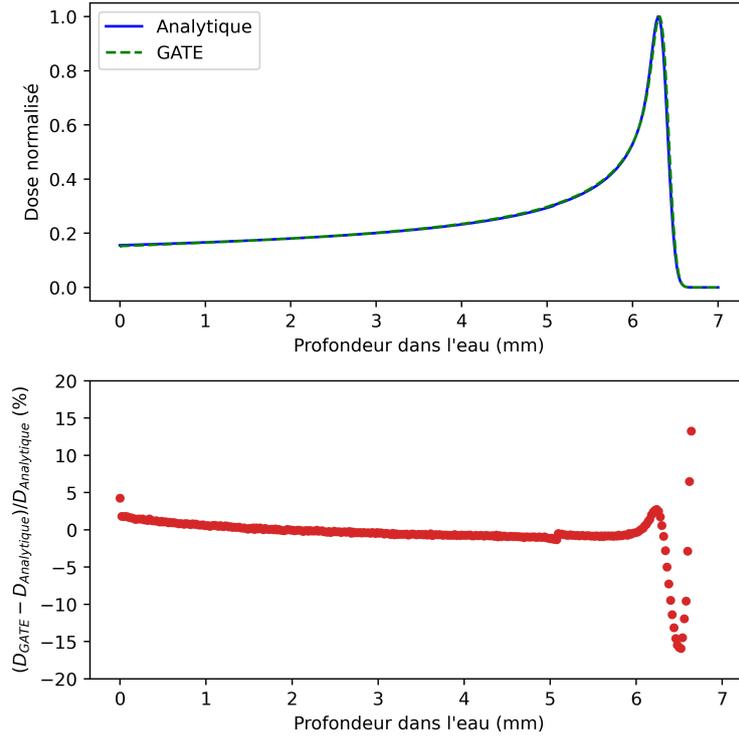


FIGURE 2.18 – Comparatif entre un pic de Bragg dans l'eau pour des protons de 25 MeV obtenu avec GATE (vert) et le même pic obtenu par méthode analytique (bleu). La courbe rouge représente l'écart relatif entre les deux courbes

L'optimisation de ces paramètres permet d'obtenir un très bon accord entre le pic de Bragg analytique et le pic simulé. J'obtiens un écart relatif inférieur à $\pm 2\%$ entre les deux courbes sauf dans la région du pic de Bragg où la faible différence de parcours ($R_{GATE} = (6,38 \pm 0,01)$ mm; $R_{Analytique} = 6,37$ mm) entraîne un écart important au niveau de la chute du pic.

Nous observons que l'écart de parcours entre la simulation et le modèle analytique est de la même taille que les voxels utilisés dans la simulation. L'écart entre le modèle analytique et la simulation dans cette région est donc corrélé aux dimensions des voxels : réduire leur taille devrait permettre de réduire cette erreur.

Néanmoins, ce test préliminaire indique que GATE est capable de reproduire un pic de Bragg à 25 MeV de manière cohérente avec une méthode analytique issue de la littérature en utilisant les paramètres présentés dans la table 2.1 ci-dessous.

Paramètre	Valeur
Liste Physique	QGSP_BIC_HP_EMY
Échantillonnage des tables DEDX	25 bins/decade
Seuil de production (e^- , e^+ , γ)	0,025 mm
Longueur de pas maximum (p^+)	0,020 mm

TABLE 2.1 – Paramètres physiques de la simulation GATE de la ligne d'irradiation

2.7 Contrôle de la dose

Une fois les paramètres intervenant dans le calcul de la dose caractérisés, il est possible de réaliser des irradiations et donc de contrôler l'impact global de l'ensemble de ces paramètres. Pour ce faire, j'ai utilisé différents types de films radiochromiques.

2.7.1 Principe de fonctionnement

Les films radiochromiques sont un dispositif pour le contrôle d'appareils délivrant des rayonnements ionisants. Ils se composent d'une partie active à base d'un colorant dont la teinte change lors de l'exposition à un rayonnement ionisant. Ce réactif est déposé ou encapsulé par une ou plusieurs couches de plastique transparent.

Le colorant composant la couche active est souvent un monomère tel que la butadiyne qui se polymérise lors d'un apport d'énergie par irradiation. Il est donc possible de remonter à la dose déposée lors de l'irradiation du film après étalonnage.

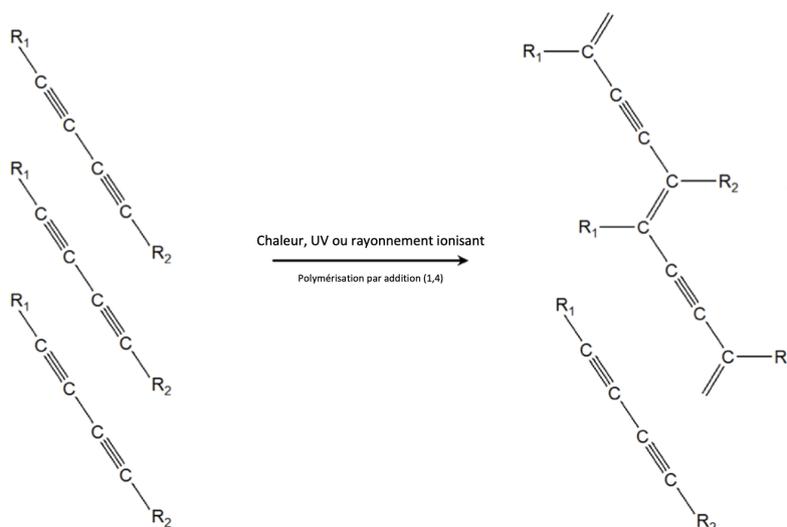


FIGURE 2.19 – Réaction chimique réalisée dans la partie active d'un film Gafchromic EBT3 [107]

2.7.2 Caractéristiques des films utilisés sur la plateforme

Dans les travaux présentés ci-dessous, trois modèles de films différents sont utilisés : les Gafchromic EBT3, EBT-XD et les Orthochromic OC-1. Leurs principales caractéristiques sont présentées figure 2.20 ainsi que dans les tables 2.2 et 2.3 [108–111] :

2.7. CONTRÔLE DE LA DOSE

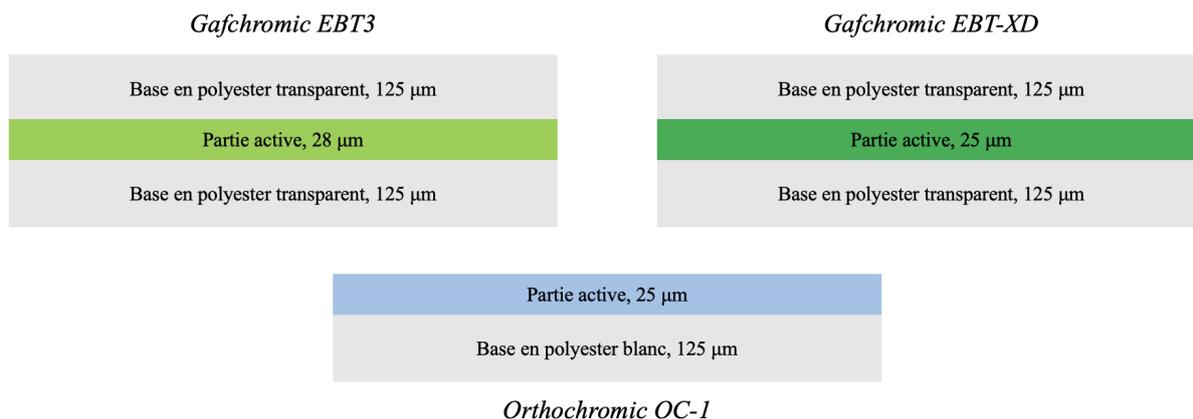


FIGURE 2.20 – Structure des films radiochromiques utilisés dans ces travaux. Les couleurs mettent en évidence la différence d'épaisseur et de composition de la partie active entre les différents modèles

Modèle de film	Gafchromic EBT3	Gafchromic EBT-XD	Orthochromic OC-1
Gamme de dose mesurable	0,1 - 20 Gy	0,1 – 60 Gy	N/A
Gamme de dose optimale	0,2 – 10 Gy	0,4 – 40 Gy	0,1 – 100 Gy
Transparence	Oui	Oui	Non

TABLE 2.2 – Caractéristiques principales des films radiochromiques utilisés dans ces travaux

Matériau	Composition (at. %)												
Gafchromic EBT3													
	ρ (g.cm ⁻³)	H	Li	C	N	O	Na	Mg	Al	S	Cl	K	Ti
Polyester	1,35	36,4		45,4		18,2							
Partie active	1,25	56,9	0,6	27,6		13,3			1,6				
Gafchromic EBT-XD													
	ρ (g.cm ⁻³)	H	Li	C	N	O	Na	Mg	Al	S	Cl	K	Ti
Polyester	1,35	36,4		45,4		18,2							
Partie active	1,25	57,1	0,6	28,5	0,4	11,7	0,1		1,4	0,1	0,1		
Orthochromic OC-1													
	ρ (g.cm ⁻³)	H	Li	C	N	O	Na	Mg	Al	S	Cl	K	Ti
Polyester	1,35	52,8		33,6		12,3							1,3
Partie active	1,35	52,4	2,8	28,3		15,0	0,3	0,8			0,2	0,2	

TABLE 2.3 – Composition des films radiochromiques utilisés dans ces travaux

2.7.3 Protocole d'analyse

Pour les trois types de films, la quantité d'intérêt à mesurer est la différence optique nette ou $netOD$ [112] :

$$netOD = -\log_{10} \left(\frac{OD_{après\ irr.}}{OD_{avant\ irr.}} \right) \quad (2.16)$$

Où $OD_{avant\ irr.}$ et $OD_{après\ irr.}$ représentent respectivement la coloration du film avant et après irradiation.

Pour obtenir ces données, les films sont numérisés à l'aide d'un scanner EPSON Perfection V700 avec un échantillonnage de 360 points par pouce (soit $70,56 \mu\text{m}$ de résolution spatiale) et chaque couleur encodée sur 16 bits. Pour les films Gafchromic, transparents, le scanner est utilisé en mode transmission alors que la numérisation des films Orthochromic, opaques, est faite en mode réflexion.

L'analyse de la coloration des films est réalisée sur le canal rouge car c'est celui qui présente la meilleure sensibilité. Pour tous les modèles de films utilisés, la valeur de $OD_{après\ irr.}$ est obtenue en numérisant le film 24 heures après irradiation. Pour $OD_{avant\ irr.}$, la méthode dépend du type de film utilisé :

- **Gafchromic EBT3 et EBT-XD** : Le film est numérisé avant irradiation puis recalé de manière rigide sur le film post-irradiation via le plugin *TurboReg* d'imageJ [113]. Ainsi je prends en compte les variations de $OD_{avant\ irr.}$ dans le champ d'irradiation.
- **Orthochromic OC-1** : La valeur est obtenue en mesurant la coloration moyenne autour du champ d'irradiation étudié. Cette approche permet d'améliorer la sensibilité du film et la stabilité de sa réponse.

$netOD$ est ensuite reliée à la dose déposée par la fonction d'étalonnage suivante [112] :

$$D = a \times netOD + b \times netOD^c \quad (2.17)$$

Où a , b et c sont des paramètres à déterminer par ajustement de la fonction d'étalonnage sur un jeu de données où la dose est connue.

Il s'agit d'un protocole différent de celui fourni par le fabricant des films Gafchromic [108] qui se base sur la différence optique ΔOD :

$$\Delta OD = OD_{avant\ irr.} - OD_{après\ irr.} \quad (2.18)$$

Où $OD_{après\ irr.}$ représente la densité optique moyenne mesurée dans le champ d'irradiation et $OD_{avant\ irr.}$ la densité optique d'une région non-irradiée du même film mesurée au voisinage du champ d'irradiation. Il n'y a donc pas de numérisation et de recalage du film avant l'irradiation.

Ce protocole utilise une fonction étalonnage différente de l'équation (2.17) :

$$D = \frac{b}{\Delta OD - a} + c \quad (2.19)$$

Où a , b et c sont également des paramètres à déterminer par ajustement de la fonction d'étalonnage sur un jeu de données où la dose est connue.

Lors d'une étude précédente, j'ai comparé la stabilité et la précision de la dose mesurée sur les films Gafchromic EBT3 pour les deux protocoles [114]. Les résultats que j'ai obtenu sont présentés figure 2.21.

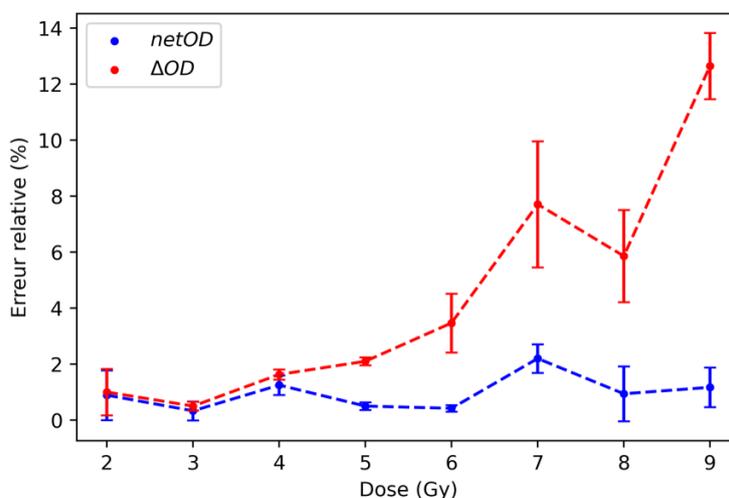


FIGURE 2.21 – Évolution de l'erreur relative entre la dose théorique et la dose mesurée sur des films Gafchromic EBT3 pour les deux protocoles présentés

Nous observons que pour le protocole ΔOD (en rouge sur la figure), l'erreur sur la dose mesurée augmente avec la dose déposée pour atteindre $(12,65 \pm 1,18)$ % pour 9 Gy, tandis que l'erreur maximale obtenue avec le protocole netOD est de $(2,20 \pm 0,51)$ % pour 7 Gy. Pour la totalité de la gamme de dose étudiée, l'erreur relative obtenue avec le protocole netOD est inférieure à celle obtenue avec le protocole ΔOD . J'utiliserai donc uniquement le protocole avec recalage du fond netOD dans la suite de ce manuscrit.

2.7.4 Extraction des profils faisceau

Une fois la carte de fluence mesurée avec le capteur CMOS reconstruite ou la numérisation du film radiochromique convertie en dose, il est possible d'extraire un profil faisceau selon l'axe horizontal et vertical tel qu'illustré figure 2.22.

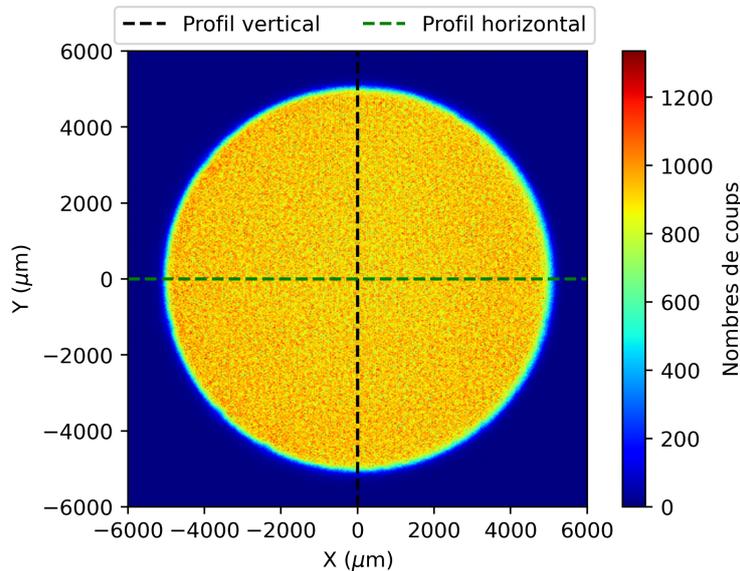


FIGURE 2.22 – Illustration de la position des profils pour une carte de fluence obtenue avec le capteur CMOS

Ces profils sont la projection sur un axe d'une tranche de la carte 2D passant par le centre du champ d'irradiation. Il est également possible d'extraire ces profils des cartes de fluence ou de dose obtenues via la simulation de la ligne d'irradiation. Ces profils seront comparés de manière qualitative au cours du prochain chapitre.

Chapitre 3

Validation dosimétrique de la ligne d'irradiation PRECy

3.1 Maîtrise du *TEL*

Le calcul du *TEL* dépend non seulement de la connaissance de l'énergie du faisceau à l'extraction du cyclotron mais aussi de la caractérisation des effets des différents éléments interceptifs de la ligne la modifiant (diffuseur, fenêtre de la sortie air et dégradeur en énergie).

Dans un premier temps, j'ai étalonné les quatre détecteurs utilisés. J'ai ensuite mesuré l'énergie du faisceau à l'extraction sur l'ensemble de la gamme d'énergie d'extraction du cyclotron. Enfin, j'ai mesuré les spectres en énergie dans le plan d'irradiation lors de l'utilisation du diffuseur et du dégradeur en énergie.

3.1.1 Étalonnage des détecteurs au silicium

Mesure de la zone non-déplétée et de la résolution en énergie

Pour connaître la tension à appliquer sur nos détecteurs afin de les dépléter sur toute leur épaisseur, une série de mesures sous vide avec une source α a été réalisée. Pour chaque détecteur, le spectre a été mesuré pour la source positionnée de chaque côté du détecteur (côté jonction et côté zone de déplétion) en faisant varier la tension de polarisation. Lorsque le signal mesuré côté zone de déplétion n'augmente plus avec la tension, c'est que le détecteur est a priori entièrement déplété. C'est à cette tension que le détecteur est utilisé pour réaliser l'ensemble des mesures.

La différence de signal entre les deux faces me permet d'évaluer l'épaisseur de la zone non-déplétée, où l'énergie déposée par le faisceau n'est pas mesurée. Le spectre obtenu est également utilisé pour déterminer la résolution en énergie R_E de nos détecteurs, ainsi qu'un premier étalonnage comme discuté dans le chapitre précédent.

Les valeurs obtenus en canaux pour chacune des énergies émises par la source à la tension optimale pour chaque détecteur sont présentées table 3.1.

Cadmium 244 : $E_\alpha = 5,155$ MeV				
Détecteur	Signal _{jonc.} (Cx)	Signal _{depl.}	$R_{E,jonc.}$ (%)	$R_{E,depl.}$ (%)
Si ₁	10250 ± 27	10186 ± 37	0,26	0,36
Si ₂	10227 ± 27	10185 ± 28	0,26	0,27
Si ₃	10352 ± 27	10310 ± 28	0,26	0,27
Si ₄	10537 ± 27	/	0,26	/
Americium 241 : $E_\alpha = 5,486$ MeV				
Détecteur	Signal _{jonc.} (Cx)	Signal _{depl.}	$R_{E,jonc.}$ (%)	$R_{E,depl.}$ (%)
Si ₁	10913 ± 26	10855 ± 38	0,24	0,35
Si ₂	10887 ± 27	10847 ± 28	0,25	0,26
Si ₃	11026 ± 31	10983 ± 24	0,28	0,22
Si ₄	11217 ± 24	/	0,21	/
Plutonium 239 : $E_\alpha = 5,805$ MeV				
Détecteur	Signal _{jonc.} (Cx)	Signal _{depl.}	$R_{E,jonc.}$ (%)	$R_{E,depl.}$ (%)
Si ₁	11543 ± 25	11494 ± 28	0,22	0,24
Si ₂	11519 ± 26	11485 ± 27	0,23	0,24
Si ₃	11658 ± 25	11622 ± 23	0,21	0,20
Si ₄	11865 ± 23	/	0,19	/

TABLE 3.1 – Résultats des mesures en source α . Signal_{depl.} et Signal_{jonc.} représentent l'amplitude du signal mesuré lorsque la source est placée respectivement du côté jonction et du côté zone de déplétion du détecteur

Nous observons que l'écart de mesure entre les deux faces est de l'ordre de 0,5 %, ce qui correspond à une différence d'énergie mesurée $\Delta_{E,\alpha}$ entre 20 et 30 keV. En utilisant un pouvoir d'arrêt constant des α dans le silicium $(dE/dx)_\alpha$ pour chaque énergie fourni par la base de données ASTAR [115], il est possible d'estimer l'épaisseur de la zone non-déplétée ZND pour les trois premiers détecteurs :

$$ZND = \frac{\Delta_{E,\alpha}}{(dE/dx)_\alpha} \quad (3.1)$$

J'obtiens donc une ZND de respectivement $(0,20 \pm 0,01)$, $(0,14 \pm 0,01)$ et $(0,15 \pm 0,01)$ μm . Ces valeurs sont très faibles comparées à l'épaisseur des détecteurs (252, 718, et 1022 μm). Je considère donc que les détecteurs sont entièrement déplétés. Les particules étant arrêtées dans le quatrième détecteur, la mesure de la zone non-déplétée n'est pas nécessaire.

La résolution en énergie varie de 0,22 % à 0,36 % pour les quatre détecteurs. Nous constatons que celle-ci est meilleure lorsque la source fait face au côté jonction du détecteur. La mesure est donc plus précise pour les particules s'arrêtant dans le détecteur en entrant par cette face. C'est donc dans cette orientation que sont placés les détecteurs dans l'axe faisceau. La moyenne sur les trois pics de la résolution en énergie R_E pour chaque détecteur pour les énergies de cette source est présentée table 3.2.

Détecteur	R_E (%)
Si ₁	0,24 ± 0,02
Si ₂	0,25 ± 0,02
Si ₃	0,25 ± 0,05
Si ₄	0,22 ± 0,04

TABLE 3.2 – Résolution en énergie des détecteurs utilisés (mesures sous vide)

Il est à noter que les résolutions en énergie dans cette table correspondent à la largeur des pics mesurés. Cette mesure comprend donc les sous-structures du spectre, non discernables des pics principaux, dans les conditions de la mesure.

Auto-étalonnage des détecteurs

Pour étendre l'étalonnage de nos détecteurs sur une gamme plus grande que celle donnée par la source α , je réalise la procédure d'auto-étalonnage présentée dans la section 2.5.1. Le calcul de l'énergie déposée dans les détecteurs pour différentes énergies de faisceau à l'entrée du télescope a été réalisée via une simulation Monte-Carlo. La figure 3.1 présente l'étalonnage obtenu pour le troisième détecteur pour un énergie d'extraction théorique de 24.50 MeV et 25.50 MeV.

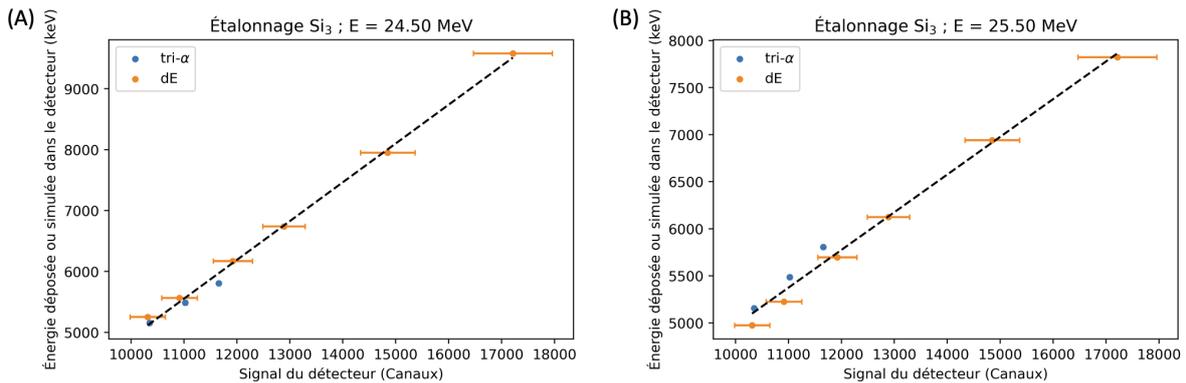


FIGURE 3.1 – Courbe d'étalonnage pour le troisième détecteur pour une énergie théorique d'extraction de (A) 24,50 MeV et (B) 25,50 MeV. Les points bleus représentent les mesures réalisées avec la source α (énergie mesurée), les points oranges celles réalisées avec le faisceau de protons (énergie simulée) et la courbe en pointillé noir la fonction d'étalonnage obtenue

Ces deux étalonnages montrent les conséquences d'un mauvais choix d'énergie théorique d'extraction lors de l'auto-étalonnage. Pour le cas figure 3.1.(A), l'énergie du faisceau est trop faible, ce qui conduit à une surévaluation du dépôt d'énergie calculé. À l'inverse, une

énergie du faisceau trop élevée entraîne une sous-évaluation du dépôt d'énergie calculé. Dans les deux cas, la courbe d'étalonnage obtenue ne passe plus par les mesures réalisées avec la source α .

Afin de trouver l'énergie optimale pour réaliser l'auto-étalonnage, cette procédure est réalisée pour un ensemble d'énergies théoriques d'extraction du faisceau, comprises entre 24,75 MeV et 25 MeV, avec un pas de 10 keV.

Pour chaque énergie d'extraction utilisée, je réalise un ajustement de la fonction d'étalonnage sur les mesures avec le faisceau et en source α . Les valeurs de R^2 obtenues pour chaque détecteur en fonction de l'énergie théorique d'extraction sont présentées figure 3.2.

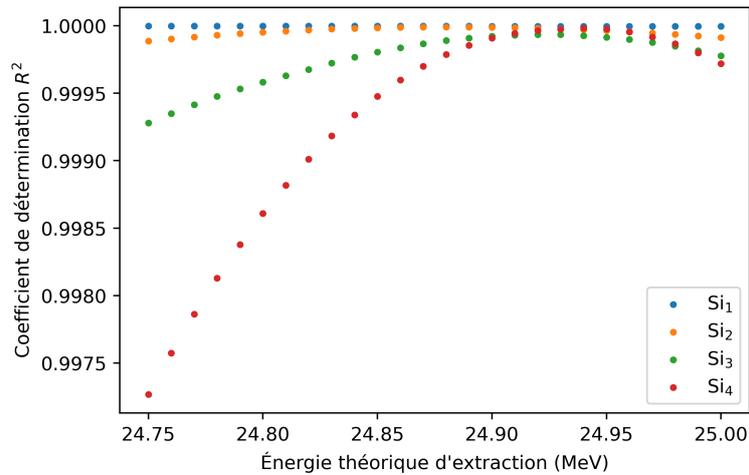


FIGURE 3.2 – Coefficient de détermination R^2 pour l'étalonnage de chacun des détecteurs en fonction de l'énergie théorique d'extraction (mesures sous vide)

Ces résultats indiquent que pour chaque détecteur, le maximum de R^2 (donc l'alignement optimal des mesures) est atteint pour une énergie d'extraction différente (respectivement 24,75 ; 24,88 ; 24,92 et 24,94 MeV). Je moyenne donc le R^2 des quatre détecteurs pour chaque énergie théorique d'extraction et trouve que l'étalonnage optimal est obtenu pour une énergie de $(24,93 \pm 0,01)$ MeV.

Les courbes d'étalonnage de chaque détecteur obtenues pour cette énergie sont présentées figure 3.3.

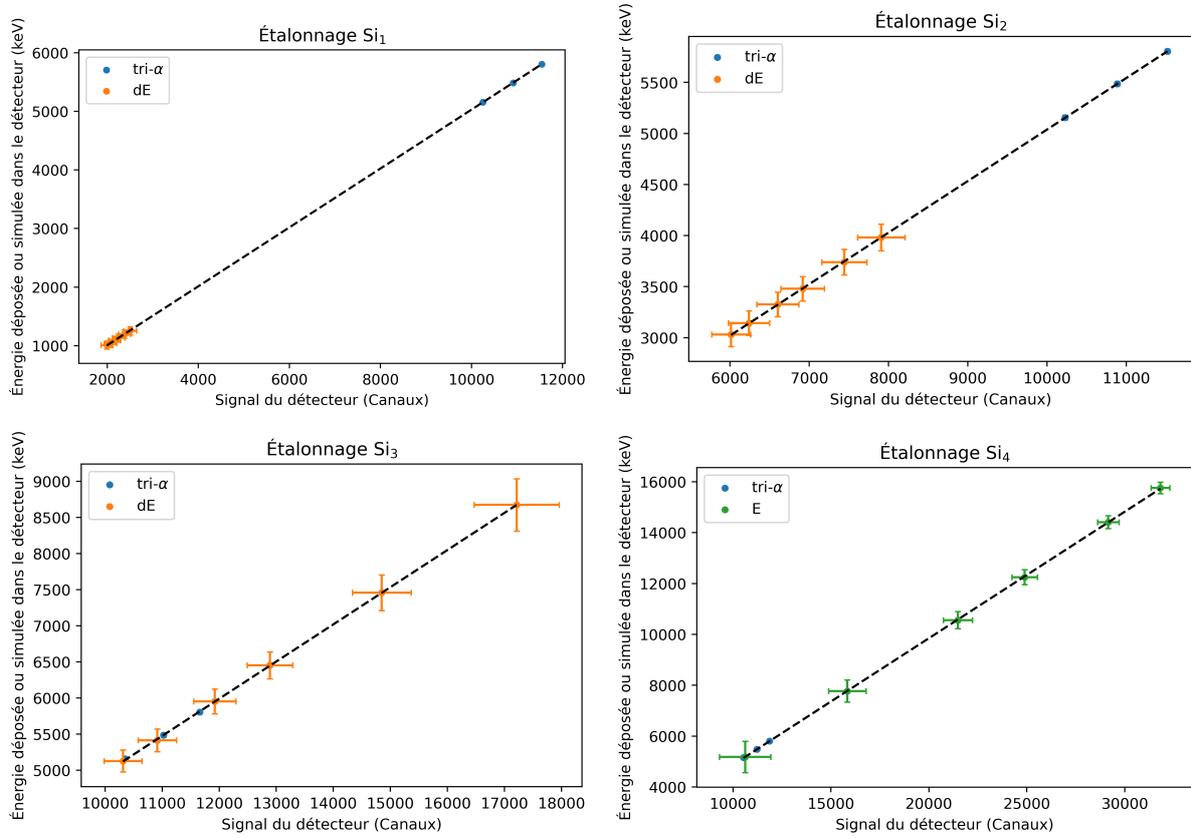


FIGURE 3.3 – Courbes d'étalonnage des quatre détecteurs obtenues après la procédure d'auto-étalonnage (mesures sous vide). Les points bleus représentent les mesures réalisées avec la source α (énergie mesurée), les points oranges et verts celles réalisées avec le faisceau de protons (énergie simulée) et la courbe en pointillé noir la fonction d'étalonnage obtenue

J'évalue ensuite l'erreur issue de l'étalonnage ϵ_{Si} sur la mesure en énergie. Pour ce faire, je calcule l'écart relatif moyen entre l'énergie déposée dans le détecteur donnée par la fonction d'étalonnage et celle obtenue via la simulation Monte-Carlo de l'expérience pour l'ensemble des mesures avec le faisceau. Les valeurs de ϵ_{Si} obtenues pour chaque détecteur sont présentées table 3.3.

Détecteur	ϵ_{Si} (%)
Si ₁	0,185
Si ₂	0,070
Si ₃	0,116
Si ₄	0,151

TABLE 3.3 – Erreur associée à l'étalonnage pour les quatre détecteurs (mesures sous vide)

3.1.2 Mesure de l'énergie d'extraction maximum

Une mesure de l'énergie du faisceau à l'extraction maximum est réalisée sous vide dans la chambre à réaction en bout de ligne. Cette mesure me permet de déterminer le spectre en énergie à utiliser comme source pour la simulation Monte-Carlo de la ligne d'irradiation.

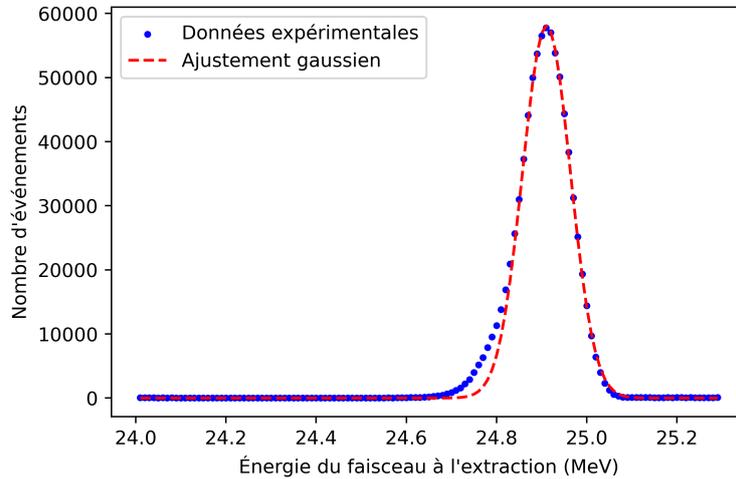


FIGURE 3.4 – Spectre en énergie mesuré sous vide pour l'énergie d'extraction maximum

Sur cette figure, les points bleus représentent les données expérimentales et la courbe rouge l'ajustement d'une fonction gaussienne sur ces données. Cet ajustement donne une centroïde E_{beam} égal à 24,91 MeV ainsi qu'un écart-type σ_{beam} de 53 keV.

Pour calculer l'incertitude sur ces deux paramètres, j'utilise respectivement l'erreur sur l'étalonnage $\epsilon_{Si(1,2,3,4)}$ et la résolution en énergie $R_{E(1,2,3,4)}$ de chaque détecteur ainsi que l'erreur ϵ_{fit} sur le résultat donné par l'algorithme d'ajustement. Ainsi l'erreur relative sur la centroïde ϵ_E et celle sur l'écart-type ϵ_σ se calculent de la manière suivante :

$$\epsilon_E = \sqrt{(\epsilon_{Si,1})^2 + (\epsilon_{Si,2})^2 + (\epsilon_{Si,3})^2 + (\epsilon_{Si,4})^2 + (\epsilon_{fit,E})^2} \quad (3.2)$$

$$\epsilon_\sigma = \sqrt{(R_{E,1})^2 + (R_{E,2})^2 + (R_{E,3})^2 + (R_{E,4})^2 + (\epsilon_{fit,\sigma})^2} \quad (3.3)$$

Nous obtenons donc une modélisation de notre faisceau d'énergie $E_{beam} = (24,91 \pm 0,07)$ MeV et de dispersion en énergie $\sigma_{beam} = (53 \pm 1)$ keV. Une mesure similaire réalisée dans l'air permet de calculer une énergie de faisceau de $(24,93 \pm 0,31)$ MeV et une dispersion en énergie σ_{beam} de (80 ± 2) keV.

Cette mesure de l'énergie est compatible avec l'énergie théorique d'extraction utilisée lors de l'auto-étalonnage des détecteurs, ce qui confirme la cohérence globale de notre protocole.

Nous observons également un écart entre le modèle gaussien et le spectre mesuré au niveau des énergies plus faibles que la centroïde. Ces protons proviennent probablement de la diffusion du faisceau sur les éléments interceptifs présents entre l'extraction et le système de détection.

Nous considérons donc que l'ajustement gaussien présenté figure 3.4 est une représentation fidèle du spectre en énergie du faisceau à l'entrée de la ligne. La centroïde et l'écart-type de cet ajustement seront utilisés comme paramètres d'entrée de la simulation de la ligne d'irradiation.

3.1.3 Mesure de l'énergie d'extraction en fonction de la position de l'éplucheur

Afin de valider l'étalonnage en énergie du cyclotron fourni par le constructeur, j'ai mesuré le spectre en énergie du faisceau à l'extraction pour différentes énergies théoriques d'extraction. Cette dernière est sélectionnée par la position de l'éplucheur au sein de l'accélérateur.

Si nous maîtrisons le spectre en énergie du faisceau pour toutes les positions de l'éplucheur, il est alors possible de délivrer un faisceau de n'importe quelle énergie dans le plan d'irradiation.

Le spectre en énergie du faisceau à l'extraction a été mesuré tous les 0,5 MeV entre 25 MeV et 16 MeV. Les différentes énergies mesurées sont représentées figure 3.5. Les données sont séparées en deux séries. La transition de la première à la seconde correspond à un changement des réglages de l'aimant principal de l'accélérateur.

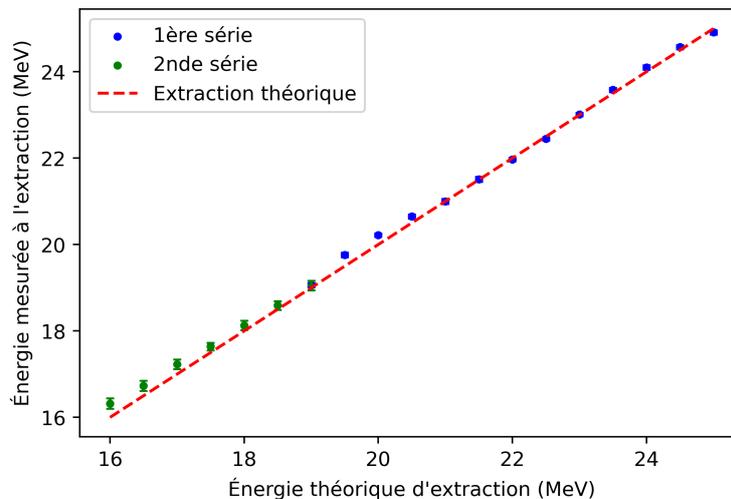


FIGURE 3.5 – Énergie mesurée à l'extraction en fonction de l'énergie théorique d'extraction. Les barres d'erreur sur chaque point correspondent à largeur du spectre σ_{beam} ($\pm 1\sigma$). Pour la première série, elles sont confondues dans l'épaisseur des points

Pour la première série, nous observons que l'énergie mesurée à l'extraction est cohérente avec la consigne indiquée à l'accélérateur pour la gamme en énergie présentée. Pour une extraction théorique comprise entre 25 MeV à 21 MeV ainsi que celle à 19 MeV, l'écart entre la valeur théorique et la valeur mesurée reste inférieure à 100 keV. Entre 21 MeV et 19,50 MeV, cet écart augmente pour atteindre un maximum de 220 keV pour une extraction théorique à 20 MeV, soit 1,1 %.

Pour les énergies théoriques d'extraction inférieures à 19,50 MeV, correspondant à la seconde série, nous observons également l'apparition d'une seconde composante sur le spectre en énergie, telle qu'illustrée figure 3.6. L'ajustement des données se réalisent donc avec deux gaussiennes.

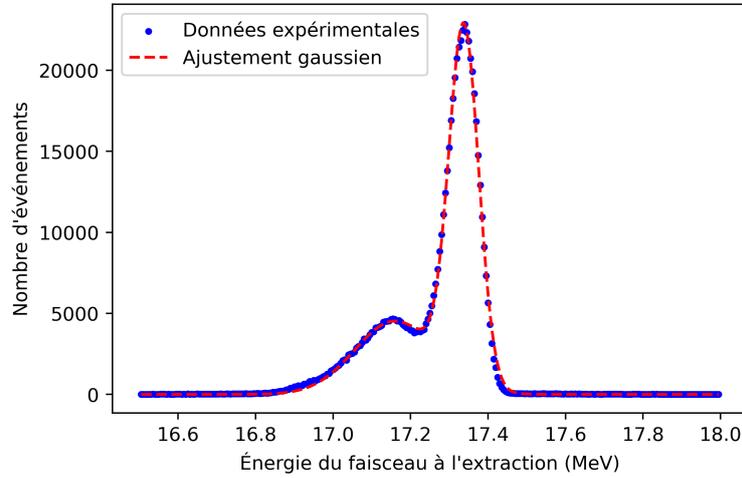


FIGURE 3.6 – Spectre en énergie du faisceau pour une extraction théorique à 17 MeV

Pour cette seconde série, nous observons un écart croissant entre l'énergie mesurée et l'énergie théorique d'extraction, aussi bien pour la composante principale que l'énergie moyenne du spectre mesuré. Cet écart atteint respectivement 400 keV et 320 keV pour une énergie théorique d'extraction à 16 MeV, soit un écart relatif respectif de 2,5 % et 2,0 %.

J'ai également calculé l'écart en énergie entre les deux composantes pour ces configurations. Les écarts obtenus sont reportés table 3.4.

Énergie théorique d'extraction (MeV)	Écart entre les deux composantes (keV)
19,00	180
18,50	100/120
18,00	170
17,50	180
17,00	180
16,50	200
16,50	190

TABLE 3.4 – Écarts en énergie mesurés entre les deux composantes du faisceau à l'extraction

Nous observons que l'écart en énergie entre les deux composantes est compris entre 100 keV et 200 keV. Cette tendance pourrait donc appuyer la théorie que l'éplucheur extrait un deuxième tour de faisceau pour ces configurations.

Cependant, dans le cas de l'extraction à 18,50 MeV, le spectre ne peut pas être ajusté par deux gaussiennes et en nécessite une troisième. Le spectre mesuré et son ajustement sont présentés figure 3.7.

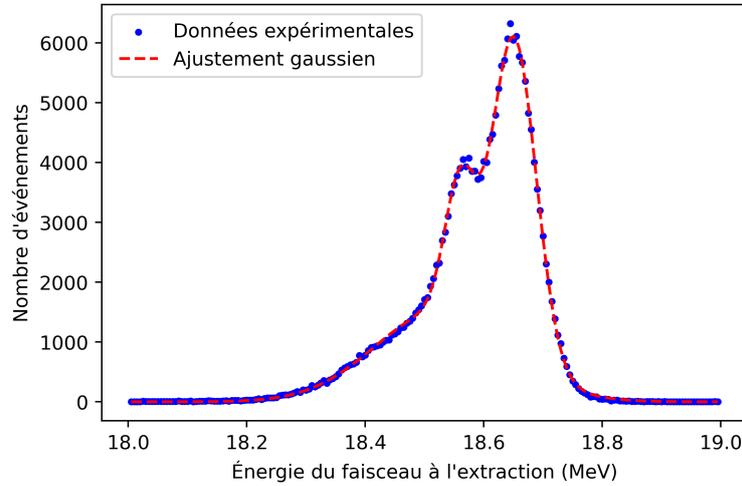


FIGURE 3.7 – Spectre en énergie du faisceau pour une extraction théorique à 18.5 MeV

Les centroïdes des trois gaussiennes ajustées sont $(18,65 \pm 0,05)$ MeV, $(18,56 \pm 0,05)$ MeV, $(18,53 \pm 0,05)$ MeV. Nous obtenons donc un écart maximum de 120 keV entre les composantes.

Il est également à noter que le spectre obtenu dépend directement du réglage machine. Le spectre en énergie pour une extraction théorique à 19 MeV a été mesuré avant et après le changement des réglages de l'accélérateur entre la première et la seconde série. Ce changement entraîne un décalage de 40 keV du spectre mesuré, ainsi qu'un changement dans le rapport d'intensité entre les deux composantes.

Ces résultats montrent que notre hypothèse de l'extraction de deux tours d'accélérateur est sûrement incomplète et n'est pas suffisamment représentative du comportement du faisceau au sein de l'accélérateur et des lignes de transport.

L'étalonnage en énergie du cyclotron fourni par le constructeur ne permet donc qu'une sélection approximative de l'énergie d'extraction, particulièrement pour les plus faibles énergies. Dans la suite de ce manuscrit, j'utiliserai donc uniquement l'énergie d'extraction maximum du faisceau où le spectre en énergie à l'extraction est maîtrisé. La diminution de l'énergie du faisceau est donc réalisée uniquement avec le dégradeur en énergie.

3.1.4 Mesure des spectres en énergie lors de l'utilisation du dégradeur en énergie

Je mesure les spectres en énergie à l'air afin de valider que ma simulation de la ligne reproduit bien les spectres mesurés. Cette mesure est réalisée pour l'ensemble des quarante configurations diffuseur/dégradeur de la ligne à l'énergie d'extraction maximum

Les spectres mesurés sont comparés à ceux obtenus en simulation pour validation. Une partie de ces résultats sont présentés figure 3.8.

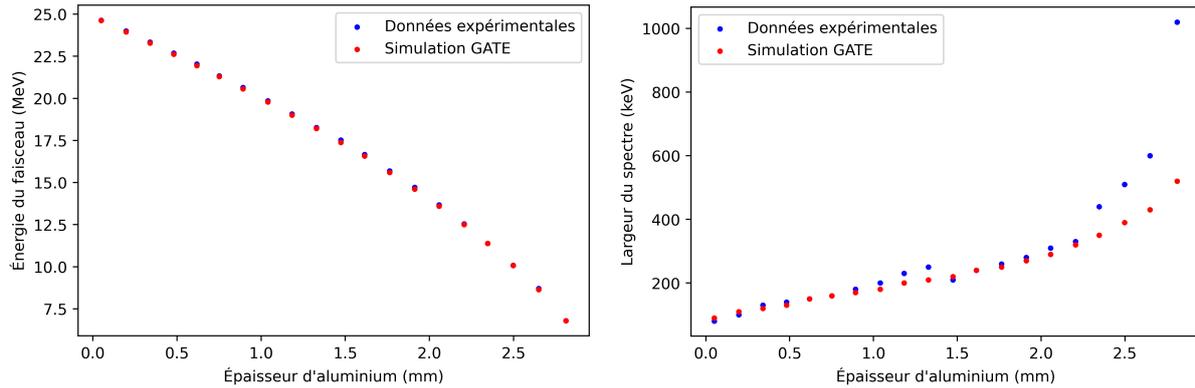


FIGURE 3.8 – Énergie du faisceau et largeur du spectre en fonction l'épaisseur d'aluminium traversée par le faisceau. Les points bleus correspondent aux mesures expérimentales et les points rouges aux résultats issus de la simulation de la ligne d'irradiation

Sur la figure de gauche, nous observons un très bon accord entre les énergies mesurées et celles calculées par la simulation Monte-Carlo. Sur l'ensemble des mesures, l'écart moyen entre l'énergie mesurée et celle calculée est de $(0,37 \pm 0,31) \%$.

Pour la largeur du spectre, nous observons que la largeur du spectre mesurée est plus importante que celle simulée entre 1 et 1,5 mm d'aluminium et à partir de 2,2 mm. Cet écart survient lorsque les protons arrivent dans l'air entre les détecteurs avec une énergie faible, ce qui entraîne un *straggling* en énergie important. La simulation réalise une mesure directe du spectre en énergie du faisceau et n'observe donc pas ce phénomène.

Ce résultat démontre néanmoins la capacité de la simulation Monte-Carlo développée au cours de ces travaux à reproduire le spectre en énergie du faisceau dans le plan d'irradiation.

3.1.5 Conclusion sur la maîtrise du TEL

Les différentes expériences présentées dans ce chapitre ont permis de mesurer l'énergie du faisceau à l'extraction et pour l'ensemble des configurations de la ligne. Ces mesures m'ont permis de valider que ma simulation de la ligne d'irradiation reproduit correctement les spectres en énergie mesurés.

Notre mesure de l'énergie à l'extraction nominale de $(24,91 \pm 0,07) \text{ MeV}$ est cohérente avec la mesure publiée précédemment à $(24,85 \pm 0,14) \text{ MeV}$ [116]. Pour les énergies d'extraction inférieures, mes travaux représentent les premières mesures réalisées.

Le TEL_t calculé à partir de ces énergies d'extraction présente une erreur relative δ_{et} qui correspond à la propagation des erreurs ϵ_E et ϵ_σ (équations (3.2) et (3.3)) sur la valeur du TEL_t . Pour estimer cette erreur, je maximise l'erreur sur le spectre en énergie et calcule le TEL_t dans l'eau. Les valeurs obtenues sont présentées table 3.5.

Propagation des erreurs	E_{beam} (MeV)	σ_{beam} (keV)	TEL_t (keV/ μm)
Non	24,91	53	2,181
Oui	24,84	54	2,186

TABLE 3.5 – Calcul du TEL_t à l'extraction dans l'eau pour avec et sans propagation des erreurs sur la mesure du spectre en énergie

Les données dans ce tableau indiquent que l'erreur sur la mesure du spectre en énergie entraîne au maximum une augmentation relative du TEL_t de 0,23 %. Ceci montre que pour un faisceau de pleine énergie, la précision de notre mesure du spectre en énergie est suffisante pour calculer des valeurs de TEL_t robustes.

J'ai également mesuré l'énergie du faisceau pour l'ensemble des configurations diffuseur/dégradeur de la ligne. Ces données ont été utilisées pour démontrer la capacité de notre simulation à reproduire les spectres en énergie mesurés.

Néanmoins, il existe un écart entre les spectres en énergie mesurés et ceux simulés. Pour évaluer l'erreur sur le TEL_t δ_{simu} dû à cet écart, je calcule l'écart relatif entre le TEL_t dans l'eau obtenu avec le spectre expérimental et celui obtenu avec le spectre simulé pour l'ensemble des configurations mesurées. J'obtiens alors une valeur moyenne δ_{simu} de (0,39 \pm 0,46) %. Ce résultat démontre que notre simulation est adaptée pour le calcul du TEL_t .

À partir de ces deux résultats, il est possible de calculer l'erreur systématique sur le calcul du TEL_t $(\Delta TEL_t / TEL_t)_{syst.}$ tel que :

$$\left(\frac{\Delta TEL_t}{TEL_t} \right)_{syst.} = \sqrt{(\delta_{et})^2 + (\delta_{simu})^2} \quad (3.4)$$

Cette erreur vaut en moyenne 0,47 %.

Pour connaître l'erreur globale sur le calcul du TEL_t $(\Delta TEL_t / TEL_t)$, il faut également prendre en compte les variations dues aux conditions expérimentales que je dénomme $(\Delta TEL_t / TEL_t)_{exp.}$:

$$\left(\frac{\Delta TEL_t}{TEL_t} \right) = \sqrt{\left(\frac{\Delta TEL_t}{TEL_t} \right)_{syst.}^2 + \left(\frac{\Delta TEL_t}{TEL_t} \right)_{exp.}^2} \quad (3.5)$$

Cette valeur comprend notamment la dispersion des valeurs de TEL_t dans le champ d'irradiation et les incertitudes provenant des différents éléments du montage expérimental comme les plaques de culture cellulaire, qui sont utilisées pour les irradiations *in vitro*. Il s'agit du terme dominant de cette équation.

3.2 Maîtrise de la fluence

Le nombre de particules envoyées dans le plan d'irradiation ne pouvant être mesuré en ligne, ce dernier dépend donc de la stabilité du faisceau et de la maîtrise du temps d'irradiation. Il est également nécessaire de vérifier que ces protons sont répartis uniformément dans le champ d'irradiation pour obtenir une fluence constante et utiliser l'équation (2.3) pour le calcul de la dose.

En utilisant un scintillateur plastique, j'ai mesuré les temps de montée et de descente du faisceau, ainsi que la reproductibilité de la fluence délivrée par la ligne d'irradiation. J'ai ensuite utilisé un capteur CMOS pixellisé pour réaliser des cartes de fluence et ainsi vérifier son uniformité dans le plan d'irradiation.

3.2.1 Mesure du temps de montée et de descente du faisceau

Le temps de montée et de descente du faisceau ont été mesurés pour les deux systèmes de coupure du faisceau : le *shutter* et le *kicker*.

À partir des données enregistrées par la carte FASTER, je remplis un histogramme représentant l'évolution du taux de protons mesurés au cours du temps. Je réalise ensuite l'ajustement de deux fonctions *erf* sur les données expérimentales :

$$f(t) = a \cdot \left(\int_0^t e^{-\frac{(x-\mu_{up})^2}{2\sigma_{up}^2}} dx + \int_0^t e^{-\frac{(x-\mu_{down})^2}{2\sigma_{down}^2}} dx \right) + b \quad (3.6)$$

Où μ_{up} et σ_{up} correspondent respectivement au point central et l'étalement de la sigmoïde ajustée sur la montée du faisceau, tandis que μ_{down} et σ_{down} sont les paramètres de la sigmoïde ajustée sur la descente du faisceau. a et b sont deux paramètres permettant de sélectionner l'amplitude et l'ordonnée de départ de la fonction.

Le temps de montée de faisceau est alors mesuré comme le temps écoulé entre 10 % et 90 % du maximum lors de l'apparition du signal et le temps de descente comme le temps écoulé entre 90 % et 10 % lors de sa chute.

Le *binning* de l'histogramme doit être suffisamment petit pour observer le temps de montée et de descente du faisceau tout en conservant un nombre de protons par *bin* suffisant pour réaliser l'ajustement. Il faut également prendre en compte la limite du taux de comptage de notre chaîne de mesure.

3.2. MAÎTRISE DE LA FLUENCE

Dans le cas du *shutter*, je réalise une série d'irradiations d'une durée de 4 secondes. Son actionnement mécanique est suffisamment « lent » pour que des *bins* de $100 \mu\text{s}$ soit suffisamment petits pour observer la montée et la descente du faisceau tout en conservant en moyenne 40 protons par *bin*.

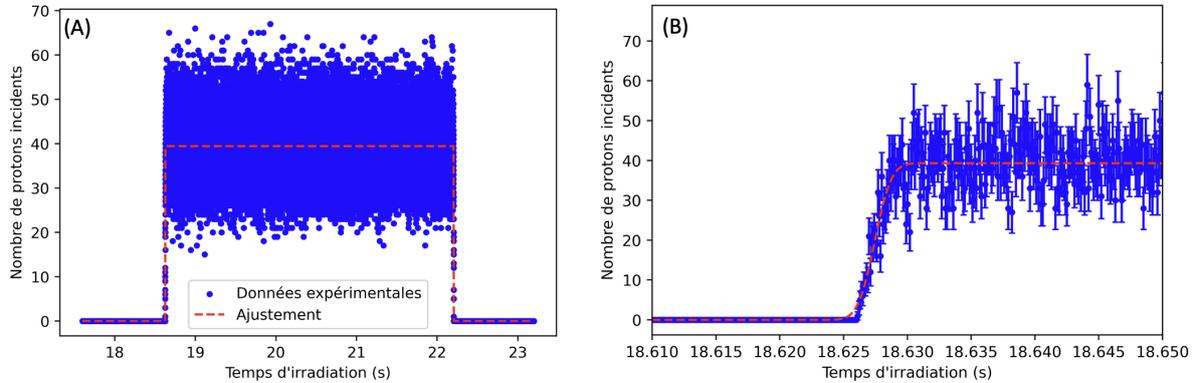


FIGURE 3.9 – (A) Histogramme obtenu pour une irradiation de 4 secondes réalisée au *shutter* pour des *bins* en temps de $100 \mu\text{s}$ (B) Zoom sur la montée du faisceau

Grace aux histogrammes, dont un exemple est présenté figure 3.9, je mesure un temps de montée moyen de $(2,68 \pm 0,29)$ ms et un temps de descente moyen de $(2,67 \pm 0,19)$ ms. La différence entre ces deux temps étant inférieure à leur erreur associée, je considère qu'ils sont équivalents. Cette affirmation est d'autant plus cohérente que le *shutter* a été développé de telle sorte que les efforts liés au vide soient identiques à la libération et à la coupure du faisceau.

Pour le *kicker*, dont le temps de montée est estimé à $10 \mu\text{s}$, le taux de comptage de notre acquisition est trop faible pour qu'un histogramme avec des *bins* en temps d'une microseconde comporte en moyenne plus d'un proton par *bin*. Dans ces conditions, je suis dans l'incapacité de discerner le signal du bruit de fond comme présenté figure 3.10.

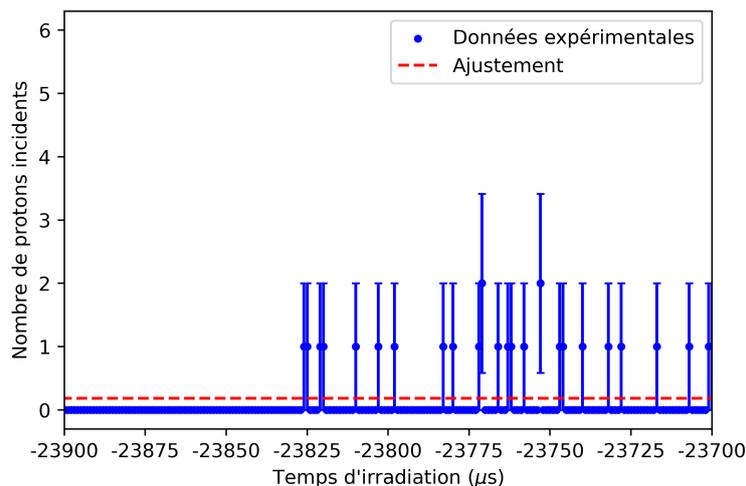


FIGURE 3.10 – Zoom sur la montée du faisceau pour une irradiation de 100 ms pour des *bins* en temps de $1 \mu\text{s}$

Afin de contourner cette limitation, je réalise un ensemble de 550 irradiations de 100 ms que je somme.

Pour ce faire, deux voies de la carte FASTER sont utilisées : la première voie enregistre le signal issu du plastique comme précédemment et la seconde enregistre le temps d'arrivée du signal envoyé par le contrôle commande de la ligne vers le *kicker* pour libérer le faisceau. Ce signal est notre référence en temps qui permet de recaler et sommer les différentes irradiations. La somme de ces irradiations est présentée figure 3.11.

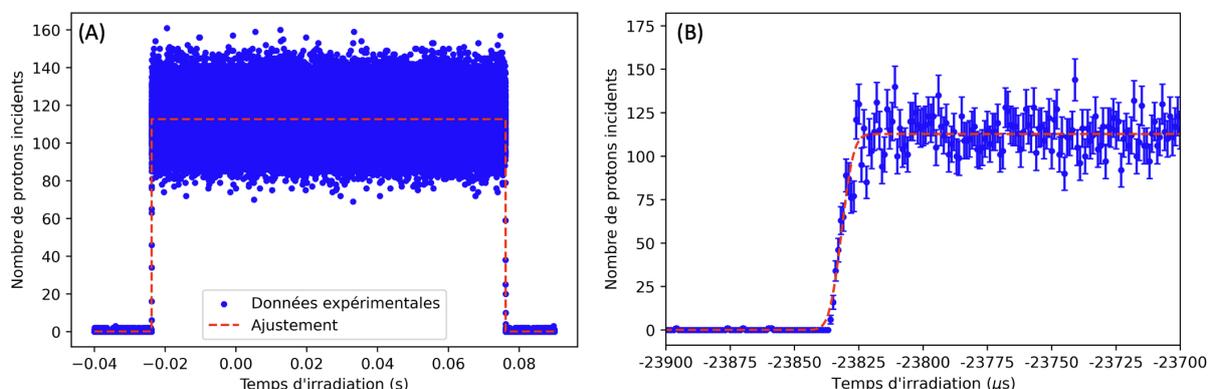


FIGURE 3.11 – (A) Somme des 550 irradiations de 100 ms réalisées au *kicker* pour des *bins* en temps de 1 μ s. (B) Zoom sur la montée du faisceau

L'histogramme présente suffisamment de données pour réaliser l'ajustement des deux fonctions *erf*. Je mesure alors un temps de montée de $(9,5 \pm 1,1)$ μ s et un temps de descente de $(6,6 \pm 0,9)$ μ s.

La différence entre ces deux temps provient du réglage du *kicker*. En appliquant plus de puissance lors du saut de phase pour couper le faisceau, il est possible d'améliorer grandement la rejection de ce dernier. Ces deux valeurs sont cohérentes avec la durée du changement de phase mesurée au niveau de l'électronique du *kicker* [86].

En calculant la différence entre μ_{down} et μ_{up} , il est possible de mesurer le temps d'irradiation. Pour un temps d'irradiation théorique de 100 ms, je mesure un temps d'irradiation de 100,001 ms, soit une erreur $\epsilon_{t_{irr}}$ de 1 μ s. Il s'agit également de la largeur des *bins* composant l'histogramme. Cette valeur est donc une estimation maximale de l'erreur sur le temps d'irradiation.

Avec ces valeurs, il est possible de calculer l'erreur relative sur le temps d'irradiation $\Delta t_{irr}/t_{irr}$:

$$\frac{\Delta t_{irr}}{t_{irr}} = \sqrt{\left(\frac{t_{up}}{t_{irr}}\right)^2 + \left(\frac{t_{down}}{t_{irr}}\right)^2 + \left(\frac{\epsilon_{t_{irr}}}{t_{irr}}\right)^2} \quad (3.7)$$

Pour un débit de dose conventionnel, le temps d'irradiation est de l'ordre de quelques minutes, l'erreur sur le temps d'irradiation est donc négligeable aussi bien avec le *shutter* qu'avec le *kicker*. Pour les irradiations FLASH, le temps d'irradiation peut être faible, l'utilisation du *kicker* devient alors obligatoire et l'erreur relative significative et peut atteindre 0,13 % pour un temps d'irradiation de 10 ms.

3.2.2 Reproductibilité du nombre de protons délivrés

Pour évaluer l'effet de la stabilité du faisceau sur la reproductibilité du nombre de protons délivrés, je réalise deux séries d'irradiations à un débit de dose de 2 Gy/min : 109 irradiations de 1 Gy (environ 30 secondes d'irradiation) et 106 irradiations de 4 Gy (environ 2 minutes d'irradiation).

Pour chacune de ces irradiations, le courant dans la ligne est mesuré et le temps d'irradiation est calculé par le contrôle commande. Le nombre de protons délivrés est alors mesuré à l'aide du scintillateur plastique. Les résultats obtenus sont présentés figure 3.12.

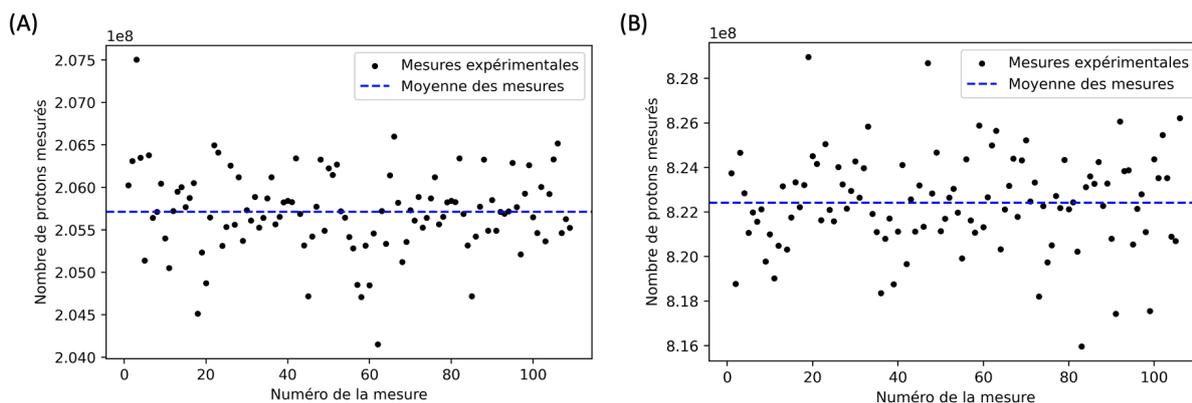


FIGURE 3.12 – Nombre de protons mesurés pour des irradiations de (A) 1 Gy et (B) 4 Gy

La dispersion relative des mesures (points noirs sur la figure) est respectivement de 0,23 % et 0,26 % pour 1 Gy et 4 Gy. Cette valeur représente l'erreur sur le nombre de protons délivrés $\Delta N_p/N_p$, qui dépend de la stabilité de l'intensité du faisceau au cours du temps et de notre maîtrise du temps d'irradiation :

$$\frac{\Delta N_p}{N_p} = \sqrt{\left(\frac{\Delta I_{beam}}{I_{beam}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta t_{irr}}{t_{irr}}\right)^2} \quad (3.8)$$

À l'aide des résultats de la section précédente et de l'équation (3.7), je peux calculer l'erreur sur le temps d'irradiation pour les deux doses délivrées. Cette erreur est de l'ordre de 10^{-5} % pour toutes les doses délivrées, elle est par conséquent négligeable. $\Delta N_p/N_p$ dépend donc uniquement de la stabilité du faisceau au cours du temps.

Pour une irradiation en conditions FLASH, l'erreur sur le temps d'irradiation augmente mais reste largement inférieure au pourcent. De plus, la réduction du temps d'irradiation va minimiser les variations de l'intensité du faisceau, ce qui permet de conserver une valeur de $\Delta N_p/N_p$ faible.

Aux vues de ces résultats, l'intensité du faisceau au cours du temps peut être considérée comme stable pour des durées d'irradiations allant jusqu'à quelques minutes. Cette stabilité, combinée à notre maîtrise du temps d'irradiation démontre que la ligne d'irradiation est en capacité de délivrer de manière précise et reproductible le nombre de protons requis pour atteindre la dose prescrite pour des expériences de radiobiologie.

3.2.3 Cartes de fluence

Un ensemble de cartes en 2D de la fluence du faisceau a été réalisé avec les capteurs CMOS pour les collimateurs de 2 mm à 24 mm de diamètre avec le diffuseur de 400 μm . Les profils horizontaux mesurés pour le collimateur de 2 mm, 12 mm et 24 mm de diamètre ainsi que leurs équivalents calculés avec la simulation de la ligne sont présentés figure 3.13.

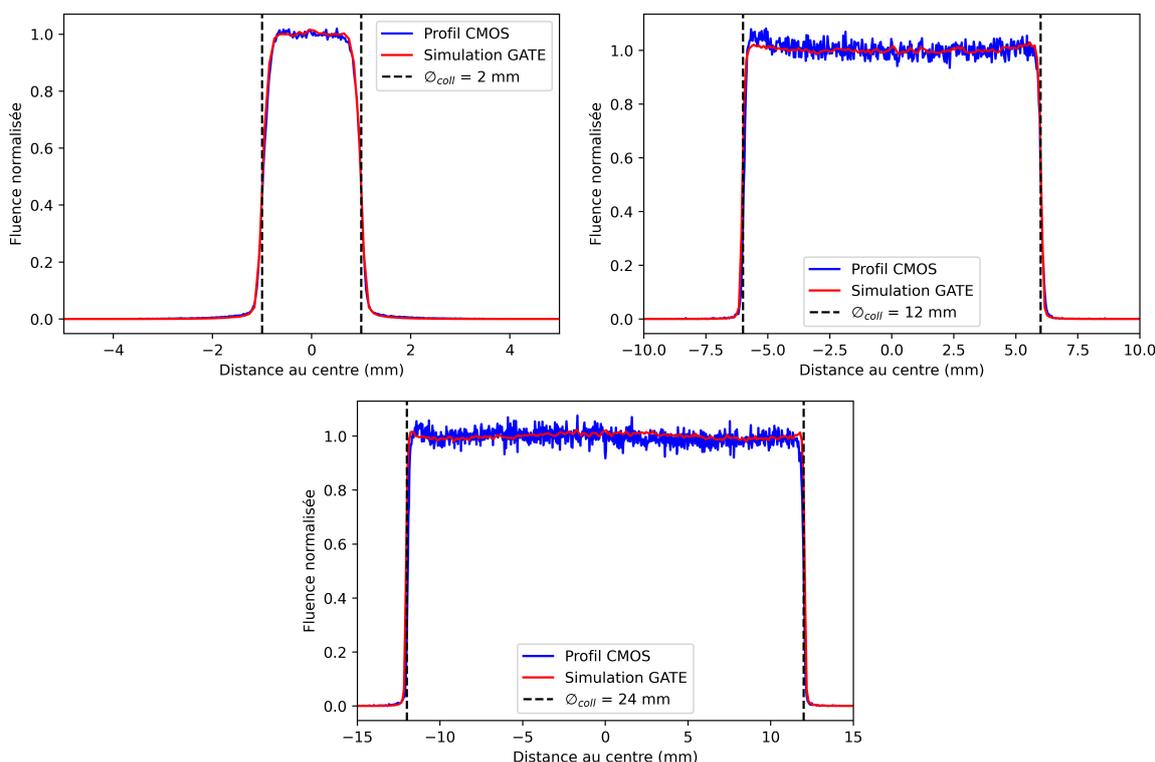


FIGURE 3.13 – Profils de fluence obtenus pour différentes tailles de collimateur. Les courbes bleues correspondent aux données expérimentales et les courbes rouges celles obtenues par simulation. Les lignes noires en pointillés représentent l’ouverture du collimateur

Sur ces trois profils, nous observons un bon accord qualitatif entre les profils expérimentaux et les profils obtenus via simulation. Je considère donc que notre simulation fournit une représentation fidèle du faisceau dans le plan d’irradiation.

Chaque profil présente un plateau où la fluence est uniforme ainsi qu’une pénombre où la fluence chute rapidement pour atteindre zéro. La taille du plateau est toujours plus petite que l’ouverture du collimateur à cause du défaut de comptage des protons proche du bord du collimateur dû à la diffusion de ces derniers. La largeur totale de cette pénombre est mesurée entre 240 μm et 300 μm .

Pour le plus grand profil présenté, nous observons que le plateau présente un léger effet bombé. La fluence au centre du champ d’irradiation est plus élevée que celle aux bords car la diffusion du faisceau n’est pas assez importante pour obtenir un profil de fluence uniforme dans le plan transverse.

L'uniformité de la fluence est mesurée pour champ circulaire de 22,11 mm de diamètre (puits d'une plaque de culture 12 puits) et vaut 2,42 %. Le rapport entre la largeur du plateau et le diamètre du collimateur est de l'ordre de 99 %, nous pouvons donc considérer que la fluence est uniformément répartie sur la totalité du champ d'irradiation.

Pour le profil obtenu utilisant le collimateur de 12 mm de diamètre, l'effet de dôme observé précédemment s'inverse : la fluence au centre du profil est plus faible que celle aux bords.

L'uniformité de la fluence est mesurée cette fois-ci pour champ circulaire de 11,05 mm de diamètre (puits d'une plaque de culture 48 puits) et vaut 2,18 %. Le rapport entre le plateau et l'ouverture du collimateur diminue pour atteindre 97,75 %. Notre calcul de la dose présenté précédemment semble donc perdre en précision au fur et à mesure que la taille du champ diminue.

Pour le plus petit profil présenté, l'uniformité de la fluence est évaluée sur un champ d'irradiation de 1,4 mm de diamètre à 1 %. Cependant, nous observons que la pénombre couvre une partie significative du champ d'irradiation décrit par le collimateur.

Ces résultats montrent que pour les plus grands champs d'irradiation, l'hypothèse d'une fluence uniforme sur la totalité du champ est acceptable. Au fur et à mesure que la taille du champ diminue, cette hypothèse n'est plus valable et implique donc un écart entre la dose prescrite et la dose délivrée.

3.2.4 Conclusion sur la maîtrise de la fluence

Un ensemble d'expériences a été mené pour caractériser la capacité de la ligne d'irradiation PRECy à délivrer la fluence demandée lors d'une irradiation. Les mesures effectuées avec le scintillateur plastique ont montré que nous sommes capables de délivrer de manière précise et reproductible le nombre de protons nécessaire pour atteindre la fluence requise.

Cependant, les mesures avec le capteur CMOS montrent que la distribution spatiale de ces protons (et donc de la fluence) n'est pas uniforme sur tout le champ d'irradiation, comme supposé dans notre calcul de la dose. Si ces problèmes d'uniformité restent négligeables pour les plus grands champs d'irradiation, ils deviennent très importants pour les champs avec un diamètre inférieur à 10 mm. Il est donc nécessaire de corriger notre calcul de la dose d'un facteur de champ pour compenser ces effets.

3.3 Contrôle de la dose avec les films radiochromiques

Trois types de films ont été utilisés pour contrôler la dépendance de la dose déposée à différents paramètres comme la taille du champ, l'épaisseur de dégradeur utilisé ou bien le débit de dose.

Pour l'ensemble des mesures présentées dans cette partie, les irradiations ont été réalisées avec un faisceau diffusé, à l'énergie d'extraction maximum. La dose étudiée est une dose « équivalente eau » : la région active du film, où est calculé le TEL_t , est assimilée à de l'eau. Enfin la distance entre le film et le dernier collimateur est de 7 mm. Cette distance représente la position à l'entrée des plaques de culture cellulaire utilisées pour les irradiations *in vitro*.

3.3.1 Étalonnage des films

L'étalonnage des films radiochromiques utilisés lors de cette étude est réalisé à un débit de dose de 2 Gy/min sur la totalité de la gamme dynamique des films. Un exemple d'étalonnage obtenu avec l'équation (2.18) pour les films EBT3 est présenté figure 3.14.

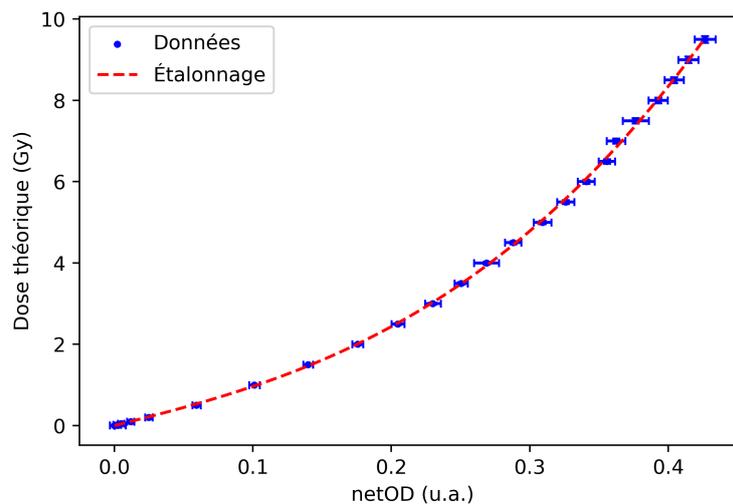


FIGURE 3.14 – Étalonnage en dose d'un film Gafchromic EBT3 de 0 à 10 Gy pour un faisceau obtenu avec le diffuseur de 100 μm et un champ d'irradiation de 10 mm de diamètre

Sur cette figure, nous observons bien le caractère non-linéaire de la réponse du film à la dose déposée. Huit étalonnages réalisés sur différentes feuilles de films EBT3 sont présentés figure 3.15. Nous constatons une grande similarité entre les différents étalonnages réalisés pour des paramètres moyens $\bar{a}=15,36 \pm 0,51$, $\bar{b}=56,14 \pm 4,87$ et $\bar{c}=2.876 \pm 0.123$.

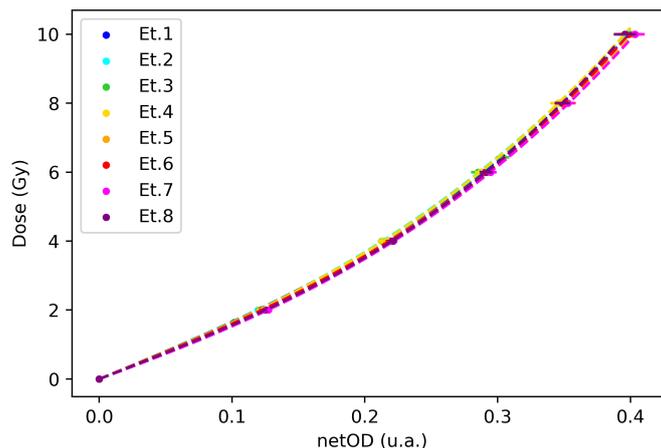


FIGURE 3.15 – Reproductibilité de l'étalonnage pour un film Gafchromic EBT3 de 0 à 10 Gy pour un faisceau obtenu avec le diffuseur de $411 \mu\text{m}$ pour un champ de 24 mm de diamètre.

L'étalonnage d'un film est entaché d'une erreur ϵ_f due à la variabilité de la réponse d'un film. Pour un étalonnage utilisant M valeurs expérimentales, l'erreur due à l'étalonnage se calcule de la manière suivante :

$$\epsilon_f = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \frac{|D_{et,i} - D_{m,i}|}{D_{et,i}} \quad (3.9)$$

Où D_{et} et D_m sont respectivement la dose spécifiée pour l'ajustement de la fonction d'étalonnage et la dose calculée par la fonction d'étalonnage pour une même valeur de $netOD$. Cette valeur a été calculée pour chaque modèle de film sur un ensemble d'étalonnage. Les résultats obtenus sont présentés table 3.6.

Modèle de film	Gamme de dose	ϵ_f (%)	Nombre d'étalonnages
Gafchromic EBT3	0 – 10 Gy	$0,87 \pm 0,50$	12
Gafchromic EBT-XD	0 – 40 Gy	$1,48 \pm 1,11$	3
Orthochromic OC-1	0 – 100 Gy	$2,35 \pm 0,61$	5
	0 – 50 Gy	$0,73 \pm 0,12$	4

TABLE 3.6 – Erreur liée à l'étalonnage en fonction du modèle de film utilisé

Le film Gafchromic EBT3 présente une quantité d'étalonnage plus élevée que les autres modèles de films, car il s'agit du film le plus adapté aux conditions d'irradiation standard pour les expériences de radiobiologie sur la plateforme ($D < 10 \text{ Gy}$ et $\dot{D} = 2 \text{ Gy/min}$).

Nous observons que l'erreur sur l'étalonnage est inférieure à 1 % et 2 % pour le film EBT3 et les films EBT-XD. Pour les films OC-1, un étalonnage couvrant l'ensemble de la gamme de dose mesurable par le film présente une erreur ϵ_f supérieure à 2 %. Cependant, sur une gamme de dose plus resserrée, cette erreur devient inférieure à 1 %. Pour ce modèle de film, il faut donc réaliser un étalonnage dans la même gamme que celle des doses à mesurer pour minimiser l'erreur liée à l'étalonnage.

3.3.2 Impact de la taille du champ d'irradiation sur la dose déposée

Un ensemble d'irradiations à débit de dose conventionnel a été réalisé sur des films EBT3 pour différents diamètres de collimateur allant de 2 mm à 36,5 mm. Les profils de dose horizontaux obtenus pour les collimateurs de 2 mm de diamètre avec le diffuseur de 100 μm , 12 mm avec le diffuseur de 200 μm ainsi que 24 et 36,5 mm avec le diffuseur de 400 μm sont présentés figure 3.16.

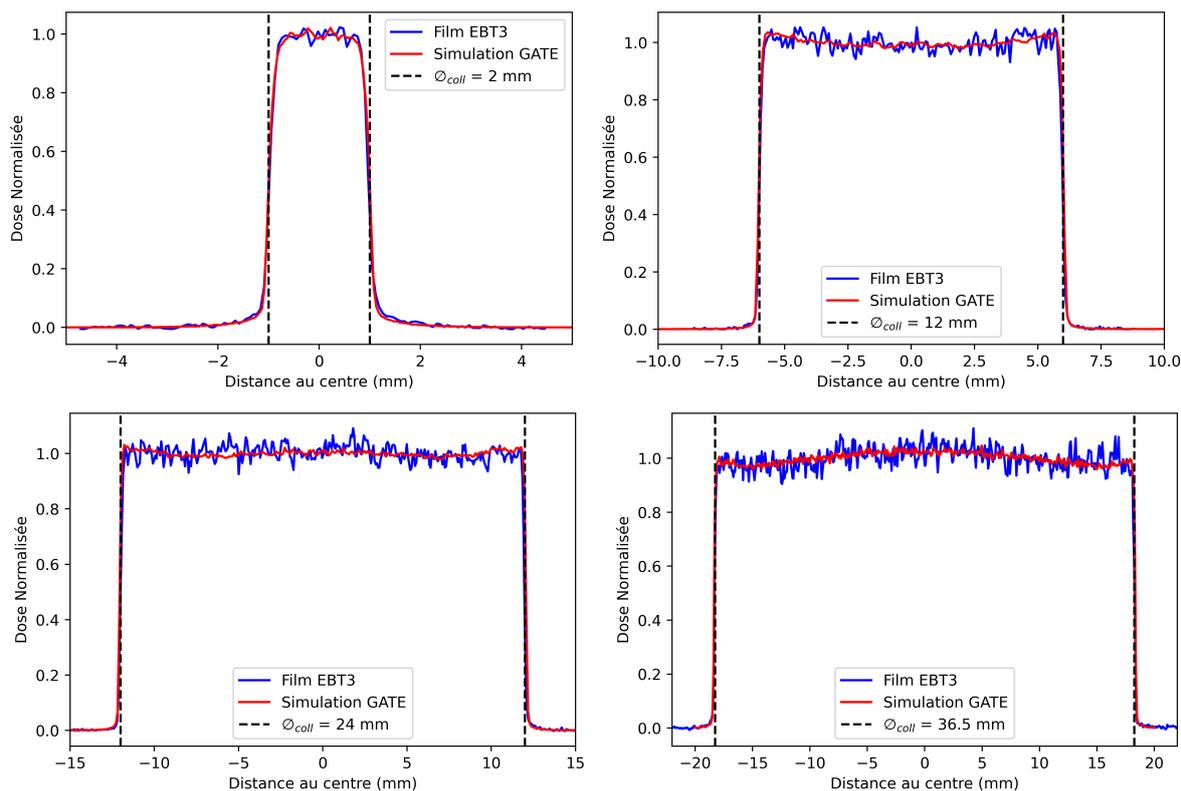


FIGURE 3.16 – Profils de dose obtenus pour différentes tailles de champ d'irradiation. Les profils bleus correspondent aux données expérimentales et les profils rouges à ceux obtenus par simulation. Les lignes noires en pointillés représentent l'ouverture du collimateur

Pour l'ensemble des profils mesurés (y compris ceux non présentés ici), nous observons un bon accord qualitatif entre la simulation et l'expérience. Nous pouvons donc considérer que notre simulation reproduit les conditions d'irradiation de la ligne d'irradiation dans le cas d'irradiations à pleine énergie, ce qui est le mode d'irradiation principal pour toutes les études *in vitro*.

Pour le profil de dose correspondant à un champ circulaire de 24 mm de diamètre, l'uniformité de la dose déposée est mesurée pour champ circulaire de 22,11 mm de diamètre (puits d'une plaque de culture 12 puits) et vaut en moyenne ($3,77 \pm 0,25$) %. Nous observons que la dose déposée semble uniforme sur la quasi-totalité du champ d'irradiation, ce qui n'est pas le cas du profil en fluence présenté précédemment (figure 3.13).

En utilisant la simulation de la ligne, il est possible d'observer indépendamment la fluence et le TEL_t pour comprendre leur contribution respective à la dose.

3.3. CONTRÔLE DE LA DOSE AVEC LES FILMS RADIOCHROMIQUES

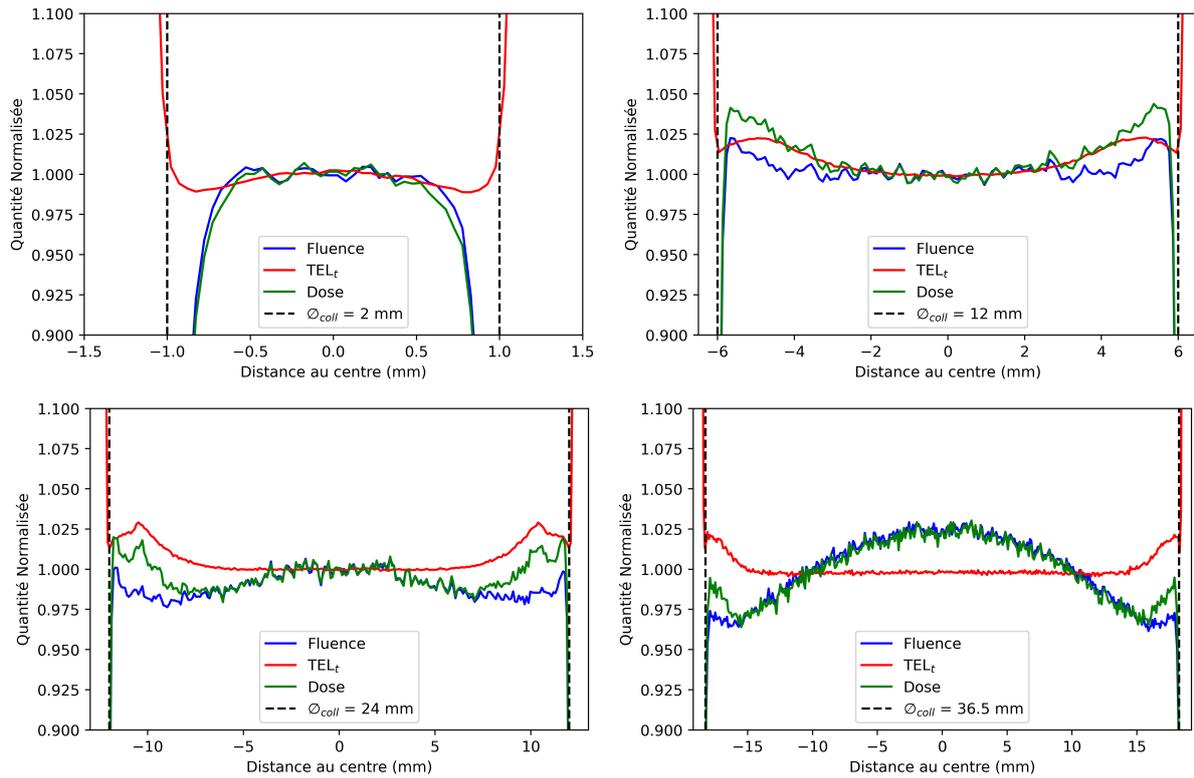


FIGURE 3.17 – Contribution de la fluence et du TEL_t à la dose pour les profils présentés figure 3.16. Chaque quantité a été normalisée par sa moyenne dans la région du plateau

Sur le profil de 24 mm de diamètre figure 3.17, nous observons une augmentation de TEL_t aux bords du champ d'irradiation, là où la fluence présentait une diminution. C'est la compensation entre ces deux effets qui permet d'obtenir un profil de dose transverse uniforme.

Cette augmentation de TEL_t provient de la diffusion des protons sur le bord du collimateur [117]. Ces protons arrivent dans le plan d'irradiation avec une énergie plus faible que ceux non-diffusés, d'où leur TEL plus élevé. La figure 3.18 présente la contribution des protons diffusés par le collimateur à la dose déposée.

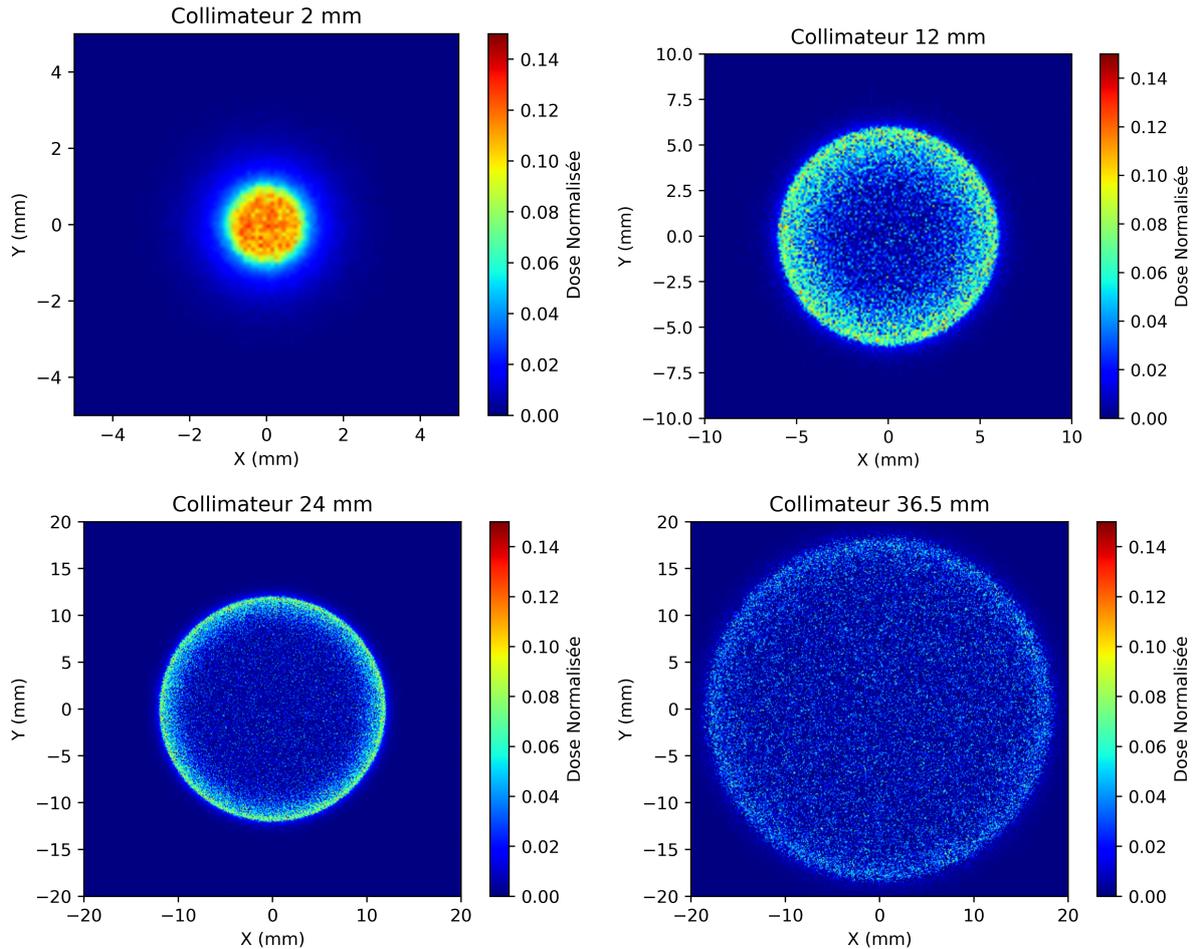


FIGURE 3.18 – Simulation de la dose déposée par les protons diffusés par le collimateur lors de l’irradiation d’un film Gafchromic pour les quatre tailles de collimateurs utilisés figure 3.15. Seule la contribution positive à la dose est représentée

Pour réaliser cette figure, j’ai réalisé deux simulations : la première comprenant la totalité des protons générés, la seconde ne comprenant que les protons n’ayant pas interagi avec le collimateur. La soustraction des deux cartes obtenues permet donc d’obtenir la dose déposée par les protons diffusés par le collimateur.

Toutefois, cette méthode utilise deux simulations différentes. Une fraction de la dose déposée, principalement au centre du champ d’irradiation, est donc issue d’une variation statistique entre les deux simulations et non des protons diffusés par le collimateur.

Pour le collimateur de 24 mm de diamètre, nous observons que la majorité de la dose déposée par les protons diffusés se trouve aux bords du champ d’irradiation. Il est à noter que ces protons diffusés entraîne une augmentation locale du TEL_t mais aussi de la fluence, observable sur le profil bleu figure 3.17.

3.3. CONTRÔLE DE LA DOSE AVEC LES FILMS RADIOCHROMIQUES

Pour le collimateur de 12 mm, l'augmentation locale du TEL_t observée figure 3.17 accentue le surplus de fluence aux bords du champ et entraîne donc un dépôt de dose 2,5 % plus élevé aux bords du champ d'irradiation par rapport au centre.

Sur la figure 3.18 correspondante, nous observons que les protons diffusés déposent environ 7 % de la dose totale. Cela signifie que non seulement les protons diffusés sont à l'origine de cette surdose mais ils permettent également compenser un déficit de dose aux bords du champ d'irradiation. L'uniformité de la dose est mesurée pour un champ circulaire de 11,05 mm de diamètre (puits d'un plaque de culture 48 puits) et vaut $(3,89 \pm 0,17)$ % .

Pour le plus petit collimateur utilisé, le profil de dose présente la même forme que celui obtenu en fluence. Les bords du collimateur sont suffisamment proches du centre du plan d'irradiation pour que la dose issue des protons diffusés sur le collimateur se répartissent de manière uniforme dans le champ d'irradiation, tel qu'illustré figure 3.18. L'uniformité de la dose déposée est évaluée sur un champ d'irradiation de 1,4 mm de diamètre à $(4,27 \pm 0,17)$ %.

Enfin, pour le champ d'irradiation le plus grand, nous constatons que la dose déposée dans le plateau présente un effet bombé, ce qui entraîne une perte d'uniformité de la dose. Cette dernière est mesurée sur un champ d'irradiation de 34,80 mm de diamètre (puits d'un plaque de culture 6 puits) à $(4,65 \pm 0,53)$ %.

Pour cette configuration, la diffusion du faisceau dans la ligne n'est pas suffisante pour obtenir un faisceau suffisamment large et donc un profil transverse en dose uniforme. Si nous souhaitons améliorer le dépôt de dose, il est nécessaire utiliser un diffuseur plus épais. Nous observons également que la contribution des protons diffusés aux bords est très faible, de l'ordre de 4 %.

Tout comme sur les profils en fluence, nous retrouvons figure 3.16 la réduction du ratio entre la largeur du plateau et l'ouverture du collimateur proportionnelle à la diminution de la taille du champ d'irradiation. Ce résultat confirme la nécessité d'appliquer un coefficient de correction au calcul de la dose pour les petits champs d'irradiation.

3.3.3 Facteur correctif pour la dosimétrie des petits champs

Comme nous avons pu l'observer dans les résultats précédents, la taille du champ d'irradiation présente un impact non négligeable sur le dépôt de dose. La diffusion des protons sur le collimateur entraîne une augmentation locale du TEL_t mais surtout elle fausse notre calcul de la fluence en diminuant la surface réelle de notre champ d'irradiation et en augmentant la fluence par la présence de ces protons diffusés.

Pour corriger la fluence lors de notre calcul de la dose, je calcule un facteur de champ C , tel que :

$$C(S_{irr}) = \frac{C_p(S_{irr})}{C_f(S_{irr})} \quad (3.10)$$

$$D = \frac{1}{C} \times \varphi \times t_{irr} \times \frac{TEL_t}{\rho} \quad (3.11)$$

Où C_p est le ratio entre le nombre de protons dans la région du plateau et dans la totalité du champ d'irradiation. C_f représente quant à lui le ratio entre la largeur du plateau et le diamètre du collimateur. Dans ce calcul, le plateau représente la zone du champ d'irradiation où la dose déposée est supérieure à 95 % de la dose reçue au centre du champ.

Les valeurs de C calculées par simulation pour les différentes tailles de collimateur sont présentées figure 3.19.

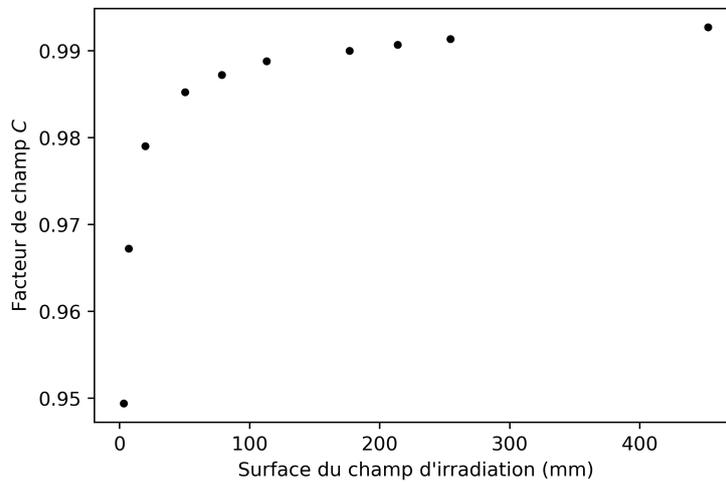


FIGURE 3.19 – Valeur du facteur de champ C pour différents champs d'irradiation

3.3. CONTRÔLE DE LA DOSE AVEC LES FILMS RADIOCHROMIQUES

Pour tester la justesse de ce coefficient de correction, une série de six irradiations à 3 Gy sur des films EBT3 a été réalisée à débit de dose conventionnel, pour différentes tailles de collimateur avec le diffuseur de $400\ \mu\text{m}$. La dose moyenne non-corrigée pour chaque taille de collimateur est présentée en bleu figure 3.20.

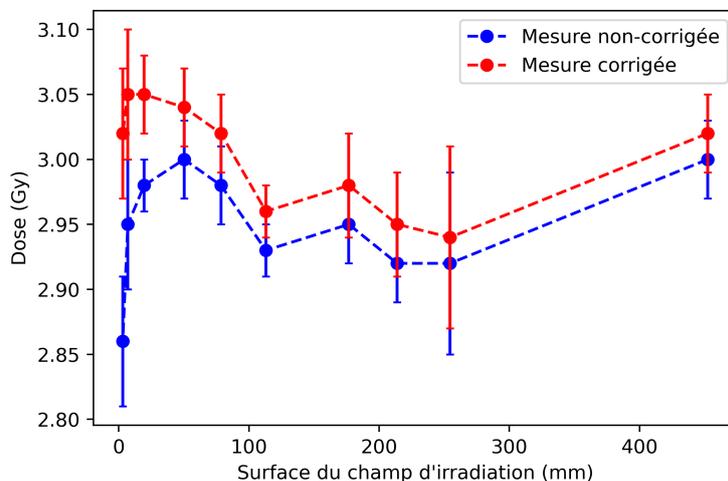


FIGURE 3.20 – Dose moyenne mesurée en fonction de la surface du champ d'irradiation

Pour la mesure non corrigée du facteur C , la dose moyenne mesurée varie de $(2,86 \pm 0,05)$ Gy à $(3,00 \pm 0,03)$ Gy. Pour le plus petit collimateur utilisé, l'écart relatif entre la dose prescrite et la dose mesurée atteint 5 %.

Après application du facteur de champ, nous obtenons une augmentation globale de la dose mesurée, particulièrement pour les collimateurs dont le diamètre est inférieur à 8 mm. La dose moyenne mesurée varie entre $(2,94 \pm 0,07)$ Gy à $(3,05 \pm 0,05)$ Gy. L'écart relatif entre cette dose corrigée et la dose prescrite de 3 Gy devient inférieur à 2 %, et cela pour tous les collimateurs utilisés. Nous sommes donc capables de délivrer la dose prescrite à $\pm 2\%$, y compris pour les petits champs d'irradiation.

3.3.4 Impact du dégradeur en énergie sur la dose déposée

Un ensemble d'irradiations à débit de dose conventionnel a été réalisé sur des films EBT3 avec le diffuseur de $200\ \mu\text{m}$ pour différentes positions du dégradeur en énergie avec un collimateur de 15 mm de diamètre. Les profils en dose horizontaux obtenus pour un dégradeur de 0 mm ($E_{beam} = 23,70\ \text{MeV}$; $\sigma_{beam} = 110\ \text{keV}$); 1,278 mm ($E_{beam} = 17,05\ \text{MeV}$; $\sigma_{beam} = 220\ \text{keV}$) et 2,761 mm ($E_{beam} = 3,94\ \text{MeV}$; $\sigma_{beam} = 720\ \text{keV}$) d'aluminium sont présentés figure 3.21.

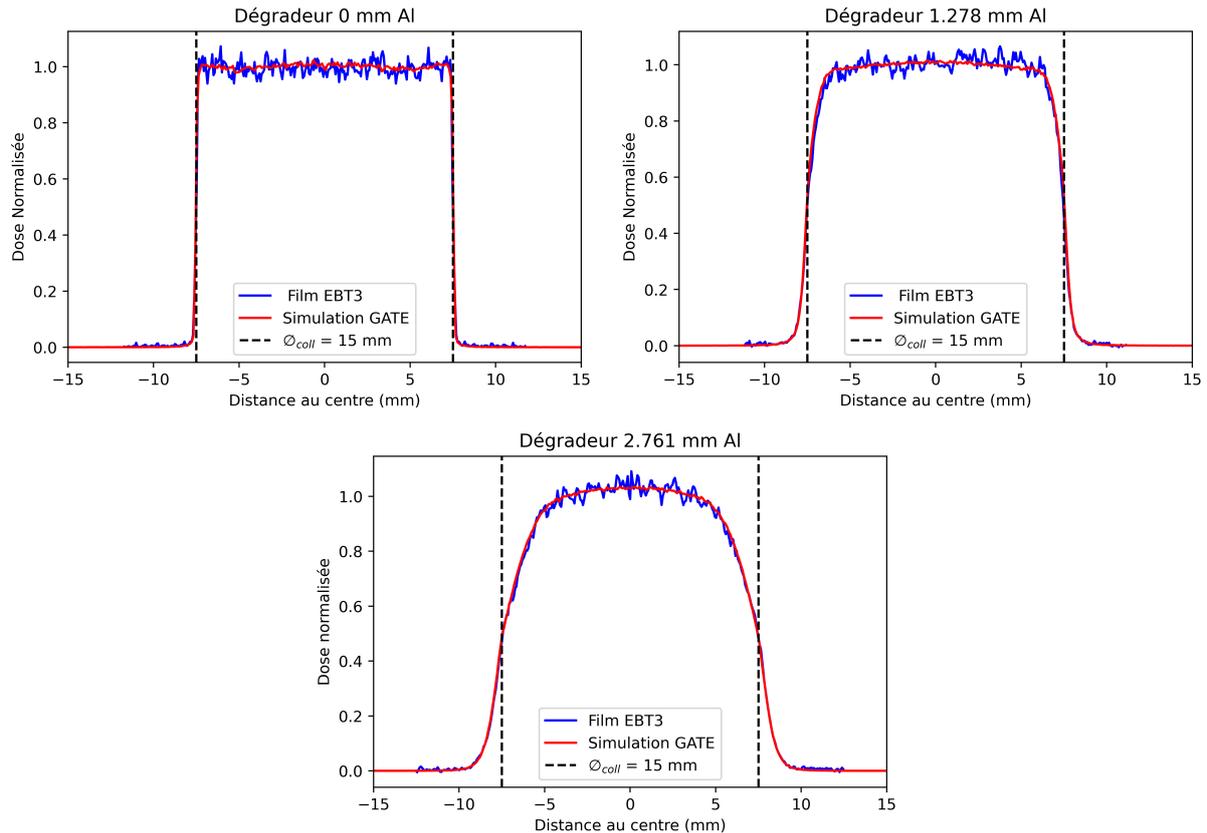


FIGURE 3.21 – Profils de dose obtenus pour différentes positions de dégradeur. Les courbes bleues correspondent aux données expérimentales et les courbes rouges à celles obtenues par simulation. Les lignes noires en pointillés représentent l'ouverture du collimateur

Nous observons ici à nouveau un bon accord qualitatif entre le profil expérimental et le profil simulé. Ma simulation est donc capable de reproduire les conditions d'irradiation de la plateforme et cela pour toutes les configurations de la ligne.

Lorsque nous augmentons l'épaisseur du dégradeur en énergie, nous constatons une réduction du plateau au profit de la pénombre ainsi qu'une augmentation générale de la taille du champ d'irradiation. Le dégradeur change non seulement l'énergie du faisceau mais le diffuse également. Un seul collimateur, placé 8 mm après le dégradeur en énergie, ne permet pas de couper les grands angles de diffusion dans le faisceau, tel qu'illustré figure 3.22.

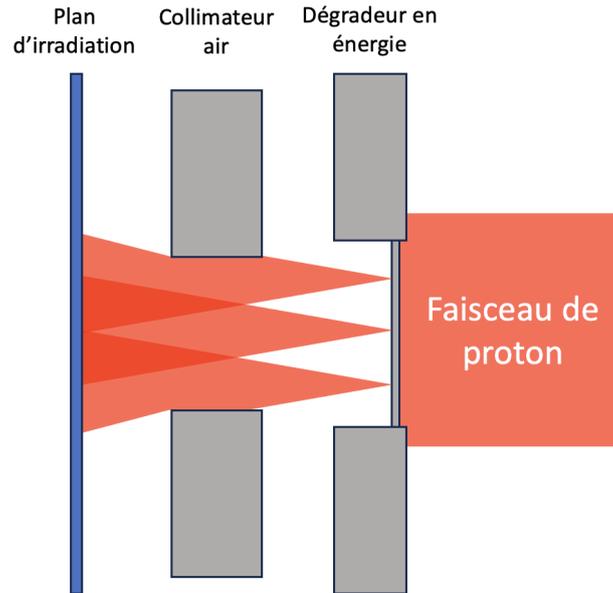


FIGURE 3.22 – Représentation schématique des effets de diffusion dans le dégradeur en énergie

Lors de l'utilisation du dégradeur en énergie, nous ne pouvons pas assurer que la dose soit répartie uniformément dans le plan transverse. De plus, l'équation (2.3) n'est plus valable car elle est basée sur une fluence constante dans tout le champ d'irradiation.

3.3.5 Protocole expérimental pour les irradiations à haut TEL_t

Afin de s'affranchir de ces problèmes de collimation du faisceau, une solution possible est de reculer le dégradeur au niveau du diffuseur dans la ligne sous vide (environ 350 cm avant le plan d'irradiation) afin de profiter du système de collimation de la ligne d'irradiation pour couper les grands angles de diffusion dans le faisceau. Ainsi il serait possible de conserver le profil transverse de dose uniforme obtenu sans l'utilisation du dégradeur tout en changeant le TEL_t dans le plan d'irradiation.

Cette solution a été testée dans un premier temps en simulation. La dose déposée dans un film EBT3 a été calculée avec un diffuseur de $411 \mu\text{m}$ et un dégradeur de 1,714 mm d'aluminium à sa position habituelle, 8 mm avant le collimateur air (configuration 1) et placé au niveau du diffuseur (configuration 2). Les profils en dose normalisés obtenus sont présentés figure 3.23.

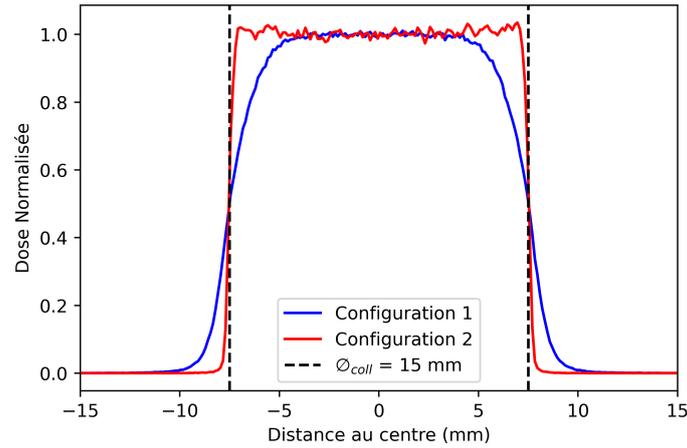


FIGURE 3.23 – Profils de dose simulés pour les deux configurations de dégradeur

Lorsque le dégradeur se trouve au niveau du diffuseur (profil rouge), la proportion du champ d'irradiation recevant une dose uniforme est similaire à ce qui est obtenu lors des irradiations à pleine énergie. Pour le profil obtenu avec le diffuseur et le dégradeur séparés, nous obtenons un plateau réduit et la large pénombre attendue.

Cette configuration a ensuite été testée expérimentalement avec un diffuseur de 1,962 mm (diffuseur 100 μm + dégradeur 1,862 mm) pour un champ circulaire de 24 mm de diamètre dans le cadre de la préparation des irradiations *in vitro* présentées dans le prochain chapitre. Le profil de dose obtenu est présenté figure 3.24.

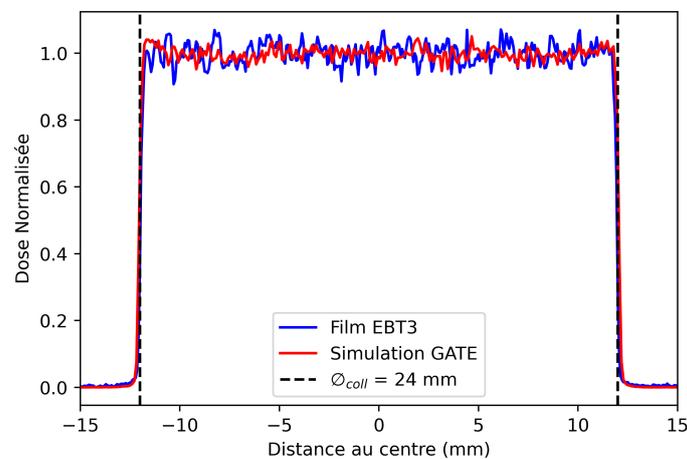


FIGURE 3.24 – Profil de dose mesuré avec un film EBT3 pour un diffuseur épais et son équivalent obtenu avec la simulation de la ligne d'irradiation

Nous retrouvons bien le profil de dose obtenu avec le faisceau non dégradé. Cette configuration permet donc de travailler avec un TEL_t plus important dans le plan d'irradiation tout en conservant une dose déposée uniforme dans la majorité du champ d'irradiation.

Cependant, l'utilisation de cette configuration entraîne une diminution drastique de la transmission du faisceau dans la ligne, conduisant à une réduction importante du débit de fluence maximal atteignable sur la ligne d'irradiation. Pour atteindre des débits de dose FLASH, il serait nécessaire de dépasser l'intensité de faisceau maximale autorisée dans l'aire de recherche, fixée à 200 nA. Il est donc impossible de réaliser des irradiations FLASH avec un TEL_t élevé.

3.3.6 Reproductibilité de la dose déposée en fonction du débit de dose

Pour valider la dosimétrie de la ligne d'irradiation PRECy aux conditions d'irradiations FLASH, une série d'irradiations à haut débit de dose a été réalisée. Lors de la première expérience, les trois modèles de films ont été irradiés sur une gamme de 0 à 120 Gy pour des débits de dose entre 0,25 et 200 Gy/s. Le diffuseur de 100 μm a été utilisé et le champ d'irradiation fait 10 mm de diamètre. Les réponses obtenues sont présentées figure 3.25.

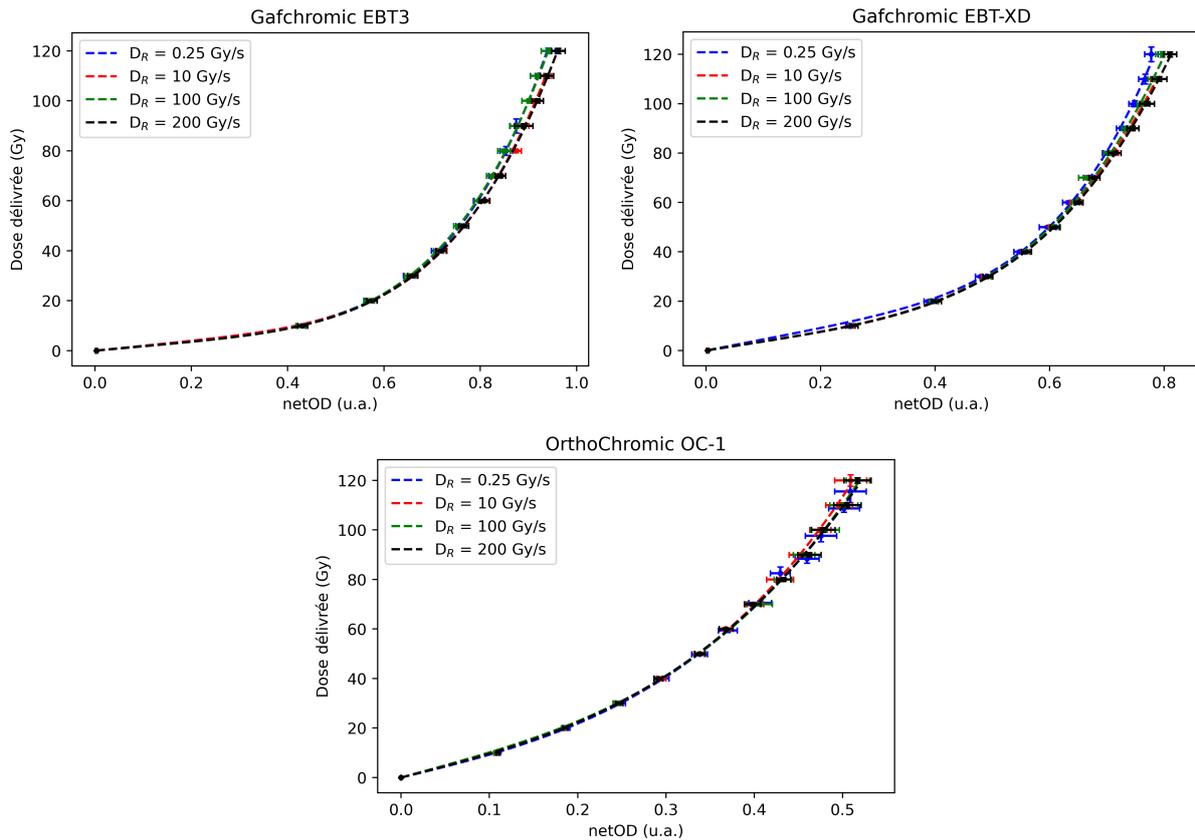


FIGURE 3.25 – Réponse en fonction du débit de dose pour les trois types de films utilisés sur la plateforme

Pour les films EBT3 et EBT-XD, nous observons une augmentation de *netOD* pour une même dose déposée proportionnelle au débit de dose. Cet effet entraîne une diminution de la dose mesurée avec l'augmentation du débit de dose et apporte une erreur supplémentaire. L'écart relatif entre l'étalonnage à 0,25 Gy/s et celui à 200 Gy/s approche les 10 % pour une dose située au milieu de la gamme du film (respectivement 5 Gy pour l'EBT3 et 20 Gy pour l'EBT-XD). Pour les films Orthochromic, nous n'observons pas un tel effet et l'écart relatif entre les étalonnages est de l'ordre de 1 % à 50 Gy.

Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus par une expérience similaire réalisée sur la plateforme ARRONAX [118]. Nous utiliserons donc les films Orthochromic OC-1 pour valider la dosimétrie de la ligne en conditions FLASH.

CHAPITRE 3. VALIDATION DOSIMÉTRIQUE DE LA LIGNE D'IRRADIATION PRECY

Lors de la seconde expérience, une série de 42 irradiations de 25 Gy a été réalisée sur des films OC-1 pour un débit de dose compris entre 0,22 Gy/s et 150 Gy/s. Les résultats de cette irradiation sont présentés table 3.7.

Débit de dose (Gy/s)	Temps d'irradiation (s)	Erreur relative (%)
0,22	~ 120	1,71 ± 1,40
2,5	~ 10	1,12 ± 0,60
25	~ 1	0,81 ± 0,61
150	~ 0,2	1,18 ± 0,61

TABLE 3.7 – Stabilité de la dose mesurée sur les films Orthochromic en fonction du débit de dose. Le temps d'irradiation spécifié est approximatif car il dépend de l'intensité précise du faisceau mesurée avant l'irradiation

Nous observons que pour une gamme de débit de dose comprise entre 0,22 et 150 Gy/s, l'erreur relative moyenne entre la dose mesurée et la dose théorique reste inférieure à 2 %. Ce résultat, ainsi que les résultats présentés dans le paragraphe 3.2.2 permet donc de valider la reproductibilité de nos irradiations et de son contrôle sur la ligne d'irradiation PRECY, indépendamment du débit de dose utilisé.

3.4 Conclusion

Un ensemble de mesures métrologiques et dosimétriques a été réalisé sur la ligne d'irradiation PRECy pour caractériser nos conditions d'irradiation et garantir la précision et la reproductibilité de la dose délivrée. La mesure métrologique des différents paramètres jouant un rôle lors de l'irradiation a confirmé leur maîtrise.

Pour une irradiation de films radiochromiques sans dégradeur, l'erreur sur le calcul de la dose est de 1,14 % pour un débit de dose conventionnel et 1,16 % pour un débit de dose FLASH.

Cependant, les cartes de fluence ont montré que ce calcul est uniquement valable pour les plus grands champs d'irradiation, où la différence entre la largeur du plateau et celle de l'ouverture du collimateur est négligeable. Pour les petits champs, il est nécessaire d'appliquer un facteur de champ pour corriger la dose des effets de diffusion sur le collimateur.

La mise en place d'un protocole de contrôle de la dose à l'aide de films radiochromiques et sa validation donne accès à une méthode robuste et fiable de contrôle de la dose déposée post-irradiation.

Ces films ont permis d'étudier l'effet des réglages de la ligne d'irradiation mais aussi de valider notre simulation Monte-Carlo. Il est donc possible d'utiliser cette dernière pour améliorer la dosimétrie et développer les protocoles pour les expériences de radiobiologie.

Cependant, le bruit présent sur les profils expérimentaux semble plus important que les écarts avec le profil simulé, ce qui empêche toute quantification avec des méthodes généralement utilisées comme le χ^2 réduit. Il est donc nécessaire de trouver une métrique adaptée à nos mesures.

Cette simulation a notamment été utilisée pour calculer le facteur de champ permettant de compenser les effets de la diffusion des protons sur le collimateur dans le calcul de la dose. À l'aide de ce facteur, la dose mesurée sur les films est conforme à ± 2 % par rapport à la dose prescrite et cela pour toutes les tailles de champ étudiées.

Si je souhaite travailler à un TEL_t plus élevé et continuer à garantir la dose déposée, il est nécessaire de positionner le dégradeur au niveau du diffuseur dans la ligne, ce qui impose une limite importante sur le débit de dose maximal atteignable dans ces conditions. Le montage de ce diffuseur se fait au cas par cas pour les expériences qui le nécessitent. L'installation d'un système de dégradeur continu pour remplacer l'actuel duo diffuseur/dégradeur est une solution envisagée pour simplifier ce procédé [119, 120].

Enfin, la reproductibilité de la dose déposée en fonction du débit de dose a été mesurée à l'aide de films Orthochromic OC-1. Pour une large gamme de débit de dose, l'écart entre la dose prescrite et la dose mesurée est resté inférieur à 2 %. Pour nos études de radiobiologie, nous sommes donc en mesure de garantir la dose déposée indépendamment du débit de dose utilisé.

L'ensemble de ces mesures permet donc de confirmer que la ligne d'irradiation PRECy est capable de délivrer la dose prescrite à un échantillon avec une précision suffisante pour mener à bien des études de radiobiologie.

Chapitre 4

Étude des réponses biologiques *in vitro* et *in vivo* à l'irradiation proton

À la suite de la validation des paramètres expérimentaux permettant un dépôt de dose contrôlé ainsi que la validation de l'outil de simulation de la ligne d'irradiation PRECy présentés dans le chapitre précédent, j'ai engagé différentes expériences de radiobiologie que je présente dans ce chapitre.

La première expérience *in vitro* porte sur la réponse biologique en fonction du TEL_t des protons. Le but principal de cette première expérience est de comparer les résultats obtenus aux données accessibles dans la littérature afin de valider les travaux de métrologie présentés dans les chapitres précédents.

La seconde expérience *in vitro* se concentre sur la réponse biologique en fonction du débit de dose. En plus de valider l'utilisation de la ligne dans des conditions d'irradiation FLASH, cette étude a pour objectif d'en mesurer l'effet biologique.

Enfin, je présente les travaux de dosimétrie que j'ai effectué dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe ISTCT du GIP Cycéron à Caen [121]. L'expérience *in vivo* réalisée a pour objectif de comparer des irradiations protons et X sur la lymphopénie dans un contexte d'irradiation cérébrale.

4.1 Irradiations *in vitro*

4.1.1 Détermination du protocole expérimental

Présentation des lignées cellulaires utilisées

Deux lignées cellulaires ont été utilisées pour nos expériences *in vivo*. La première lignée, V79-4, est issue de cellules pulmonaires de hamster chinois. Nous l'avons choisi car il s'agit d'une lignée cellulaire couramment utilisée depuis les années soixante pour l'étude des effets cytotoxiques [122].

La lignée V79-4 a été utilisée aussi bien dans l'étude en fonction du TEL_t que dans l'étude en fonction du débit de dose (irradiations FLASH). Cependant, l'engouement pour ce type d'irradiation est encore récent, la littérature est donc peu fournie. Seul un article portant sur les effets du débit de dose sur des sphéroïdes de V79-4 est disponible [123] et rapporte une absence d'effet du débit de dose.

J'ai donc réalisé une revue de la littérature portant sur les irradiations *in vitro* en FLASH et j'ai sélectionné une seconde lignée cellulaire pour l'étude sur les effets du débit de dose : la lignée HeLa.

Il s'agit de la première lignée humaine « immortelle » établie, issue de métastases de cancer du col de l'utérus [124]. Elle est utilisée dans de nombreux domaines de la recherche médicale [125] et présente une sensibilité au débit de dose [73, 126, 127].

Présentation du montage expérimental

Lors des irradiations *in vitro*, des plaques de culture 12 puits (*Costar® 12-well Clear TC-treated Multiple Well Plate*) en polystyrène sont irradiées verticalement, tel que présenté figure 4.1.

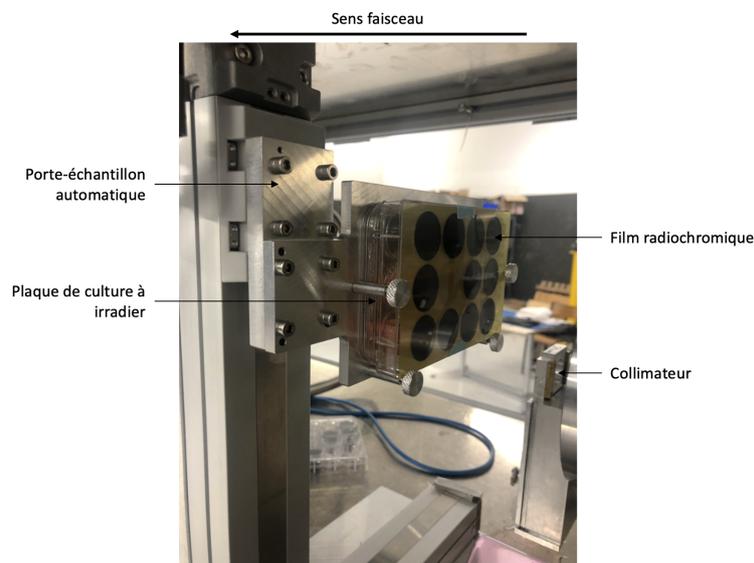


FIGURE 4.1 – Photo du montage expérimental utilisé lors des irradiations *in vitro*. Le faisceau se propage de la droite vers la gauche.

Le porte-échantillon déplace la plaque devant le collimateur air qui définit le champ d'irradiation et permet l'irradiation individuelle de chaque puits. Ainsi, il est possible de changer les paramètres de l'irradiation d'un puits à l'autre sur une même plaque.

Le faisceau traverse un film radiochromique collé sur le fond de la plaque de culture avant d'atteindre les cellules. Il est donc possible de mesurer et vérifier la dose déposée dans chaque puits. La présence ou non de ce film est prise en compte lors du calcul du TEL_t .

Protocole biologique

Pour mesurer la survie des cellules à une irradiation, je réalise un test clonogénique. Le test clonogénique est une méthode biologique permettant d'évaluer la viabilité reproductive de cellules irradiées ou ayant subi un traitement cytotoxique par rapport à des cellules non-traitées [128].

Ce test a lieu plusieurs jours après l'irradiation, car il est nécessaire que les cellules survivantes aient le temps de se diviser pour former des colonies observables à l'œil nu.

Au bout de cette période, les cellules sont fixées par du paraformaldéhyde à 2 % pendant 30 minutes. Elles sont ensuite colorées au cristal violet puis lavées à l'eau. Un exemple de plaque à la fin de cette coloration est présenté figure 4.2.

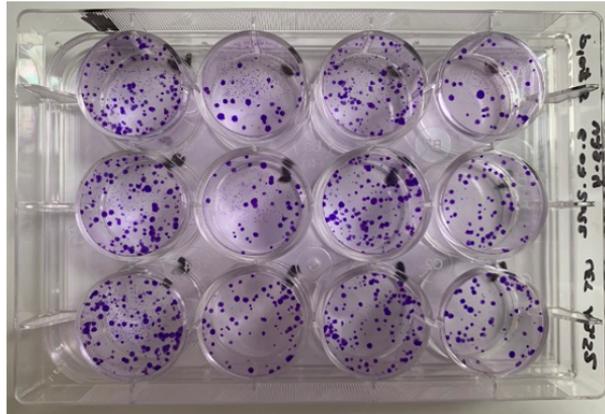


FIGURE 4.2 – Exemple de test clonogénique pour les cellules V79-4, sept jours post-irradiation

Il est alors possible de compter, de manière manuelle, le nombre de colonies (dépôts violet dans les puits sur la figure 4.2) de plus de 50 cellules, chacune correspondant à une cellule ayant survécue à l'irradiation. Je peux ensuite calculer le taux de survie S :

$$S = \frac{1}{S_0} \times \frac{N_{cells,post}}{N_{cells,pré}} \quad (4.1)$$

$$S_0 = \frac{N_{cells,post}(D = 0 Gy)}{N_{cells,pré}(D = 0 Gy)} \quad (4.2)$$

Où $N_{cells,pré}$ et $N_{cells,post}$ représentent respectivement le nombre de cellulesensemencées dans chaque puits avant irradiation et le nombre de colonies comptées dans chaque puits post-irradiation après le temps d'incubation optimum.

CHAPITRE 4. ÉTUDE DES RÉPONSES BIOLOGIQUES *IN VITRO* ET *IN VIVO* À L'IRRADIATION PROTON

Le ratio entre ces deux valeurs est pondéré par la survie cellulaire mesurée dans le puits témoin S_0 . Cette valeur représente non seulement l'efficacité d'adhésion des cellules dans le puits, mais aussi les effets du protocole expérimental sur la survie cellulaire hors irradiation : temps passé en dehors de l'incubateur, manipulation et transport des plaques, etc.

Lors de la préparation des plaques à irradier, il est donc nécessaire d'ensemencer assez de cellules pour avoir suffisamment de colonies à compter post-irradiation et ainsi minimiser l'erreur statistique sur la survie mesurée. Si un nombre trop important de cellules est ensemencé, les cellules survivantes vont former un tapis de colonies, indissociables les unes des autres.

Le nombre de cellules à ensemencer dépend donc de la taille des puits, de leur résistance à l'irradiation, de leur vitesse de développement ainsi que de leur efficacité d'adhésion. Des expériences préliminaires portant sur ces différents paramètres ont été réalisées pour déterminer l'ensemencement optimal pour chaque lignée utilisée en fonction de la dose.

Il est également nécessaire de définir une durée d'incubation optimum pour les cellules après la séance d'irradiation afin d'obtenir des clones assez gros pour être comptés sans pour autant obtenir un tapis de cellules couvrant la totalité du puits. La durée retenue est de sept jours pour les cellules V79-4 et quatorze jours pour les HeLa. Ces dernières se dédoublent beaucoup plus lentement que les V79-4, d'où la différence de période d'incubation post-irradiation.

La veille de l'irradiation, les cellules en culture sont décollées de leur flasque à l'aide de trypsine avec 0,05 % de EDTA (Acide Éthylène-Diamine-Tétra-Acétique). Elles sont ensuite comptées pour connaître la concentration cellulaire de la suspension. Cette solution est ensuite diluée pour diminuer la concentration cellulaire afin que le nombre de cellules à ensemencer dans chaque puits soit présent dans un volume suffisamment grand pour être prélevé. En réalisant cette préparation la veille de l'irradiation, nous nous assurons que les cellules ont eu le temps d'adhérer au fond du puits.

Chaque puits est complété avec du milieu (Milieu de Eagle modifié par Dulbecco (D-MEM) pour les V79-4, Milieu Essentiel Minimum (MEM) pour les HeLa) jusqu'à atteindre 1 ml de solution. Pour atténuer le rythme de duplication très soutenu des V79-4, le milieu contient uniquement 5 % de sérum contre 10 % pour les HeLa.

Juste avant la séance d'irradiation, tous les puits sont remplis de milieu puis scellés à l'aide d'un film adhésif pour garantir l'étanchéité de la plaque. Après la séance d'irradiation, le milieu irradié est remplacé et les cellules sont placées dans l'incubateur.

4.1.2 Planification dosimétrique

Pour déterminer le TEL_t au sein des cellules, il est nécessaire de reproduire le montage expérimental dans la simulation GATE de la ligne d'irradiation.

Une connaissance parfaite des plaques de culture (densité, épaisseur) est nécessaire pour la détermination correcte du TEL_t , particulièrement pour les faisceaux de basse énergie où la perte d'énergie dans les éléments en amont des cellules est importante. Ces données n'étant pas disponibles, j'ai caractérisé expérimentalement les plaques de culture.

Caractérisation des plaques de culture

Les mesures de densité et d'épaisseur du fond des puits ont été réalisées pour des plaques 6 (diamètre du puits : 34,80 mm) et 12 puits (diamètre du puits : 22,11 mm). L'épaisseur a été mesurée avec un palpeur de précision pour différents puits provenant de différentes plaques. L'épaisseur moyenne obtenue est présentée table 4.1.

Une fois l'épaisseur connue, la densité du polystyrène constituant les plaques a été obtenue par la mesure de la perte d'énergie des protons lorsqu'ils traversent le fond des différents puits. Ces mesures ont été réalisées sous vide en utilisant la configuration présentée dans le chapitre précédent pour la mesure du spectre en énergie du faisceau.

Pour calculer la densité, l'expérience a été reproduite en simulation. J'ai fait varier la densité du polystyrène entre 0,950 g/cm³ et 1,000 g/cm³ par pas de 0,001 g/cm³ afin d'obtenir le meilleur accord possible avec les données expérimentales. La densité moyenne calculée pour chaque type de plaque est également présentée table 4.1.

Type de plaque	Épaisseur (mm)	ρ (g/cm ³)
12 puits	1,277 ± 0,041	0,968 ± 0,027
6 puits	1,511 ± 0,061	0,966 ± 0,016

TABLE 4.1 – Caractéristiques du fond des plaques de culture

Nous constatons que la différence de densité mesurée pour les deux types de plaques n'est pas significative, ce qui indique qu'il s'agirait du même polystyrène. En revanche, le fond d'une plaque 6 puits est plus épais que celui d'une plaque 12 puits, afin de préserver ses propriétés mécaniques sur une plus grande surface. Cette augmentation de l'épaisseur entraîne donc une perte d'énergie et une dispersion en énergie plus importante.

Calcul du TEL_t

Pour l'étude de la survie cellulaire en fonction du TEL_t , j'utilise le faisceau à l'énergie d'extraction maximum avec le dégradeur placé sous vide au niveau du diffuseur, tel que présenté dans la section 3.3.5. Pour l'étude portant sur les effets du débit de dose, j'utilise uniquement le diffuseur. L'énergie du faisceau calculée après extraction dans l'air et le TEL_t dans les cellules est présenté table 4.2.

Étude de la survie en fonction du TEL_t		
Épaisseur du diffuseur (mm)	Énergie du faisceau extrait dans l'air (MeV)	TEL_t (keV/ μ m)
0,411	$22,78 \pm 0,11$	$2,78 \pm 0,02$
1,655	$15,99 \pm 0,23$	$4,58 \pm 0,07$
2,059	$13,35 \pm 0,28$	$7,36 \pm 0,34$
2,125	$12,86 \pm 0,29$	$8,82 \pm 0,68$
2,257	$11,85 \pm 0,31$	$20,70 \pm 2,83$
Étude de la survie en fonction du débit de dose		
Épaisseur du diffuseur (mm)	Énergie du faisceau extrait dans l'air (MeV)	TEL_t (keV/ μ m)
0,197	$23,78 \pm 0,09$	$2,74 \pm 0,02$

TABLE 4.2 – Valeurs d'énergie du faisceau extrait et de TEL_t calculées pour les différentes configurations de la ligne utilisées au cours de l'étude

L'incertitude sur la valeur du TEL_t dans cette table comprend l'erreur systématique sur son calcul, sa distribution dans le champ d'irradiation et la propagation de l'incertitude sur l'épaisseur et la densité du plastique, conformément à l'équation (3.5).

Pour les irradiations à faible TEL_t (haute énergie), les incertitudes dues aux plaques de culture n'ont que peu d'impact car les cellules se trouvent dans la région du plateau où le pouvoir d'arrêt est relativement constant. Au fur et à mesure que l'énergie du faisceau diminue et que l'on arrive dans la région du pic, le pouvoir d'arrêt augmente très rapidement et notre manque de maîtrise de l'énergie perdue dans la plaque de culture apporte une incertitude importante sur la valeur calculée du TEL_t .

De plus, pour la configuration avec le TEL_t le plus élevé, la dispersion en énergie du faisceau est très importante et une partie des protons de plus faible énergie sont arrêtés dans le film radiochromique ou le fond de la plaque de culture. La simulation permet d'estimer que 66,8 % des protons qui traversent le collimateur atteignent les cellules et contribuent à la dose déposée. Ce facteur est appliqué à notre calcul pour corriger la fluence nécessaire à la délivrance de la dose prescrite.

Maîtrise de la fluence en conditions FLASH

Afin de délivrer un faisceau suffisamment intense pour obtenir un débit de dose FLASH, les opérateurs détendent les contraintes sur la transmission du faisceau au niveau du *kicker* en diminuant la tension appliquée sur les plaques, et au niveau la source en réduisant la tension appliquée au déflecteur (électrode courbée utilisée pour injecter le faisceau à l'horizontal dans le cyclotron). Cependant, ces réglages entraînent une dégradation de la réjection du faisceau à 30 000 pour un débit de dose de 100 Gy/s, soit 99,996 % du faisceau rejeté.

Cette réjection finie entraîne donc un dépôt de dose d'environ 0,2 Gy sur l'ensemble des puits pour un débit de dose de 100 Gy/s. Pour minimiser cette dose parasite, la séquence d'irradiation en FLASH utilise à la fois le *kicker* et le *shutter* selon le schéma figure 4.3.

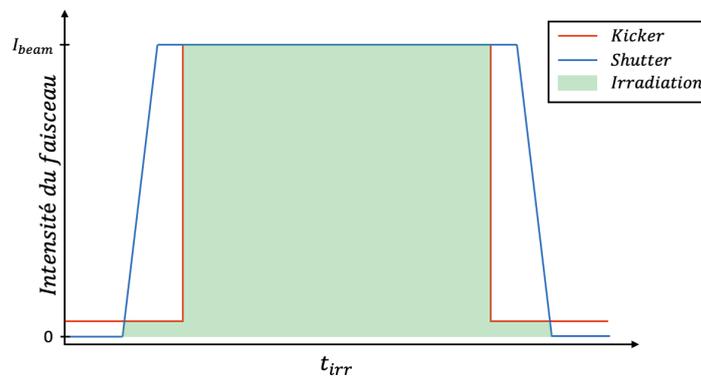


FIGURE 4.3 – Schéma représentant la séquence d'irradiation FLASH

Le *kicker* est ici utilisé pour le contrôle du temps d'irradiation, le *shutter* s'ouvre pour une durée légèrement plus élevée et permet de minimiser le dépôt de dose parasite dû au faisceau résiduel transmis par le *kicker*.

4.1.3 Étude de l'effet du TEL_t sur la survie cellulaire

Quatre séries d'irradiations entre 0 et 10 Gy ont été menées sur les cellules V79-4 pour les différents TEL_t présentés table 4.2 pour un débit de dose constant de 2 Gy/min. Les courbes de survie obtenues sont présentées figure 4.4.

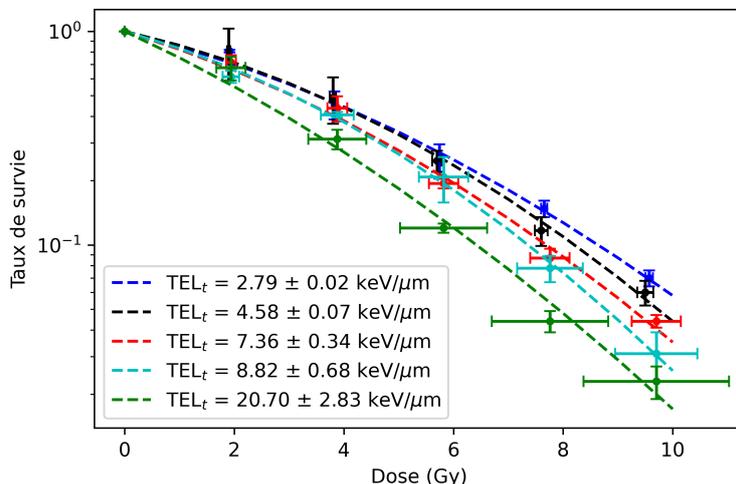


FIGURE 4.4 – Courbes de survie pour les cellules V79-4 irradiées à différents TEL_t

Sur cette figure, nous observons la diminution attendue de la survie à dose équivalente avec l'augmentation du TEL_t . Les barres d'erreurs verticales et horizontales représentent respectivement la dispersion de la survie mesurée et l'incertitude sur la dose déposée.

Pour les irradiations à haut TEL_t , l'incertitude importante sur ce paramètre se propage et m'empêche de garantir avec précision la dose déposée. Cette non-maîtrise des caractéristiques des plaques de culture est une limite importante de notre protocole expérimental pour les irradiations à basse énergie.

Pour chacune des courbes, un ajustement du MLQ, présenté équation (1.7) a été réalisé par la méthode des moindres carrés. Les paramètres α et β pour chacune des courbes sont renseignées table 4.3.

TEL_t (keV/ μ m)	α (Gy $^{-1}$)	β (Gy $^{-2}$)
$2,78 \pm 0,02$	$0,150 \pm 0,021$	$0,014 \pm 0,002$
$4,58 \pm 0,07$	$0,133 \pm 0,026$	$0,018 \pm 0,003$
$7,36 \pm 0,34$	$0,178 \pm 0,028$	$0,016 \pm 0,004$
$8,82 \pm 0,68$	$0,163 \pm 0,028$	$0,020 \pm 0,002$
$20,70 \pm 2,83$	$0,271 \pm 0,047$	$0,014 \pm 0,005$

TABLE 4.3 – Paramètres α et β du MLQ en fonction du TEL_t

Pour les irradiations avec les TEL_t les plus faibles, le paramètre α , varie entre ($0,133 \pm 0,026$) Gy $^{-1}$ et ($0,178 \pm 0,028$) Gy $^{-1}$, sans pour autant suivre une tendance. Pour l'irradiation avec le TEL_t le plus élevé, α augmente significativement pour atteindre ($0,271 \pm 0,047$) Gy $^{-1}$. La valeur de β reste comprise entre ($0,014 \pm 0,002$) et ($0,020 \pm 0,002$) Gy $^{-2}$ pour tous les TEL_t étudiés.

L'algorithme d'ajustement donne une incertitude relative sur ces deux paramètres de l'ordre de 15 %. Cette incertitude importante peut provenir du faible nombre de points utilisés lors de l'ajustement, d'une erreur lors du comptage des colonies, mais aussi de la variabilité de la réponse cellulaire à l'irradiation. La variation de ces paramètres peut également expliquer la dégradation de l'ajustement du MLQ pour le TEL_t de $(20,70 \pm 2,83)$ keV/ μm par rapport aux autres TEL_t étudiés.

L'évolution des deux paramètres α et β est compatible avec la tendance globale décrite dans la littérature [129]. Pour affiner cette analyse, je compare la courbe de survie que j'ai obtenu pour un TEL_t de $(20,70 \pm 2,83)$ keV/ μm à une expérience à priori similaire de la littérature où des cellules V79-4 ont été irradiées avec un TEL de $(19,67 \pm 0,25)$ et $(22,03 \pm 0,15)$ keV/ μm [130].

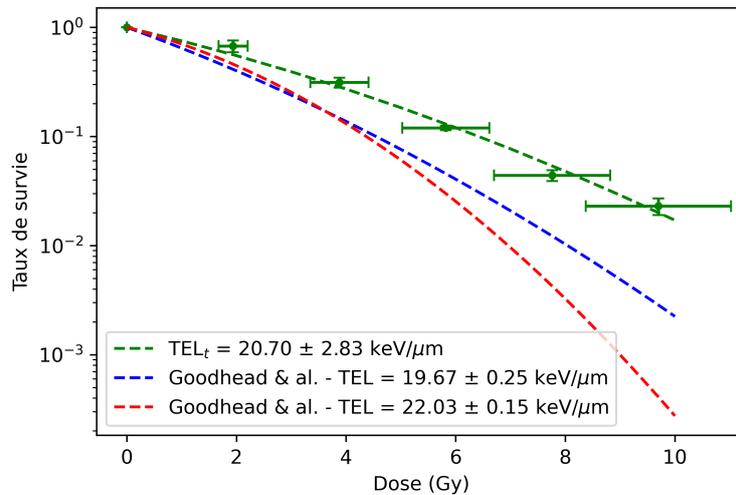


FIGURE 4.5 – Comparatif entre la courbe de survie obtenue pour un TEL_t de $(20,70 \pm 2,83)$ keV/ μm et deux courbes issues de la littérature

Nous observons figure 4.5 que notre courbe de survie est significativement différente des deux courbes issues de la littérature. Il faut cependant rester prudent lors de ces comparaisons. Si les irradiations ont été réalisées sur la même lignée cellulaire avec un TEL similaire, cela ne suffit pas pour affirmer que les expériences soient considérées équivalentes.

D'un point de vue dosimétrique, le TEL spécifié dans l'article est celui à l'entrée des cellules sans pondération alors que le nôtre, intégré sur 10 μm d'eau, est pondéré par la fluence. À basse énergie, ne pas pondérer le TEL , ni considérer son évolution sur l'épaisseur de l'échantillon mène à une sous-estimation importante de ce dernier et donc de la dose déposée.

Je calcule donc le TEL_t intégré sur $10 \mu\text{m}$ d'eau pour un faisceau identique à celui spécifié dans l'article. Les valeurs obtenues, ainsi que celles fournies dans l'article sont présentées table 4.4.

TEL article (keV/ μm)	TEL_t calculé (keV/ μm)	Écart relatif (%)
$19,67 \pm 0,25$	$21,94 \pm 0,36$	11,54
$22,03 \pm 0,15$	$25,02 \pm 0,25$	13,58

TABLE 4.4 – Comparaison entre les valeurs de TEL spécifiées par l'article et le TEL_t intégré sur $10 \mu\text{m}$

Nous constatons qu'il existe un écart moyen de $(12,06 \pm 1,21) \%$ entre les deux méthodes de détermination du TEL . En corrigeant les données issues de l'article de cet écart, nous obtenons de nouvelles courbes de survies, présentées figure 4.6.

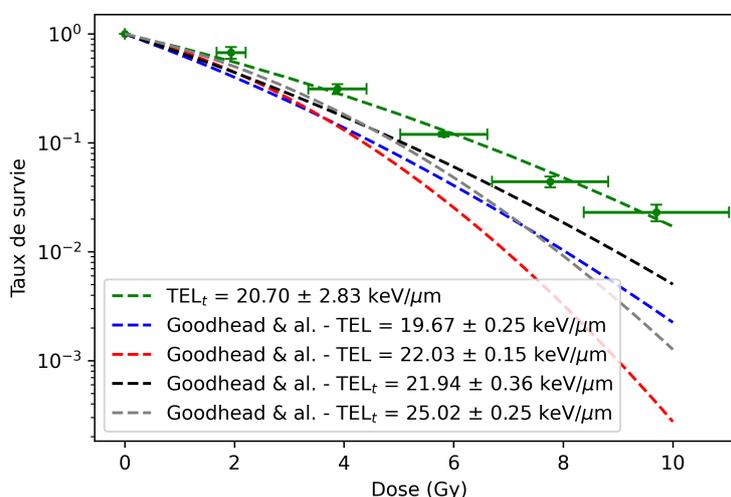


FIGURE 4.6 – Comparatif entre la courbe de survie obtenue pour un TEL_t de $(20,70 \pm 2,83) \text{ keV}/\mu\text{m}$ et deux courbes issues de la littérature avant et après calcul de dose avec le TEL_t recalculé

Avec cette correction, nous retrouvons le comportement qualitatif observé auparavant, à savoir une diminution de la survie à dose équivalente avec l'augmentation du TEL_t .

D'un point de vue biologique, il ne faut pas oublier que l'état des cultures cellulaires joue aussi un rôle important dans la réponse à une irradiation. Les cellules utilisées en culture continuent de se diviser et peuvent engendrer des mutations. Il est donc possible que la réponse à une irradiation entre des cellules « âgées » (divisées à de multiples reprises) et des cellules « jeunes » (peu de divisions) soit différente.

Cette première expérience nous montre que la ligne d'irradiation a la capacité de délivrer des irradiations sur une grande gamme de TEL_t . Pour les configurations à très haut TEL_t , il est nécessaire de faire évoluer notre montage expérimental pour continuer à garantir la dose déposée. Nous avons également observé que la comparaison des résultats obtenus à ceux disponibles dans la littérature sans la connaissance exhaustive des protocoles physique et biologique ne peut être que qualitative et non quantitative.

Pour améliorer la robustesse de nos résultats, une solution proposée est l'utilisation de plaques à fond ultrafin Lumox [131]. Avec un tel système, les incertitudes sur l'épaisseur et la composition de la plaque de culture sont minimisées, ce qui permet donc de minimiser $(\Delta TEL_t / TEL_t)_{exp.}$ dans le calcul de l'incertitude sur le TEL_t .

Le fond de ces plaques est un film à base de Tétrafluoroéthylène de 25 μm d'épaisseur. En utilisant la simulation GATE de la ligne d'irradiation, il est possible de calculer l'épaisseur du diffuseur nécessaire pour obtenir un TEL_t au plus proche de ceux utilisés dans l'article. La table 4.5 regroupe les trois configurations proposées.

Épaisseur du diffuseur (mm)	Énergie du faisceau extrait dans l'air (MeV)	TEL_t (keV/ μm)
2,86	$5,79 \pm 0,55$	$20,63 \pm 0,52$
2,88	$5,51 \pm 0,56$	$23,64 \pm 0,68$
2,90	$5,23 \pm 0,57$	$26,80 \pm 0,93$

TABLE 4.5 – Proposition de configuration de la ligne d'irradiation pour une seconde étude comparative avec les données de Goodhead *et al.*

L'utilisation d'un film Lumox plutôt que les plaques de culture oblige à dégrader de manière plus importante le faisceau avant son extraction dans l'air. Néanmoins, la maîtrise de l'énergie perdue dans le film Lumox permet de réduire d'un facteur quatre l'incertitude sur le TEL_t dans le cadre d'une irradiation à basse énergie.

Avec les trois configurations proposées, nous aurons deux courbes de survie pour encadrer celles issues de l'article de Goodhead *et al.*, ainsi qu'une troisième entre les deux courbes. Ainsi il sera possible de réaliser une validation plus poussée de nos protocoles. Cependant, je n'ai pas eu le temps de réaliser cette expérience.

4.1.4 Étude de l'effet du débit de dose sur la survie cellulaire

Un total de 36 irradiations (N=9 par condition) a été réalisé sur des cellules V79-4 et HeLa à un débit de dose conventionnel (CONV, 2 Gy/min) et à haut débit de dose (FLASH, 100 Gy/s) entre 0 et 10 Gy. Un débit de dose de 100 Gy/s correspond à des conditions d'irradiation équivalentes aux autres plateformes d'irradiation proton précliniques capables de délivrer des irradiations FLASH [132,133]. Les courbes de survie obtenues sont présentées figure 4.7.

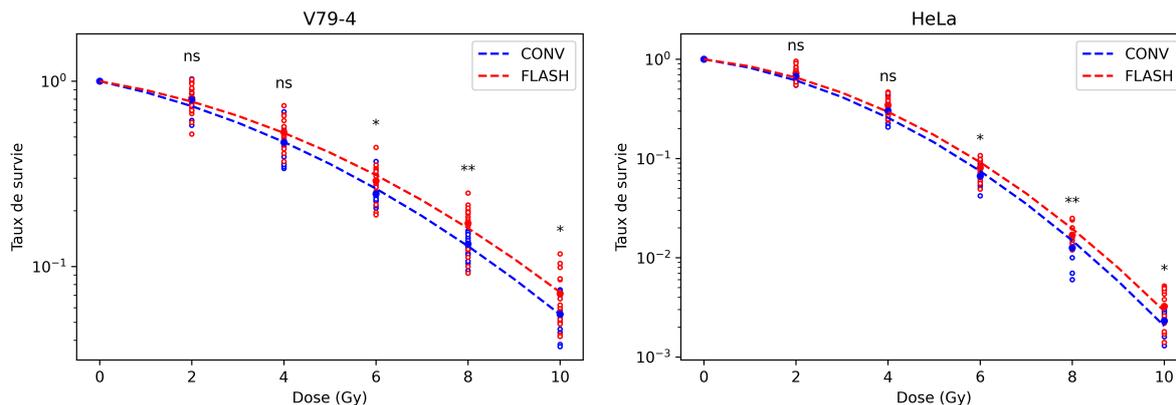


FIGURE 4.7 – Courbes de survie en fonction du débit de dose pour les cellules V79-4 (gauche) et HeLa (droite) Réponse au test statistique → ns : non significatif; * : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$

Nous observons une légère augmentation de la survie cellulaire en FLASH par rapport au CONV, aussi bien pour les cellules V79-4 que les cellules HeLa.

Pour chaque dose, la survie mesurée pour ces deux débits de dose a été comparée à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney [134,135] qui permet de tester l'hypothèse que deux groupes de données possèdent la même loi de distribution. Si la valeur critique (ou p -value) obtenue est inférieure au niveau de signification choisi (dans notre cas 5 % et 1 %), ce test permet de rejeter l'hypothèse que les deux groupes de données suivent la même loi de distribution, ce qui signifie que les données sont significativement différentes.

Ce test statistique indique que la différence observée entre la survie CONV et la survie FLASH à 8 Gy est plus importante que celle à 10 Gy.

Pour mieux comprendre ce résultat, je réalise un ajustement du modèle linéaire quadratique pour chacune des conditions étudiées. Les paramètres α et β obtenus sont présentés table 4.6.

Lignée cellulaire	α (Gy ⁻¹)	β (Gy ⁻²)
V79-4 – CONV	0,120 ± 0,016	0,016 ± 0,002
V79-4 – FLASH	0,090 ± 0,014	0,017 ± 0,002
HeLa – CONV	0,153 ± 0,052	0,047 ± 0,005
HeLa – FLASH	0,119 ± 0,040	0,047 ± 0,005

TABLE 4.6 – Paramètres α et β du MLQ en fonction du débit de dose pour les deux lignées cellulaire utilisées

Pour les deux lignées cellulaires étudiées, nous observons que le FLASH entraîne une diminution de la valeur du paramètre α (un événement létal), mais ne semble pas exercer une influence sur la valeur de β (deux événements sublétaux).

Ces ajustements nous indiquent que l'écart entre les courbes s'accroît avec la dose déposée. Un résultat significatif à 8 Gy devrait donc l'être encore plus à 10 Gy, ce qui contredit le résultat du test statistique.

Notre hypothèse est que nous ne maîtrisons pas la mesure de la survie cellulaire à 10 Gy car le nombre de cellules à compter est trop faible, ce qui apporte donc une erreur statistique importante sur la survie mesurée. Cependant, nous ne pouvons pas ensemercer plus de cellules dans les puits pour continuer de garantir une adhésion et un développement optimal. Il faut donc utiliser des plaques avec une surface de culture plus importante comme les plaques 6 puits.

Dans la littérature disponible portant sur le FLASH *in vitro*, la principale figure de mérite utilisée est le *Dose Modifying Factor* ou *DMF* qui est un équivalent de l'*EBR* pour les effets du débit de dose :

$$DMF = \frac{D_{FLASH}}{D_{CONV}} \Big|_{\text{même effet biologique}} \quad (4.3)$$

Où D_{FLASH} et D_{CONV} représentent respectivement la dose nécessaire pour obtenir un même effet biologique à haut et bas débit de dose. Le *DMF* a été calculé pour un taux de survie de 10 % et 1 % pour les deux lignées cellulaires étudiées. Les valeurs obtenues sont présentées table 4.7.

Lignée cellulaire	$DMF_{0.1}$	$DMF_{0.01}$
V79-4	1,064	1,044
HeLa	1,053	1,038

TABLE 4.7 – Valeurs du *DMF* pour les cellules V79-4 et HeLa à 10 % et 1 % de survie

Pour les deux lignées cellulaires, nous mesurons un *DMF* compris entre 1,038 et 1,064. Pour les cellules HeLa, la littérature rapporte un *DMF* de l'ordre de 1,10 pour les deux survies étudiées [73].

Cette différence d'effet peut provenir du sous-type de lignée utilisée (il existe plusieurs dizaines de sous-lignées de HeLa [125]) ou des conditions d'irradiations. Dans la littérature, les irradiations sont souvent réalisées avec des faisceaux d'électrons, comme illustré figure 1.22. Les accélérateurs délivrant ces faisceaux peuvent atteindre des débits de dose de plusieurs centaines de Grays par seconde, il est tout à fait possible que l'effet du FLASH ne soit pas du type « tout ou rien » mais progressif avec le débit de dose [133].

4.2 Irradiations *in vivo*

En utilisant le dégradeur en énergie, la plateforme est capable de réaliser un SOBP sur 6 mm de profondeur pour irradier des tumeurs ou des organes. Le montage expérimental utilisés dans cette section se base sur les travaux réalisés pour les irradiations *in vivo* dans le cadre du projet rpPET [78].

4.2.1 Présentation du montage expérimental

Lors des irradiations *in vivo*, un ensemble d'instruments permettant la contention et l'anesthésie de l'animal sont installés, comme présenté figure 4.8.

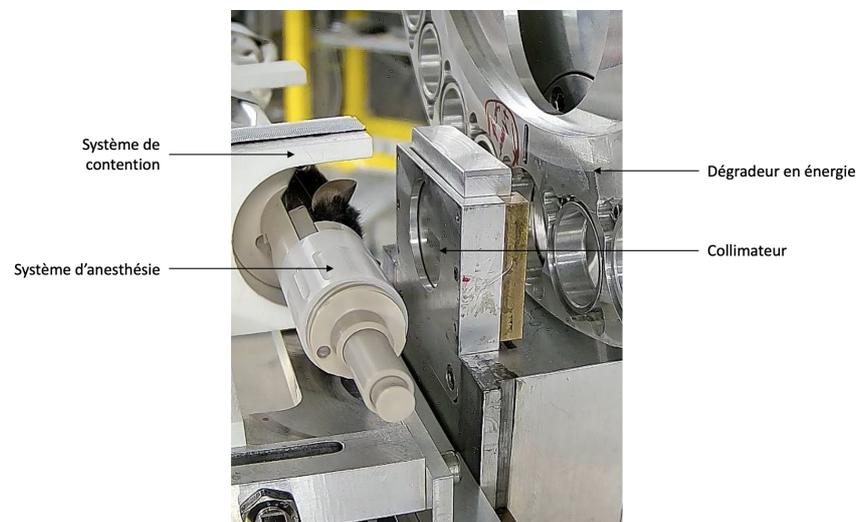


FIGURE 4.8 – Montage expérimental pour les irradiations *in vivo*. Photographie fournie par le personnel de la plateforme CYRCé

D'autres équipements non présents sur cette photo sont également disponibles pour respecter les conditions physiologiques de l'animal [78]. Deux collimateurs sont utilisés lors de cette expérience : un collimateur carré de 10 mm pour les irradiations du cerveau entier et un collimateur rectangulaire de 5 mm par 10 mm pour les irradiations d'un seul hémisphère.

4.2.2 Simulation de la dose déposée

Dans l'objectif de mieux comprendre les résultats biologiques observés, j'ai réalisé une simulation de la dose déposée lors de l'irradiation des souris, qui est ensuite comparée à celle délivrée dans le cadre des irradiations aux rayons X.

Pour ce faire, j'ai intégré un fantôme voxellisé à ma simulation de l'expérience, modélisé à partir de l'image d'une des souris irradiées obtenue par tomodensitométrie X.

4.2. IRRADIATIONS IN VIVO

Cette modalité d'imagerie mesure la transmission des rayons X par les différents tissus composant l'animal pour un ensemble de projections. Ces différentes projections sont ensuite utilisées pour reconstruire une image en trois dimensions représentant les coefficients moyen d'atténuation linéaire des différents tissus aux énergies du spectre X incident.

L'intensité de chaque voxel est normalisée en introduisant les Unités Hounsfield (UH) [136]. Aux énergies utilisées en préclinique, seuls les tissus, les os et l'air présentent un contraste suffisant pour être séparés. La figure 4.9 présente une coupe coronale de la tête de la souris ainsi que l'histogramme représentant la répartition des valeurs en UH mesurées dans le champ de vue.

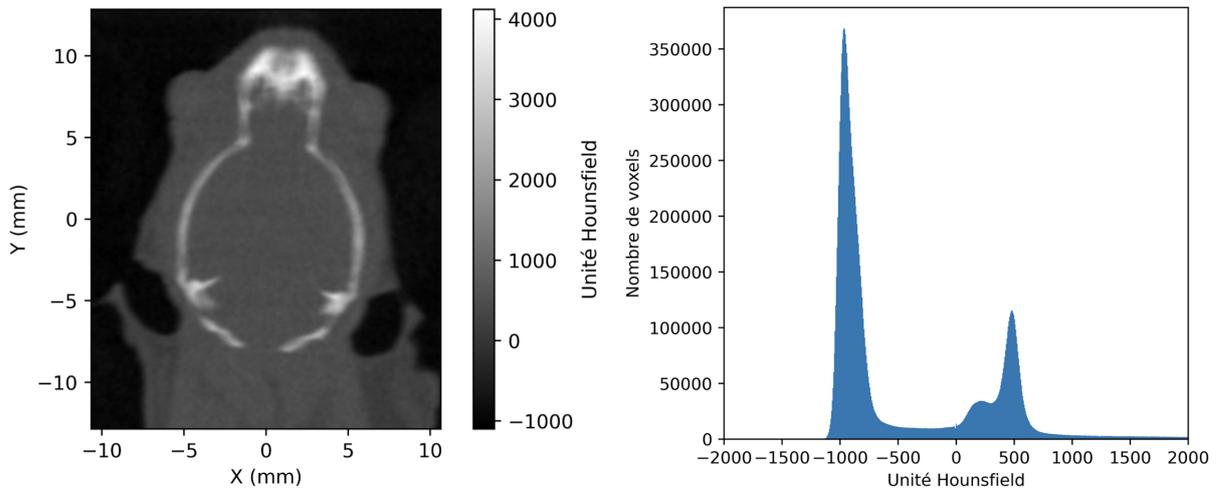


FIGURE 4.9 – Coupe coronale de la tête d'une souris irradiée obtenue par imagerie TDM X et l'histogramme des valeurs UH contenues dans le champ de vue.

En utilisant ces données, je sépare les différentes valeurs de UH mesurées entre trois matériaux.

Matériau	Gamme de valeurs (UH)
Air	< -200
Eau	≥ -200 et ≤ 700
Os	> 700

TABLE 4.8 – Séparation des UH contenues dans le champ de vue entre différents matériaux

Pour réaliser la simulation du plan de traitement, je réalise de manière indépendante chaque plan composant le SOBPs. Je les somme ensuite en appliquant les coefficients de pondération associés. La dosimétrie ainsi obtenue est présentée figure 4.10.

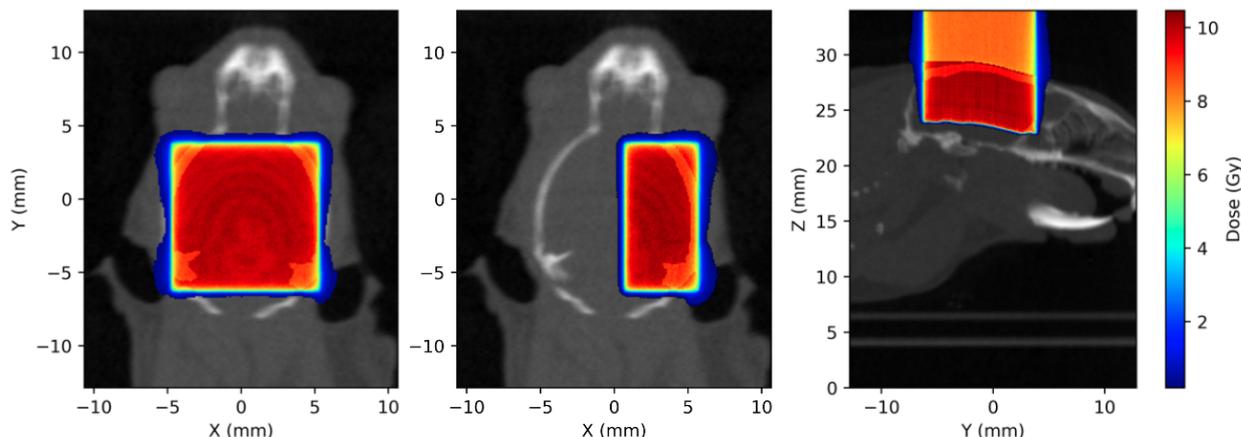


FIGURE 4.10 – Simulation de la dose délivrée lors de l'irradiation du cerveau d'une souris

Nous observons que l'irradiation couvre de manière uniforme une partie suffisamment importante du cerveau pour mener à bien l'expérience.

Nous avons observé que l'irradiation du cerveau par rayons X entraîne une lymphopénie radio-induite, ce qui n'est pas le cas de l'irradiation proton. Tandis que cette dernière irradie uniquement le volume cérébral, celle aux rayons X délivre également de la dose aux ganglions lymphatiques présents dans le cou de la souris. La préservation de ces ganglions est la principale hypothèse avancée pour expliquer l'absence de lymphopénie chez les souris traitées avec un faisceau de protons [121].

Toutefois, le faisceau présente certaines limitations pour les irradiations *in vivo*. En effet, son faible parcours dans la matière nous limite dans la délivrance d'irradiations pour des organes ou des tumeurs situés en profondeur. Cependant, elle reste pleinement adaptée pour l'irradiation de modèles tumoraux ectopiques [78].

De plus, la délivrance du SOBPs plan par plan ne permet pas de maintenir un débit de dose constant sur la durée de l'irradiation, ce qui pourrait empêcher l'apparition des effets du FLASH.

Il est également à noter que pour les expériences auprès des plateformes précliniques de basse énergie, il n'existe pas d'outil étalonné permettant de mesurer la dose déposée en profondeur. La validation dosimétrique de la ligne d'irradiation présentée dans le chapitre précédent est donc le seul élément à notre disposition pour garantir la dose déposée lors de la séance d'irradiation.

4.3 Conclusion

Un ensemble d'irradiations *in vitro* et *in vivo* a été réalisé au cours de mon travail de thèse.

La définition des protocoles d'irradiation *in vitro* nous a amené à caractériser les plaques de culture utilisées. Pour les faisceaux de basse énergie, traverser plus d'un millimètre d'un matériau proche de l'eau peut avoir des conséquences importantes sur la dosimétrie.

Lorsque nous souhaitons irradier nos cellules à haut TEL_t , les incertitudes sur les caractéristiques du plastique entraîne une incertitude relative pouvant atteindre 15 % sur la dose déposée et constitue la limite principale de notre système à l'heure actuelle. Une solution proposée pour améliorer notre protocole est l'utilisation de plaques à fond ultrafin où la perte d'énergie dans un matériau non-caractérisé est minimisée.

La réalisation de courbes de survie en fonction du débit de dose est une preuve de concept démontrant notre capacité à réaliser des études de radiobiologie en conditions FLASH. Beaucoup de travail en amont de l'expérience est nécessaire pour minimiser toutes les sources d'incertitudes, aussi bien biologique que physique pour pouvoir observer le faible effet du débit de dose sur la survie cellulaire *in vitro*. D'autres expériences seront à mener pour consolider ce résultat et comprendre les mécanismes induisant cette radiorésistance accrue en FLASH.

De plus, ces premiers résultats montrent que la radiorésistance des cellules cancéreuses augmente avec le débit de dose, ce qui va à l'encontre des résultats observés lors d'irradiations FLASH sur petit animal. Il est probable que l'effet du débit de dose observé *in vitro* et *in vivo* ne soit pas équivalent à cause de la différence de complexité du système biologique étudié.

Pour ces deux expériences *in vitro*, nous retrouvons un comportement cohérent avec celui décrit dans la littérature. Cependant, il est complexe de procéder à une comparaison quantitative plus poussée avec la littérature disponible car la disparité et le manque d'information sur les protocoles ne garantissent aucunement que les expériences soient équivalentes.

Pour comparer les résultats d'une étude de radiobiologie *in vitro* d'un dispositif d'irradiation à l'autre, il est nécessaire de suivre un protocole commun tout au long de l'expérience, de la dosimétrie, à la préparation des cellules et à l'analyse biologique. Il est également nécessaire que la distribution du TEL soit la même d'un dispositif à l'autre pour s'assurer que les conditions d'irradiation soient jugées équivalentes.

Si cette comparaison démontre la compatibilité des résultats obtenus, il devient possible de mener des études multicentriques et d'obtenir des données reproductibles.

Pour les irradiations *in vivo*, les travaux menés dans le cadre du projet rpPET ont déjà démontré la capacité des équipements à délivrer une dose uniforme sur 6 mm de profondeur [78]. Si ce parcours est suffisant pour irradier certains organes ou tumeurs implantées en cutané/sous-cutané, l'irradiation d'animaux plus imposants comme le rat ou d'organes situés en profondeur peut se révéler impossible.

L'utilisation de la simulation de la ligne d'irradiation lors de cette étude a permis d'évaluer la dose déposée par le SOBP et de la comparer à celle déposée par le faisceau de rayons X utilisés dans le second bras de l'étude. Cette comparaison a notamment permis de mieux comprendre l'absence de lymphopénie radio-induite avec l'irradiation proton et illustre une des indications de la protonthérapie à l'heure actuelle : la préservation des organes à risques à proximité du volume à irradier.

D'un point de vue dosimétrique, il est actuellement impossible de contrôler la dose déposée en profondeur car les instruments, étalonnés, nécessaires à cette mesure pour des faisceaux d'énergie inférieure à 50 MeV n'existent pas [137]. Une solution serait de développer un détecteur spécifiquement conçu pour ces mesures auprès des plateformes précliniques.

De plus, notre système de dégradeur en énergie réalise le plan de traitement plan par plan avec une pause entre chaque énergie, cela signifie donc que le débit de dose au cours de l'irradiation n'est pas constant et pourrait empêcher l'apparition de l'effet FLASH. Le développement d'un *ridge filter* dédié permettrait de délivrer la totalité du SOBP en une seule irradiation, garantissant alors un débit de dose constant tout au long de l'expérience [46, 138].

Chapitre 5

Caractérisation d'un micro-dosimètre à base de scintillateur inorganique

Comme discuté dans le chapitre précédent, pour les faisceaux de basse énergie, il n'existe pas de dosimètre étalonné pour le contrôle de la dose comme c'est le cas dans le cadre clinique. Il est donc nécessaire de développer l'instrumentation adaptée pour mener à bien cette mesure.

Au cours de ce chapitre, je présente une étude utilisant un micro-dosimètre à base de scintillateur inorganique développé en collaboration avec le Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille (CiNaM). Ces détecteurs ont déjà été testés pour un faisceau de rayons X de haute énergie [139, 140], en curiethérapie [141] et ont été caractérisés à l'aide d'un microfaisceau proton [142].

Dans un premier temps, je décris le système de détection dans son ensemble, puis je présente une première expérience visant à évaluer l'effet du volume de détection sur la réponse du scintillateur. Les résultats obtenus seront utilisés afin de définir un cahier des charges pour l'optimisation du détecteur en vue de son utilisation en dosimétrie proton préclinique en conditions FLASH.

5.1 Présentation du système de détection

Ce micro-dosimètre prend la forme d'un bulbe composé d'un mélange de poudre scintillante et de PMMA au bout d'une fibre optique. Cette dernière est raccordée à un compteur de photons déporté afin de mesurer le flux de lumière produit et transmis par le système.

Au cours de cette section, je présente en détail chacun des éléments composant ce système de détection ainsi que la modélisation mathématique de sa réponse.

5.1.1 Tête scintillante

La tête scintillante se compose d'un mélange de poudre de sulfure de cadmium et de zinc dopés à l'argent (Zn,Cd)S :Ag (Phosphor Technology, ref. JGL47-S-R1) et de PMMA (proportion en volume : 30 % poudre scintillante, 70 % PMMA).

Lors de sa fabrication, la poudre est mélangée à du PMMA liquide et une fibre optique (Thorlabs inc., ref. FGA105LVA) dénudée et clivée de 105 μm de coeur est plongée dans le mélange avant d'être séchée.

Ce procédé permet de former un bulbe de mélange poudre/PMMA au bout de la fibre optique. La répétition de ce processus permet d'augmenter le volume du bulbe. Une image d'une tête scintillante au microscope électronique à balayage est présentée figure 5.1.(A).

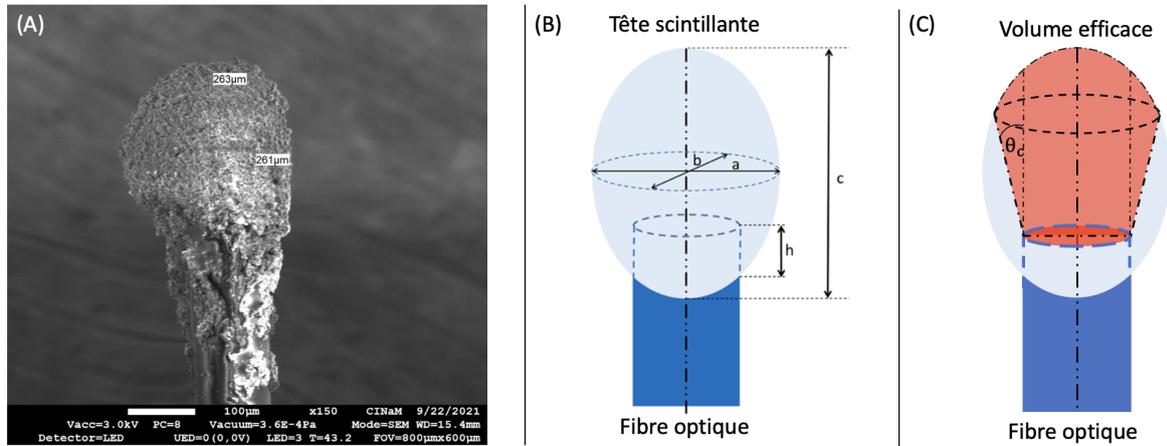


FIGURE 5.1 – (A) Image d'une tête scintillante au microscope électronique à balayage (B) Représentation schématique de la tête scintillante (C) Représentation schématique du volume efficace

Cette tête scintillante est assimilée à un ellipsoïde comme présenté figure 5.1.(B). Cet ellipsoïde est défini par la longueur de ses axes a , b et c ainsi que la longueur d'insertion de la fibre dans le bulbe h .

5.1.2 Émission, transport et collection de la lumière

Lors de l'interaction des protons avec le détecteur, les électrons du scintillateur sont excités et passent de la bande de valence à la bande de conduction et créent des paires électron-trou. Ces paires peuvent migrer librement dans le cristal et être capturées par les impuretés, menant à l'émission de photons de scintillation. Ces photons sont émis de manière isotrope selon le spectre fourni par le fabricant, présenté figure 5.2.

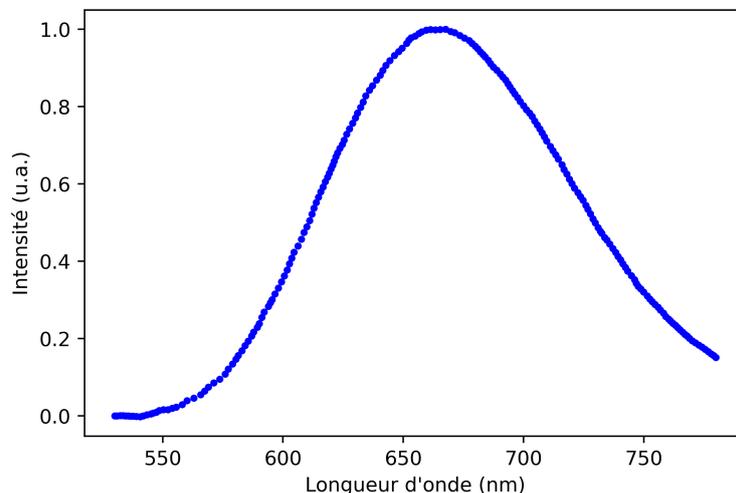


FIGURE 5.2 – Spectre d'émission du scintillateur

Cette lumière est collectée par la fibre optique si son angle d'incidence est inférieur à l'angle d'acceptance de la fibre θ_c valant 0,1 radian. Le volume efficace du scintillateur (*i.e.* volume dans lequel les photons émis peuvent être collectés par la fibre) prend donc la forme d'un cône où la grande base est tronquée par un ellipsoïde, tel qu'illustré figure 5.1.(C). L'efficacité géométrique ε_{geom} du système est défini comme le ratio entre le nombre de photons collectés par la fibre et le nombre de photons émis dans ce volume efficace.

La lumière collectée est ensuite transmise par la fibre optique avec une efficacité ε_{fibre} dépendant de la longueur d'onde des photons incidents. Cette efficacité a été calculée à 99 % sur l'ensemble du spectre d'émission du scintillateur comme la moyenne de l'efficacité de transmission de la fibre (données de ThorLabs Inc.) pondérée par le spectre d'émission du scintillateur (données de Phosphor Technology).

Le flux de photons transmis par la fibre est mesuré ensuite à l'aide d'un compteur de photons (AUREA Technologies, ref. SPD_1_VIS_M1) avec une efficacité quantique de collection ε_{quant} . Elle est calculée comme la moyenne de l'efficacité de collection du compteur (fournie par le constructeur) pondérée par le spectre transmis par la fibre et vaut 71 %.

Le compteur arrive à saturation pour un flux mesuré de $2,00 \times 10^7$ photons.s⁻¹ et présente un temps mort non paralysant τ_c estimé entre 20 ns et 40 ns par le fabricant. Ce temps mort provient de la chute de la tension de polarisation dans la photodiode à avalanche du compteur.

5.1.3 Modélisation de la réponse du détecteur

Pour un scintillateur parfait, le flux de photons émis est donné par le produit entre le rendement lumineux du scintillateur Y (en photons/MeV) et le flux d'énergie ϕ_E (en MeV.s⁻¹) déposé par les protons dans le volume efficace. Ce dernier est calculé à partir du débit de fluence φ (en cm⁻².s⁻¹) du faisceau selon l'équation suivante :

$$\phi_E(\text{MeV}\cdot\text{s}^{-1}) = \varphi S_{det} \Delta_E \quad (5.1)$$

Où S_{det} correspond à la surface apparente du volume efficace du détecteur vue du faisceau et Δ_E l'énergie moyenne déposée par proton dans le volume efficace. Si nous considérons que le détecteur présente un temps mort paralysant τ_s dû à la saturation des sites scintillants, le flux de photons émis par le bulbe scintillant $\phi_{\gamma,scint}$ dans le volume efficace est alors :

$$\phi_{\gamma,scint} = Y \phi_E \cdot e^{-Y \phi_E \tau_s} \quad (5.2)$$

De ce flux de photons émis, seule une fraction est collectée par la fibre optique, transmise au compteur et mesurée par ce dernier. Nous devons donc prendre en compte l'efficacité géométrique de la tête scintillante ε_{geom} , l'efficacité de transmission de la fibre optique ε_{fibre} et l'efficacité quantique de collection du compteur de photons ε_{quant} . Le flux de photons détecté par le compteur $\phi_{\gamma,counter}$ est alors :

$$\phi_{\gamma,counter} = \varepsilon_{quant} \varepsilon_{fibre} \varepsilon_{geom} \cdot \phi_{\gamma,scint} \quad (5.3)$$

Enfin, il faut considérer le temps mort non paralysant τ_c issu du compteur. Le flux de photons mesuré ϕ_γ vaut donc :

$$\phi_\gamma = \frac{\epsilon_{quant}\epsilon_{fibre}\epsilon_{geom}Y\phi_E \cdot e^{-Y\phi_E\tau_s}}{1 + \epsilon_{quant}\epsilon_{fibre}\epsilon_{geom}Y\phi_E \cdot e^{-Y\phi_E\tau_s}\tau_c} \quad (5.4)$$

5.2 Étude de l'effet du volume efficace sur la réponse du détecteur

5.2.1 Présentation de l'expérience

Cinq détecteurs de volumes différents ont été irradiés avec un faisceau diffusé de $(24,07 \pm 0,12)$ MeV pour différents débits de fluence. Les détecteurs sont placés au centre du champ d'irradiation défini par un collimateur de 10 mm de diamètre. Ce protocole permet de maîtriser le débit de fluence au niveau du détecteur.

Avant chaque irradiation, l'intensité du faisceau est mesurée afin d'obtenir le débit de fluence. Le flux de photons mesuré par le compteur est enregistré durant 30 secondes en mode continu avec un temps d'intégration de 1 seconde.

Pour chaque mesure, je calcule la moyenne du flux de photons sur la durée de l'acquisition, soustrait du bruit de fond compris entre 700 et 1300 photons.s⁻¹.

5.2.2 Caractéristiques des détecteurs utilisés

Les dimensions du bulbe scintillant a , b et c ainsi que l'insertion de la fibre h ont été mesurées en réalisant une image TDM X de chacun des détecteurs. Le détecteur 1 présentant un très faible volume, il a été impossible de mesurer h sur les images obtenues. À partir de ces paramètres, il est possible de calculer S_{det} , ϵ_{geom} et Δ_E .

Δ_E est calculé à l'aide d'une simulation GATE reproduisant l'expérience. Cette simulation permet d'obtenir un histogramme de l'énergie déposée par proton dans le volume actif. Δ_E est calculé comme la moyenne pondérée de cet histogramme.

ϵ_{geom} est évalué à l'aide d'un algorithme basé sur la méthode de Monte-Carlo. Je génère aléatoirement des photons de manière uniforme et isotrope dans le volume efficace du détecteur. Pour chaque photon généré, je calcule par lancer de rayon (aucun effet de diffusion considéré) si le photon touche ou non l'ouverture de la fibre optique avec un angle d'incidence inférieur à θ_c .

Si ces deux conditions sont remplies, le photon est considéré comme collecté. ϵ_{geom} est alors le rapport entre le nombre de photons collectés et le nombre de photons générés. Il s'agit cependant d'une méthode rudimentaire qui ne prend pas en compte la diffusion de la lumière, très complexe dans un milieu hétérogène comme celui-ci.

5.2. ÉTUDE DE L'EFFET DU VOLUME EFFICACE SUR LA RÉPONSE DU DÉTECTEUR

L'ensemble des paramètres mesurés et calculés sont présentés table 5.1.

Détecteur #	a (μm)	b (μm)	c (μm)	h (μm)	S_{det} (μm^2)	ϵ_{geom} (%)	Δ_E (MeV)
1	240	260	260	/	/	/	/
2	440	450	570	300	34711	0,1605	0,564
3	860	860	1040	440	97796	0,0950	0,750
4	840	740	1470	390	224097	0,0594	1,011
5	1070	870	1740	430	302282	0,0471	1,154

TABLE 5.1 – Caractéristiques des détecteurs utilisés

Nous observons que S_{det} augmente fortement avec la taille du détecteur. Les valeurs calculées pour ϵ_{geom} sont très faibles et diminuent lorsque la taille du détecteur augmente. En effet, lorsque les sources ponctuelles générées sont proches de l'ouverture de la fibre, la collecte de lumière est limitée par l'angle θ_c . Dans le cas de sources plus éloignées, ces dernières voient l'ouverture de la fibre sous un angle solide inférieur à celui décrit par θ_c . Δ_E augmente naturellement avec le volume efficace.

5.2.3 Réponse des détecteurs en fonction du débit de fluence

Les cinq détecteurs ont été irradiés avec des débits de fluence compris entre 5×10^7 $\text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ et 8×10^9 $\text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$. Les résultats obtenus sont présentés figure 5.3.

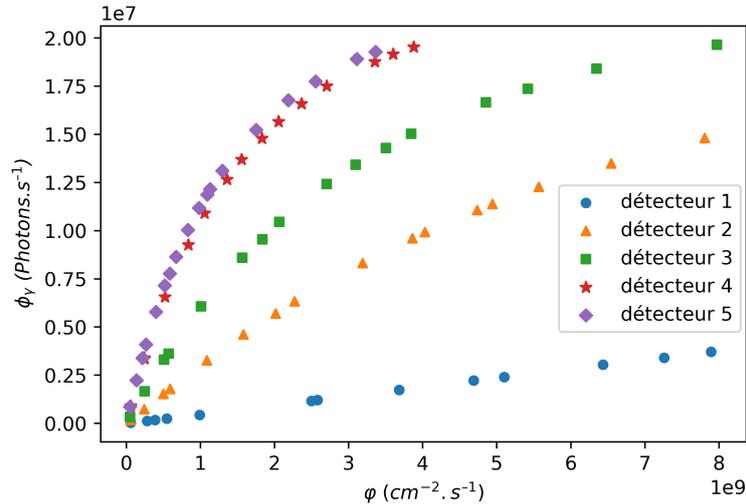


FIGURE 5.3 – Flux de photons mesurés en fonction du débit de fluence pour les cinq détecteurs

Nous observons un comportement non-linéaire pour les détecteurs 2 à 5. La saturation du compteur de photons ($2,00 \times 10^7$ $\text{photons} \cdot \text{s}^{-1}$) est atteinte pour les détecteurs 2 à 5 pour un débit de fluence variant de 4×10^9 $\text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ à 8×10^9 $\text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$. Le premier détecteur présente une réponse linéaire car son volume sensible est très petit, le flux de photons est donc trop faible pour observer les effets du temps mort.

Le débit de fluence à saturation est décroissant avec le volume du détecteur. Plus le détecteur est gros, plus le flux de photons généré est important, ce qui entraîne une diminution du débit de fluence nécessaire pour atteindre la saturation.

5.2.4 Calcul des temps morts et du rendement lumineux

Pour calculer les paramètres inconnus de notre modèle, il est nécessaire de convertir le débit de fluence en flux d'énergie incident à l'aide de l'équation (5.1). Une fois cette conversion effectuée, un ajustement de l'équation (5.4) est réalisé sur les données expérimentales pour les détecteurs 2 à 5 avec τ_s , τ_c et Y comme paramètres d'entrée.

Un ensemble de valeurs compris entre 1×10^{-5} ns et 1 ns pour τ_s et entre 20 ns et 40 ns pour τ_c ont été testés tout en laissant Y libre. Un pas de 1×10^{-5} ns a été utilisé pour τ_s et de 0,01 ns pour τ_c .

Les valeurs de temps morts retenues sont celles permettant le meilleur accord entre le modèle et les données expérimentales. Cet accord est quantifié à l'aide du coefficient de détermination R^2 , présenté équation (2.10). La figure 5.4 présente la valeur de R^2 obtenue en fonction de τ_s et τ_c .

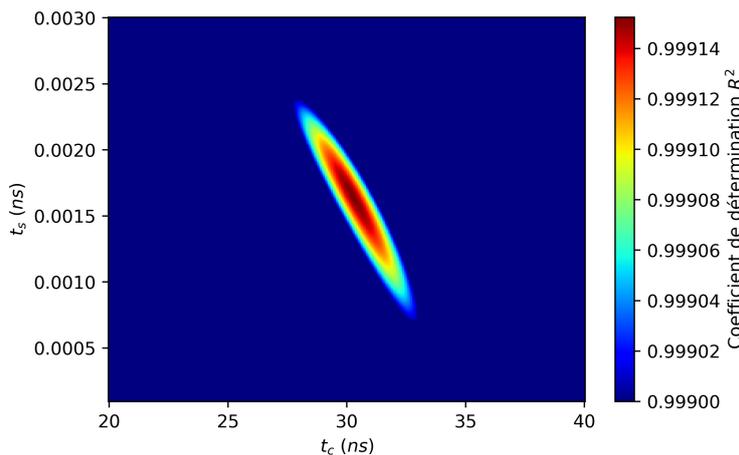


FIGURE 5.4 – Coefficient de détermination R^2 en fonction de τ_s et τ_c

Le meilleur accord entre le modèle et l'expérience est obtenu pour $\tau_s = 1,6 \times 10^{-3}$ ns et $\tau_c = 30,41$ ns. Le temps mort associé à la tête scintillante est extrêmement faible, ce qui montre que la saturation des sites scintillants est très peu probable.

Les rendements lumineux obtenus pour les différents détecteurs pour ces deux valeurs de temps morts sont présentés table 5.2.

Détecteur #	Y (photons/MeV)
2	15979 ± 85
3	15243 ± 115
4	16998 ± 93
5	16068 ± 71

TABLE 5.2 – Valeurs de rendement lumineux obtenus pour les détecteurs 2 à 5

5.2. ÉTUDE DE L'EFFET DU VOLUME EFFICACE SUR LA RÉPONSE DU DÉTECTEUR

La valeur du rendement lumineux varie entre 15 000 et 17 000 photons/MeV. L'erreur sur les valeurs de Y correspondent à l'incertitude fournie par l'algorithme d'ajustement. La valeur moyenne du rendement lumineux $\langle Y \rangle$ est égale à (16072 ± 725) photons/MeV.

Les données expérimentales et les résultats du modèle sont présentés figure 5.5. Nous constatons que notre modèle dominé par un temps mort non-paralysant permet une excellente représentation des données expérimentales.

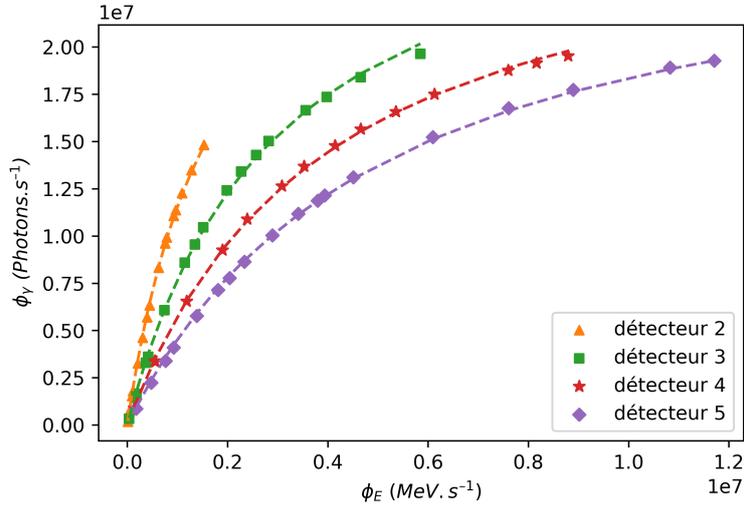


FIGURE 5.5 – Flux de photons mesuré en fonction du flux d'énergie incident pour les détecteurs 2 à 5. Les symboles représentent les données expérimentales et les courbes les ajustements de notre modèle basé sur l'équation (5.4) avec le rendement lumineux libre de toute contrainte

Cependant, ce très bon accord est obtenu avec une valeur du rendement lumineux différente pour chacun des détecteurs. Cette valeur est une constante dépendant de la composition du détecteur, elle doit donc être identique sur les quatre détecteurs.

Notre hypothèse est que notre modélisation de la géométrie de la tête scintillante, particulièrement de l'insertion de la fibre n'est pas suffisamment précise pour représenter de manière correcte nos détecteurs.

La figure 5.6 présente les résultats du modèle avec un rendement lumineux fixe égal à $\langle Y \rangle$. Nous observons une dégradation de l'accord entre le modèle et les données, particulièrement pour les détecteurs 3 et 4.

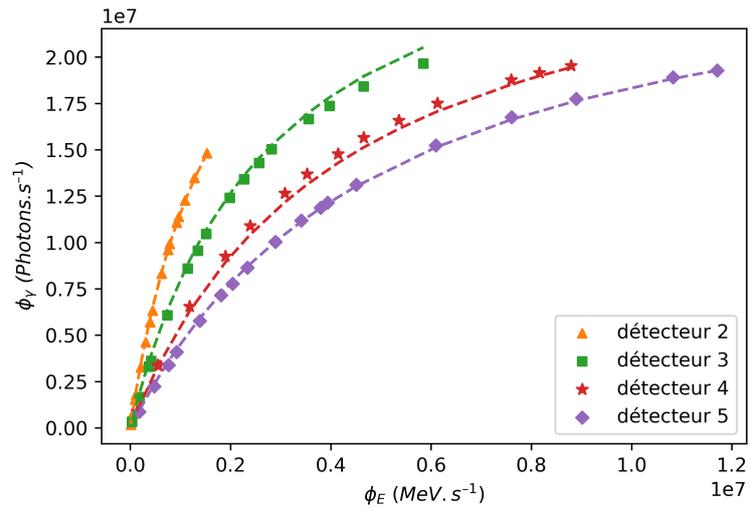


FIGURE 5.6 – Flux de photons mesuré en fonction du flux d'énergie incident pour les détecteurs 2 à 5. Les symboles représentent les données expérimentales et les courbes les ajustements du modèle basé sur l'équation (5.4) avec un rendement lumineux fixe

5.2.5 Estimation de l'insertion de la fibre dans le premier détecteur

Comme vu dans la section 5.2.2, nous n'avons pas été en capacité de mesurer la longueur d'insertion de la fibre pour le premier détecteur. En utilisant les temps morts et le rendement lumineux moyen calculés dans la partie précédente, il est possible d'estimer la valeur de h pour ce détecteur.

Pour ce faire, j'ai ajusté l'équation (5.4) sur les données du premier détecteur pour une insertion de fibre entre 200 et 250 μm par pas de 1 μm . La valeur de h donnant l'estimation du rendement lumineux la plus proche de $\langle Y \rangle$ est alors considérée comme la longueur d'insertion de la fibre pour ce détecteur.

J'obtiens une insertion de la fibre h égale à 216 μm . La table 5.3 présente les valeurs de S_{det} , ϵ_{geom} , Δ_E et Y associées à cette valeur. L'incertitude sur chacun des paramètres représente l'effet de la déviation standard sur la valeur de $\langle Y \rangle$.

Détecteur 1 $\rightarrow Y = (16225 \pm 144)$ photons/MeV	
Longueur d'insertion de la fibre h	$216 \pm 2 \mu\text{m}$
Projection du volume efficace S_{det}	$4310 \pm 220 \mu\text{m}^2$
Efficacité géométrique ϵ_{geom}	$0.237 \pm 0.001 \%$
Énergie moyenne déposée par proton Δ_E	$437 \pm 1 \text{ keV}$

TABLE 5.3 – Paramètres calculés pour le premier détecteur

La figure 5.7 reprend les résultats présentés figure 5.6 en y ajoutant la réponse du premier détecteur, basée sur les paramètres consignés table 5.3 :

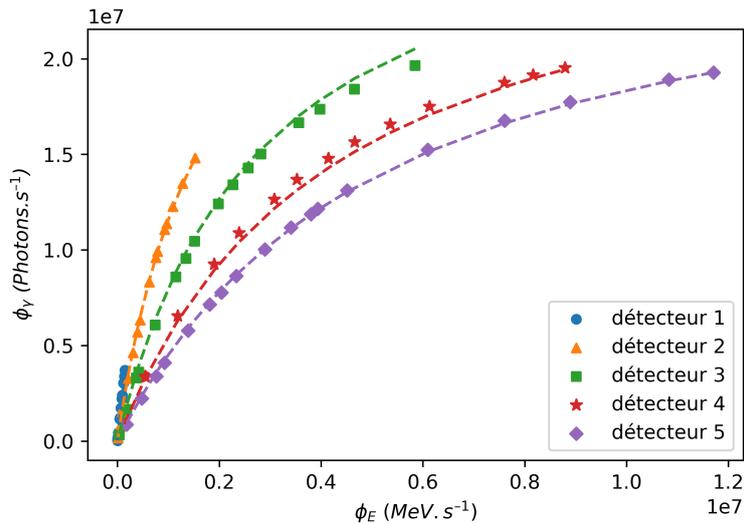


FIGURE 5.7 – Flux de photons mesuré en fonction du flux d'énergie incident pour les détecteurs 1 à 5. Les symboles représentent les données expérimentales et les courbes les ajustements du modèle basé sur l'équation (5.4) avec un rendement lumineux fixe

5.2.6 Détermination du débit de dose maximum mesurable

À l'aide de notre modèle, nous pouvons estimer le débit de dose maximum que notre dispositif est capable de mesurer avant d'arriver à saturation.

En extrapolant l'équation (5.4), il est possible de déterminer le débit de fluence à saturation φ_{max} . Je me sers ensuite de cette valeur pour calculer le débit de dose équivalent eau associé en utilisant l'équation suivante :

$$\dot{D}_{max} = \varphi_{max}(\phi_{\gamma,max}, S_{det}, \Delta_E) \times \frac{TEL}{\rho} \quad (5.5)$$

Dans cette équation, le TEL dans l'eau et sa densité ρ sont extraits de la base de données PSTAR [40]. Le débit de dose maximum est calculé pour deux faisceaux de protons de 25 MeV et 230 MeV, ce dernier correspondant à l'énergie des protons dans les centres cliniques. Il est à noter que dans ce calcul, je ne considère pas la potentielle dépendance du rendement lumineux au TEL . Les résultats obtenus sont centralisés dans le tableau 5.4.

Détecteur	\dot{D}_{max} (Gy/s), $E = 25MeV$	\dot{D}_{max} (Gy/s), $E = 230MeV$
#1	295,0 ± 2,6	337,6 ± 3,0
#2	52,2 ± 0,2	59,8 ± 0,3
#3	27,1 ± 0,2	31,7 ± 0,2
#4	14,0 ± 0,1	16,8 ± 0,1
#5	13,4 ± 0,1	16,0 ± 0,1

TABLE 5.4 – Débit de dose maximum mesurable par nos détecteurs pour des faisceaux de protons de 25 MeV et 230 MeV

Le débit de dose maximum détectable diminue rapidement avec l'augmentation du volume du détecteur. Seul les deux premiers détecteurs, les plus petits, ont la capacité de mesurer des débits de dose compatibles avec la protonthérapie FLASH.

Si nous souhaitons mesurer un débit de dose plus élevé, la valeur de φ_{max} mesurable par notre système doit être augmentée. Si réduire la taille du détecteur est une option envisageable, une approche plus pertinente serait d'utiliser un compteur de photons avec une saturation plus élevée ou d'y incorporer un filtre pour atténuer le flux de photons incident.

Dans un contexte préclinique où les plateformes d'irradiation proton délivrent des irradiations avec une gamme de débit de dose comprise entre 1 cGy/s et 150 Gy/s [132], un détecteur avec des dimensions similaires à celles du premier détecteur est particulièrement adapté pour réaliser des mesures dosimétriques dans ces conditions.

5.3 Conclusion et futures expériences

Cette première expérience a permis d'étudier l'impact du volume du détecteur sur la réponse de notre système. Il a été observé que pour un flux d'énergie incident équivalent, un volume efficace plus important entraîne une diminution du signal mesuré et du débit de dose maximum mesurable.

La modélisation de la réponse de nos détecteurs a été utilisée pour estimer leur rendement lumineux mais aussi travailler sur l'optimisation de leur géométrie en fonction de leur utilisation.

Dans le cadre de la dosimétrie proton en conditions FLASH, il est nécessaire d'utiliser un détecteur de faible volume pour être en capacité de mesurer le débit de dose utilisé. À l'inverse, un détecteur avec un volume efficace important donne accès à une mesure plus sensible.

Pour les conditions d'irradiation de la ligne d'irradiation, nous avons besoin d'un détecteur suffisamment petit pour éviter sa saturation tout en maintenant un dépôt d'énergie suffisant pour conserver un rapport signal/bruit acceptable.

Forts de ces premiers résultats, une seconde expérience avec de nouveaux détecteurs a été réalisée. Ces nouveaux détecteurs présentent un bulbe dont la géométrie est mieux maîtrisée.

Lors de l'expérience avec ces nouveaux détecteurs, nous avons mesuré le pic de Bragg dans l'eau pour des protons de $(23,8 \pm 0,1)$ MeV. Le détecteur utilisé et un résultat préliminaire de cette mesure sont présentés figure 5.8.

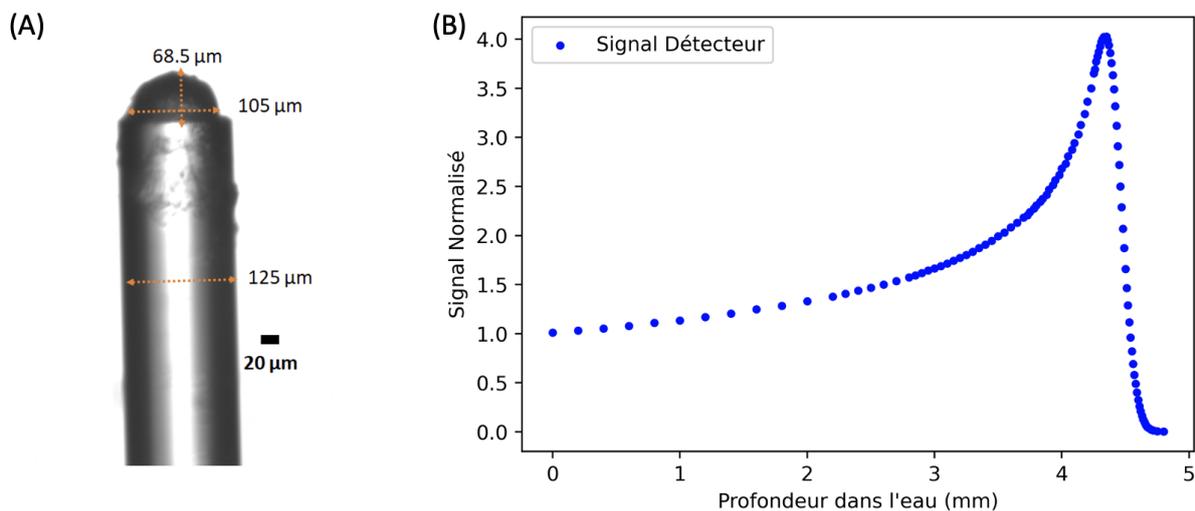


FIGURE 5.8 – (A) Image au microscope électronique du détecteur utilisé pour la mesure du Pic de Bragg dans l'eau. (B) Résultats préliminaires de la mesure

L'exploitation de ces données nous permettra d'évaluer la capacité de notre détecteur à mesurer le dépôt de dose en profondeur mais aussi de connaître la dépendance de sa réponse au *TEL* du rayonnement incident.

Conclusion et perspectives

Dans le cadre de la recherche en protonthérapie et sur l'effet FLASH, les plateformes d'irradiation précliniques jouent un rôle central. Ces dispositifs d'irradiation permettent de mener des études sur ces deux thématiques tout en se libérant des contraintes techniques et logistiques inhérentes à l'utilisation d'un accélérateur clinique. Pour garantir la bonne conduite de ces études, il est nécessaire de garantir la dose délivrée à l'échantillon d'intérêt et d'avoir des protocoles expérimentaux bien établis.

L'objectif de cette thèse a donc été d'évaluer la capacité de la ligne d'irradiation PRECy à délivrer la dose prescrite de manière précise et reproductible afin de quantifier l'effet biologique de deux paramètres physiques de l'irradiation : le TEL et le débit de dose.

La première étape de mon travail a consisté à valider la dosimétrie sur cette nouvelle ligne d'irradiation au travers de différentes mesures des paramètres de l'irradiation.

La mesure de l'énergie du faisceau à l'extraction montre que l'étalonnage en énergie de l'accélérateur ne permet qu'une maîtrise relative de l'énergie du faisceau. J'ai donc choisi de travailler uniquement à l'énergie d'extraction maximale où le spectre en énergie est maîtrisé et d'utiliser uniquement le dégradeur pour changer le TEL_t dans le plan d'irradiation.

La mesure de la stabilité du faisceau et des temps de montée et de descente du faisceau me permet de garantir la reproductibilité et la précision de la fluence déposée à moins de 1 %. Cependant, le montage expérimental me permet uniquement de réaliser cette mesure pour des intensités inférieures à 1 picomètre.

À haute intensité, la coupelle de Faraday mesure l'intensité du faisceau sur une fenêtre glissante de deux secondes. Cette durée d'intégration ne permet pas d'observer les variations rapides du débit de fluence sur les temps d'irradiation très courts comme ceux utilisés en FLASH. J'ai donc choisi d'extrapoler la stabilité mesurée à l'aide du scintillateur plastique sur toute la gamme d'intensité de faisceau utilisée sur la plateforme. La validation de la dosimétrie en conditions FLASH à l'aide des films Orthchromic a confirmé que cette approche était correcte.

La mesure de la distribution spatiale de la fluence montre que celle-ci est uniforme dans la région où se situe l'échantillon à irradier (puits d'une plaque de culture par exemple). Cependant, au fur et à mesure que la taille du champ diminue, la région de la pénombre devient significative. La fluence ne peut donc plus être considérée comme uniforme, ce qui introduit une erreur dans mon calcul de la dose.

J'ai ensuite utilisé des films radiochromiques pour contrôler la dose déposée post-irradiation.

Les profils de dose obtenus pour un faisceau non dégradé montrent que la dose mesurée dans la région du plateau présente une uniformité inférieure à 5 % pour toutes les tailles de champ étudiées. En séparant la contribution du TEL_t et de la fluence à la dose déposée, il est possible de mieux comprendre la formation de ce profil.

Dans le cas des grands champs d'irradiation, la diffusion des protons sur le collimateur entraîne une augmentation locale du TEL_t aux bords de la région du plateau, ce qui permet de compenser la baisse locale de la fluence et ainsi d'uniformiser la dose déposée. Lorsque la taille du champ diminue, la contribution des protons diffusés s'étale sur toute la largeur du profil.

Cette étude montre la nécessité de réaliser le calcul du TEL_t pour chaque taille de champ d'irradiation et d'appliquer un facteur corrigeant la fluence pour compenser ces effets de diffusion et continuer de maîtriser la dose déposée.

En prenant ces deux éléments en compte, l'écart entre la dose théorique et la dose mesurée est inférieur à ± 2 % pour toutes les tailles de champ étudiées.

La mesure des profils de dose lors de l'utilisation du dégradeur en énergie indique que le collimateur air installé à la fin du système de conformation n'est pas suffisant pour maîtriser l'uniformité de la dose déposée. J'ai donc choisi de déplacer le dégradeur au niveau du diffuseur dans la ligne d'irradiation PRECy pour profiter de son système de collimation permettant de couper les grands angles de diffusion et ainsi garantir la dose déposée pour une grande gamme de TEL_t .

Ce système présente toutefois deux inconvénients majeurs :

- La diffusion importante du faisceau dans la ligne entraîne une diminution significative de la transmission du faisceau. La limitation à une intensité de 200 nA dans l'aire de recherche empêche la réalisation d'irradiations FLASH à haut TEL_t .
- Chaque changement d'énergie nécessite de briser le vide dans la ligne d'irradiation pour y placer la pastille d'aluminium du dégradeur, ce qui constitue une contrainte logistique importante.

Une solution potentielle au second problème est l'installation d'un dégradeur continu à la place du diffuseur. Ce dispositif permet de changer l'énergie du faisceau de manière continue.

Enfin, la reproductibilité de la dose déposée en fonction du débit de dose a été mesurée comme stable pour une gamme de débits de dose comprise entre 0,25 Gy/s et 150 Gy/s. Pour l'ensemble des débits de dose utilisés, l'erreur relative moyenne entre la dose théorique et la dose mesurée est restée inférieure à 2 %.

L'ensemble de ces résultats démontre qu'il est possible d'obtenir, sur la ligne d'irradiation PRECy, une irradiation à un échantillon biologique avec une précision suffisante pour mener à bien mes études de radiobiologie.

Ces mesures m'ont également permis de valider ma simulation Monte-Carlo de la ligne d'irradiation. Cet outil me permet de planifier les expériences de radiobiologie mais aussi de travailler sur le développement de nouveaux instruments adaptés aux plateformes pré-cliniques.

Une fois la dosimétrie physique validée, j'ai réalisé des études de radiobiologie *in vitro* pour observer les effets du TEL_t et du débit de dose sur la réponse biologique à une irradiation proton et tenter de valider biologiquement mes travaux de métrologie.

Le développement du protocole de ces deux expériences a nécessité de nombreuses expériences préliminaires pour caractériser le montage expérimental et affiner le protocole biologique. Cette préparation en amont est nécessaire pour s'assurer de la robustesse des résultats biologiques obtenus.

La première série d'irradiations sur l'effet du TEL_t montre la diminution attendue de la survie à dose équivalente avec l'augmentation du TEL_t . Cependant, je ne peux pas garantir avec précision la dose déposée à haut TEL_t , car la perte d'énergie dans la plaque de culture n'est pas suffisamment maîtrisée. L'utilisation de plaques à fond ultrafin est une solution proposée pour résoudre ce problème.

J'ai également tenté de recaler mes courbes de survie à celles disponibles dans la littérature. Cette comparaison se révèle toutefois compliquée : les protocoles sont souvent incomplets ou trop différents pour garantir l'équivalence exacte entre deux expériences. La comparaison des résultats ne peut être alors que qualitative et non quantitative.

Pour réaliser des comparaisons quantitatives pertinentes entre différents dispositifs d'irradiation, les protocoles dosimétriques et biologiques doivent être les mêmes dans les différents centres participant à l'étude.

Pour les irradiations en fonction du débit de dose, le protocole FLASH présente un effet radioprotecteur pour les deux lignées cellulaires étudiées, ce qui contredit l'unique résultat présenté dans la littérature. L'intensité de cet effet protecteur est relativement faible, une dosimétrie imprécise ou un faible nombre de mesures peut masquer l'effet du débit de dose. Cette expérience illustre donc l'intérêt du soin que j'ai porté à la dosimétrie et aux protocoles expérimentaux lors de mes travaux.

Ces deux expériences constituent donc une preuve de concept, illustrant ma capacité à mener des expériences de radiobiologie et étudier les effets des différents paramètres de l'irradiation.

Enfin, la dernière expérience présentée porte sur l'irradiation *in vivo* de cerveaux de souris dans le cadre de la lymphopénie radio-induite. La simulation de la dose délivrée par la ligne d'irradiation nous a permis de mieux comprendre l'origine de la lymphopénie radio induite dans le cadre d'une irradiation avec des rayons X.

Néanmoins, notre méthode de délivrance du SOBP présente deux limites :

- Le SOBP est délivré plan par plan avec une latence à chaque changement d'énergie. Si le débit de dose est constant pour un plan, le débit de dose moyenné sur la totalité de l'irradiation ne l'est pas et pourrait empêcher l'apparition de l'effet FLASH.
- Il n'existe pas de détecteur étalonné pour contrôler la dose déposée en profondeur pour des protons d'énergie inférieure à 25 MeV. La justesse de la dose délivrée dépend uniquement de la validation dosimétrique réalisée en amont de l'expérience.

Pour pallier ce problème de mesure de la dose, j'ai caractérisé un micro-dosimètre à base de scintillateur inorganique. La première expérience m'a permis de comprendre l'effet du volume efficace sur la réponse du détecteur, de mesurer les temps morts inhérents à notre système de détection ainsi qu'une première estimation du rendement lumineux. À partir de ces éléments, il est possible d'estimer le débit de dose maximum mesurable par nos détecteurs.

Toutes ces informations ont été utilisées pour affiner le cahier des charges pour une seconde version de ce microdosimètre, qui doit être suffisamment petit pour mesurer les débits de dose utilisés en protocole FLASH et ne pas perturber l'irradiation. En revanche, le système doit être suffisamment volumineux pour mesurer les faibles débits de dose utilisés pour les irradiations conventionnelles.

Ces nouveaux détecteurs ont été utilisés dans une seconde expérience où j'ai mesuré le pic de Bragg dans l'eau. Cette mesure me permettra de connaître l'évolution de la réponse de notre détecteur avec le *TEL*, connaissance indispensable pour le contrôle du SOBP où le *TEL* évolue avec la profondeur.

L'ensemble de ces travaux ont nécessité une grande précision sur la préparation, la réalisation et l'analyse des expériences de radiobiologie. Les travaux de métrologie réalisés dans ce cadre permettent également de développer et tester de l'instrumentation pour les faisceaux précliniques.

Ce travail, une fois intégré aux protocoles en place sur la plateforme, pourrait permettre de garantir le *TEL*, le débit de fluence et donc la dose déposée à toute personne souhaitant irradier des échantillons biologiques ou des instruments sur la ligne d'irradiation PRECy.

Ces travaux sont également un socle solide sur lequel pourront se baser les équipes de recherche et les projets utilisant les équipements de la plateforme PRECy. Par exemple, un *ridge filter* adapté à notre faisceau de faible énergie permettrait la délivrance d'un SOBP en conditions FLASH, ouvrant ainsi la porte à l'étude du FLASH *in vivo*.

Bibliographie

- [1] Michaela Binder, Charlotte Roberts, Neal Spencer, Daniel Antoine, and Caroline Cartwright. On the antiquity of cancer : Evidence for metastatic carcinoma in a young man from ancient nubia (c. 1200bc). *PLoS ONE*, 9(3) :e90924, 3 2014.
- [2] Freddie Bray, Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Isabelle Soerjomataram, and Ahmedin Jemal. Global cancer statistics 2022 : Global estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA : A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3) :229–263, 5 2024.
- [3] Lynda Wyld, Riccardo A. Audisio, and Graeme J. Poston. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 12(2) :115–124, 2 2015.
- [4] Nafiseh Behranvand, Farzad Nasri, Reza Zolfaghari Emameh, Pouria Khani, Asieh Hosseini, Johan Garssen, and Reza Falak. Chemotherapy : a double-edged sword in cancer treatment. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 71(3) :507–526, 3 2022.
- [5] K. Esfahani, L. Roudaia, N. Buhlaiga, S.V. Del Rincon, N. Papneja, and W.H. Miller. A review of cancer immunotherapy : From the past, to the present, to the future. *Current Oncology*, 27(12) :87–97, 4 2020.
- [6] Rajamanickam Baskar, Kuo Ann Lee, Richard Yeo, and Kheng-Wei Yeoh. Cancer and radiation therapy : Current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences*, 9(3) :193–199, 2012.
- [7] Institut National du Cancer. Panorama des cancer en france - édition 2023. Technical report, Institut National du Cancer, 7 2023. [Online ; accessed 2024-09-16].
- [8] Benque Bruno. Victor despeigne, l’inventeur de la radiothérapie réhabilité. *Thema Radiologie*, 8 2016. [Online ; accessed 2024-07-25].
- [9] Harald Paganetti, Andrzej Niemierko, Marek Ancukiewicz, Leo E Gerweck, Michael Goitein, Jay S Loeffler, and Herman D Suit. Relative biological effectiveness (rbe) values for proton beam therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 53(2) :407–421, 6 2002.
- [10] Hideyuki Sakurai, Hitoshi Ishikawa, and Toshiyuki Okumura. Proton beam therapy in japan : current and future status. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 46(10) :885–892, 10 2016.
- [11] Andrea Peeters, Janneke P.C. Grutters, Madelon Pijls-Johannesma, Stefan Reimoser, Dirk De Ruysscher, Johan L. Severens, Manuela A. Joore, and Philippe Lambin. How costly is particle therapy ? cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. *Radiotherapy and Oncology*, 95(1) :45–53, 4 2010.
- [12] Dag Rune Olsen, Øyvind S. Bruland, Gunilla Frykholm, and Inger Natvig Nordehaug. Proton therapy – a systematic review of clinical effectiveness. *Radiotherapy and Oncology*, 83(2) :123–132, 5 2007.
- [13] Vincent Favaudon, Laura Caplier, Virginie Monceau, Frédéric Pouzoulet, Mano Sayarath, Charles Fouillade, Marie-France Poupon, Isabel Brito, Philippe Hupé, Jean Bourhis, Janet Hall, Jean-Jacques Fontaine, and Marie-Catherine Vozenin.

- Ultrahigh dose-rate flash irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Science Translational Medicine*, 6(245), 7 2014. [Online ; accessed 2024-04-23].
- [14] Anna A. Friedl, Kevin M. Prise, Karl T. Butterworth, Pierre Montay-Gruel, and Vincent Favaudon. Radiobiology of the flash effect. *Medical Physics*, 49(3) :1993–2013, 3 2022.
- [15] Pierre Montay-Gruel, Stéphanie Corde, Jean A Laissue, and Magdalena Bazalova-Carter. Flash radiotherapy with photon beams. *Medical Physics*, 49(3) :2055–2067, 3 2022.
- [16] Jonathan R. Hughes and Jason L. Parsons. Flash radiotherapy : Current knowledge and future insights using proton-beam therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18) :6492, 9 2020.
- [17] Institut National du Cancer (INCa).
- [18] Alfred G. Knudson. Cancer genetics. *American Journal of Medical Genetics*, 111(1) :96–102, 7 2002.
- [19] Michael Hauptmann, Robert D Daniels, Elisabeth Cardis, Harry M Cullings, Gerald Kendall, Dominique Laurier, Martha S Linet, Mark P Little, Jay H Lubin, Dale L Preston, David B Richardson, Daniel O Stram, Isabelle Thierry-Chef, Mary K Schubauer-Berigan, Ethel S Gilbert, and Amy Berrington De Gonzalez. Epidemiological studies of low-dose ionizing radiation and cancer : Summary bias assessment and meta-analysis. *JNCI Monographs*, 2020(56) :188–200, 7 2020.
- [20] S. M. Cohen and L. L. Arnold. Chemical carcinogenesis. *Toxicological Sciences*, 120(Supplement 1) :S76–S92, 3 2011.
- [21] Mark Schiffman, John Doorbar, Nicolas Wentzensen, Silvia De Sanjosé, Carole Fakhry, Bradley J. Monk, Margaret A. Stanley, and Silvia Franceschi. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1) :16086, 12 2016.
- [22] Douglas Hanahan and Robert A Weinberg. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1) :57–70, 1 2000.
- [23] Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg. Hallmarks of cancer : The next generation. *Cell*, 144(5) :646–674, 3 2011.
- [24] Douglas Hanahan. Hallmarks of cancer : New dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1) :31–46, 1 2022.
- [25] M. Hanefi Calp. Use of deep learning approaches in cancer diagnosis. In Utku Kose and Jafar Alzubi, editors, *Deep Learning for Cancer Diagnosis*, volume 908, pages 249–267. Springer Singapore, Singapore, 2021. collection-title : Studies in Computational Intelligence DOI : 10.1007/978-981-15-6321-8_15.
- [26] Bénédicte Lapôtre-Ledoux, Lapotre-Ledoux Benedicte, Emmanuelle Dantony, Pascale Grosclaude, Florence Molinié, Anne-Sophie Woronoff, Camille Lecoffre-Bernard, Lionel Lafay, Gautier Defossez, and Tania D’Almeida. Incidence des principaux cancers en france métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire- BEH A*, 2023.
- [27] Lindsay M. Burt, Jian Ying, Matthew M. Poppe, Gita Suneja, and David K. Gaffney. Risk of secondary malignancies after radiation therapy for breast cancer : Comprehensive results. *The Breast*, 35 :122–129, 10 2017.
- [28] Faisal S. Ali, Octavio Arevalo, Soheil Zorofchian, Anthony Patrizz, Roy Riascos, Nitin Tandon, Angel Blanco, Leomar Y. Ballester, and Yoshua Esquenazi. Cerebral radiation necrosis : Incidence, pathogenesis, diagnostic challenges, and future opportunities. *Current Oncology Reports*, 21(8) :66, 8 2019.
- [29] Timothy M. Pawlik and Khandan Keyomarsi. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 59(4) :928–942, 7 2004.

- [30] William H Beierwaltes. The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. *Seminars in Nuclear Medicine*, 8(1) :79–94, 1 1978.
- [31] Oliver Sartor, Johann De Bono, Kim N. Chi, Karim Fizazi, Ken Herrmann, Kam-biz Rahbar, Scott T. Tagawa, Luke T. Nordquist, Nitin Vaishampayan, Ghassan El-Haddad, Chandler H. Park, Tomasz M. Beer, Alison Armour, Wendy J. Pérez-Contreras, Michelle DeSilvio, Euloge Kpamegan, Geromo Gericke, Richard A. Messmann, Michael J. Morris, and Bernd J. Krause. Lutetium-177-psma-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 385(12) :1091–1103, 9 2021.
- [32] C. Charra-Brunaud and R. Mazon. Curiethérapie dans les cancers de l’endomètre. *Cancer/Radiothérapie*, 17(2) :106–110, 4 2013.
- [33] Ernesto Lamanna, Alessandro Gallo, Filippo Russo, Rosa Brancaccio, Antonella Soriani, and Lidia Strigari. Intra-operative radiotherapy with electron beam. In Gopishankar Natanasabapathi, editor, *Modern Practices in Radiation Therapy*. In-Tech, 3 2012. DOI : 10.5772/34314.
- [34] ICRU. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (imrt). *Journal of the ICRU*, 10(1) :NP.2–NP, 4 2010.
- [35] Daniel J. Indelicato, Thomas Merchant, Normand Laperriere, Yasmin Lassen, Sabina Vennarini, Suzanne Wolden, William Hartsell, Mark Pankuch, Petter Brandal, Chi-Ching K. Law, Roger Taylor, Siddhartha Laskar, Mehmet Fatih Okcu, Eric Bouffet, Henry Mandeville, Thomas Björk-Eriksson, Kristina Nilsson, Hakan Nyström, Louis Sandy Constine, Michael Story, Beate Timmermann, Kenneth Roberts, and Rolf-Dieter Kortmann. Consensus report from the stockholm pediatric proton therapy conference. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 96(2) :387–392, 10 2016.
- [36] K.B. Gordon, D.I. Smyk, and I.A. Gulidov. Proton therapy in head and neck cancer treatment : State of the problem and development prospects (review). *Sovremennyye tehnologii v medicine*, 13(4) :70, 8 2021.
- [37] Kavita K. Mishra and Inder K. Daftari. Proton therapy for the management of uveal melanoma and other ocular tumors. *Chinese Clinical Oncology*, 5(4) :50–50, 8 2016.
- [38] Thomas E Merchant. Proton beam therapy in pediatric oncology. *The Cancer Journal*, 15(4), 2009.
- [39] D. Cussol. Hadron therapy. page 46 p., 9 2011. [Online ; accessed 2024-04-23].
- [40] National Institute of Standards and Technology. Pstar : Stopping power and range tables for protons. [Online ; accessed 2024-07-25].
- [41] H. Bethe. Zur theorie des durchgangs schneller korpuskularstrahlen durch materie. *Annalen der Physik*, 397(3) :325–400, 1 1930.
- [42] F. Bloch. Zur bremsung rasch bewegter teilchen beim durchgang durch materie. *Annalen der Physik*, 408(3) :285–320, 1 1933.
- [43] W. Ulmer. Theoretical aspects of energy–range relations, stopping power and energy straggling of protons. *Radiation Physics and Chemistry*, 76(7) :1089–1107, 7 2007.
- [44] ICRU. Linear energy transfer. *Journal of the ICRU*, 1970.
- [45] Roelf Slopsema and Zuofeng Li. Beam delivery techniques : Scattering proton beams. *PTCOG Educational Workshop*, 2009.
- [46] Takashi Akagi, Akio Higashi, Hironobu Tsugami, Hidenobu Sakamoto, Yasutaka Masuda, and Yoshio Hishikawa. Ridge filter design for proton therapy at hyogo ion beam medical center. *Physics in Medicine and Biology*, 48(22) :N301–N312, 11 2003.
- [47] Wolfgang Schlegel and John R. Adler, editors. *New technologies in radiation oncology : 39 tables*. Medical radiology / ed. board L. W. Brady. Springer, Berlin Heidelberg, 2006.

- [48] S. A. Kostromin and E. M. Syresin. Trends in accelerator technology for hadron therapy. *Physics of Particles and Nuclei Letters*, 10(7) :833–853, 12 2013.
- [49] B Bauvir, M Gérard, B Marchand, D Prieels, and R Sépulchre. Iba proton pencil beam scanning : an innovative solution for cancer treatment. 2000.
- [50] Jaeman Son, Se Lee, Youngkyung Lim, Sung Park, Kwanho Cho, Myonggeun Yoon, and Dongho Shin. Development of Optical Fiber Based Measurement System for the Verification of Entrance Dose Map in Pencil Beam Scanning Proton Beam. *Sensors*, 18(1) :227, January 2018.
- [51] Zhikai Liang, Kaifeng Liu, Bin Qin, Wei Chen, Xu Liu, Dong Li, and Yongqian Xiong. Design and optimization of an energy degrader with a multi-wedge scheme based on geant4. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 890 :112–118, 5 2018.
- [52] Andrew J. Grosovsky. Radiation-induced mutations in unirradiated dna. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(10) :5346–5347, 5 1999.
- [53] Joseph Sia, Radoslaw Szmyd, Eric Hau, and Harriet E. Gee. Molecular mechanisms of radiation-induced cancer cell death : A primer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8 :41, 2 2020.
- [54] Dieter Schardt, Thilo Elsässer, and Daniela Schulz-Ertner. Heavy-ion tumor therapy : Physical and radiobiological benefits. *Reviews of Modern Physics*, 82(1) :383–425, 2 2010.
- [55] Stephen Joseph McMahon. The linear quadratic model : usage, interpretation and challenges. *Physics in Medicine and Biology*, 64(1) :01TR01, 12 2018.
- [56] Riccardo Ridolfi. Study of the track reconstruction in the foot experiment for hadrontherapy. 2018.
- [57] ICRU. Report 93 : Prescribing, recording, and reporting light ion beam therapy, journal. *Journal of the ICRU*, 16(1-2), 12 2016. publisher : SAGE Publications Inc.
- [58] Harald Paganetti. Relative biological effectiveness (rbe) values for proton beam therapy. variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Physics in Medicine and Biology*, 59(22) :R419–R472, 11 2014.
- [59] Jay S. Loeffler and Marco Durante. Charged particle therapy—optimization, challenges and future directions. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(7) :411–424, 7 2013.
- [60] GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung. Pide project, November 2012.
- [61] N Tilly, J Johansson, U Isacson, J Medin, E Blomquist, E Grusell, and B Glimelius. The influence of rbe variations in a clinical proton treatment plan for a hypopharynx cancer. *Physics in Medicine and Biology*, 50(12) :2765–2777, 6 2005.
- [62] E. Lartigau, S. Dewas, and L. Gras. L’effet Oxygène, une cible ancienne toujours d’actualité? *Cancer/Radiothérapie*, 12(1) :42–49, January 2008.
- [63] Andria Rakotomalala, Alexandre Escande, Alessandro Furlan, Samuel Meignan, and Eric Lartigau. Hypoxia in solid tumors : How low oxygenation impacts the “six rs” of radiotherapy. *Frontiers in Endocrinology*, 12 :742215, 9 2021.
- [64] Tatiana Wenzl and Jan J Wilkens. Modelling of the oxygen enhancement ratio for ion beam radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(11) :3251–3268, 6 2011.
- [65] Vincent Favaudon, Rudi Labarbe, and Charles L. Limoli. Model studies of the role of oxygen in the flash effect. *Medical Physics*, 49(3) :2068–2081, 3 2022.
- [66] Marie-Catherine Vozenin, Pauline De Fornel, Kristoffer Petersson, Vincent Favaudon, Maud Jaccard, Jean-François Germond, Benoit Petit, Marco Burki, Gisèle Ferrand, David Patin, Hanan Bouchaab, Mahmut Ozsahin, François Bochud, Claude Bailat, Patrick Devauchelle, and Jean Bourhis. The advantage of flash radiotherapy

- confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 25(1) :35–42, 1 2019.
- [67] Jean Bourhis, Wendy Jeanneret Sozzi, Patrik Gonçalves Jorge, Olivier Gaide, Claude Bailat, Frédéric Duclos, David Patin, Mahmut Ozsahin, François Bochud, Jean-François Germond, Raphaël Moeckli, and Marie-Catherine Vozenin. Treatment of a first patient with flash-radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 139 :18–22, 10 2019.
- [68] M.-C. Vozenin, J.H. Hendry, and C.L. Limoli. Biological benefits of ultra-high dose rate flash radiotherapy : Sleeping beauty awoken. *Clinical Oncology*, 31(7) :407–415, 7 2019.
- [69] E. Abel, S. Girdhani, I. Jackson, J. Eley, A. Katsis, A. Marshall, A. Rodriguez, S. Senapati, S.M. Bentzen, Z. Vujaskovic, R. Dua, and R. Parry. Characterization of radiation-induced lung fibrosis and mode of cell death using single and multi-pulsed proton flash irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*, 105(1) :E652–E653, 9 2019.
- [70] Walter Tinganelli, Uli Weber, Anggraeini Puspitasari, Palma Simoniello, Amir Abdollahi, Julius Oppermann, Christoph Schuy, Felix Horst, Alexander Helm, Claudia Fournier, and Marco Durante. Flash with carbon ions : Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model. *Radiotherapy and Oncology*, 175 :185–190, 10 2022.
- [71] Youssef Ghannam, Sophie Chiavassa, Gaëlle Saade, Charbel Koumeir, Guillaume Blain, Grégory Delpon, Manon Evin, Ferid Haddad, Lydia Maigne, Quentin Mouchard, Noël Servagent, Vincent Potiron, and Stéphane Supiot. First evidence of in vivo effect of flash radiotherapy with helium ions in zebrafish embryos. *Radiotherapy and Oncology*, 187 :109820, 10 2023.
- [72] Reinhard Schulte, Carol Johnstone, Salime Boucher, Eric Esarey, Cameron G. R. Geddes, Maksim Kravchenko, Sergey Kutsaev, Billy W. Loo, François Méot, Brahim Mustapha, Kei Nakamura, Emilio A. Nanni, Lieselotte Obst-Huebl, Stephen E. Sampayan, Carl B. Schroeder, Ke Sheng, Antoine M. Snijders, Emma Snively, Sami G. Tantawi, and Jeroen Van Tilborg. Transformative technology for flash radiation therapy. *Applied Sciences*, 13(8) :5021, 4 2023.
- [73] Gabriel Adrian, Elise Konradsson, Sarah Beyer, Anders Wittrup, Karl T. Butterworth, Stephen J. McMahon, Mihaela Ghita, Kristoffer Petersson, and Crister Ceberg. Cancer cells can exhibit a sparing flash effect at low doses under normoxic in vitro-conditions. *Frontiers in Oncology*, 11 :686142, 7 2021.
- [74] Harald Paganetti. Range uncertainties in proton therapy and the role of monte carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 57(11) :R99–R117, 6 2012.
- [75] V. Grilj, M. Buonanno, D. Welch, and D. J. Brenner. Proton irradiation platforms for preclinical studies of high-dose-rate (flash) effects at raraf. *Radiation Research*, 194(6), 9 2020. [Online ; accessed 2024-04-23].
- [76] Charbel Koumeir, Viviana De Nadal, Roberto Cherubini, Michel Cherel, Eric Garrido, Sébastien Gouard, Arnaud Guertin, Ferid Haddad, Vincent Métivier, Nathalie Michel, Freddy Poirier, Noel Servagent, Thomas Sounalet, and Nicolas Varmentot. The radiobiological platform at arronax. *Radiation Protection Dosimetry*, 183(1-2) :270–273, 5 2019.
- [77] Patrice Marchand, Ali Ouadi, Michel Pellicoli, and David Brasse. Cyrce, un cyclotron pour la recherche et l’enseignement en alsace. *L’actualité chimique*, 1 2014.
- [78] David Brasse, Hélène Burckel, Patrice Marchand, Marc Rousseau, Ali Ouadi, Marie Vanstalle, Christian Finck, Patrice Laquerriere, and Frédéric Boisson. Comparison of the [18f]-fdg and [18f]-flt pet tracers in the evaluation of the preclinical proton therapy response in hepatocellular carcinoma. *Molecular Imaging and Biology*, 23(5) :724–732, 10 2021.

- [79] F. H. L. High-speed ions produced without employing high voltages. *Science Progress in the Twentieth Century (1919-1933)*, 27(105) :126–128, 1932. publisher : Temporary Publisher.
- [80] Aurélien Chancé. Les accélérateurs de particules 2 - les accélérateurs circulaires, 7 2016.
- [81] Acsi tr24 webpage. [Online ; accessed 2024-04-26].
- [82] E. Bouquerel, E. Traykov, C. Maazouzi, M. Rousseau, M. Pellicioli, T. Adam, P. Graehling, C. Mathieu, G. Heitz, M. Krauth, D. Oster, T. Foehrenbacher, C. Ruescas, J. Schuler, U. Goerlach, and C. Haas. Design and commissioning of the first two cyrcé extension beamlines. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 1024 :166034, 2 2022.
- [83] Nikolay Kazarinov, Ivan Ivanenko, and Francis Osswald. Beam extraction from tr24 cyclotron at iphc. *Proceedings of the 9th Int. Particle Accelerator Conf.*, IPAC2018 :3 pages, 2.394 MB, 2018. dimensions : 3 pages, 2.394 MB ISBN : 9783954501847 medium : PDF publisher : [object Object].
- [84] J I M Botman and H L Hagedoorn. Extraction from cyclotrons.
- [85] Michel Pellicioli. Rf kicker at the cyrcÉ facility in strasbourg. *Proceedings of the 10th Int. Particle Accelerator Conf.*, IPAC2019 :3 pages, 0.760 MB, 2019. dimensions : 3 pages, 0.760 MB ISBN : 9783954502080 medium : PDF publisher : [object Object].
- [86] M. Pellicioli, Schuler, C. Ruescas, C. Haas, U. Goerlach, and M. Rousseau. Beam chopper and rf kicker systems for the tr24 cyclotron injection line. *JOURNAL FOR ADVANCED INSTRUMENTATION IN SCIENCE*, 2023, 2023. [Online ; accessed 2024-04-23].
- [87] Fredrik Kalholm, Leszek Grzanka, Erik Traneus, and Niels Bassler. A systematic review on the usage of averaged let in radiation biology for particle therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 161 :211–221, 8 2021.
- [88] Yousuke Hara, Yoshihisa Takada, Kenji Hotta, Ryohei Tansho, Tetsuya Nihei, Yo-jiro Suzuki, Kosuke Nagafuchi, Ryuichi Kawai, Masaki Tanabe, Shohei Mizutani, Takeshi Himukai, and Naruhiro Matsufuji. Improvement of spread-out bragg peak flatness for a carbon-ion beam by the use of a ridge filter with a ripple filter. *Physics in Medicine and Biology*, 57(6) :1717–1731, 3 2012.
- [89] Marie Vanstalle, Julie Constanzo, Yusuf Karakaya, Christian Finck, Marc Rousseau, and David Brasse. Analytical dose modeling for preclinical proton irradiation of millimetric targets. *Medical Physics*, 45(1) :470–478, January 2018.
- [90] Carlo Cazzaniga, Ruben Garcia Alia, Andrea Coronetti, Kacper Bilko, Yolanda Morilla, Pedro Martin-Holgado, Maria Kastriotou, and Christopher D. Frost. Measurements of low-energy protons using a silicon detector for application to see testing. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 69(3) :485–490, 3 2022.
- [91] Faster webpage. [Online ; accessed 2024-04-30].
- [92] Luxium Solutions. Bcc418-420-422 data sheet.
- [93] Tabatha Dufour. Characterization of the proton beam at cyrcé using mimosi-1 sensors. Technical report, Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien.
- [94] Jérôme Baudot. Taf - telescope analysis framework.
- [95] Nicholas Metropolis and S. Ulam. The monte carlo method. *Journal of the American Statistical Association*, 44(247) :335–341, 9 1949.
- [96] Cécile Bopp. *The proton as a dosimetric and diagnostic probe*. PhD thesis, Université de Strasbourg, Strasbourg, 4 2014.
- [97] Geant4 website. [Online ; accessed 2024-05-02].
- [98] S Jan, G Santin, D Strul, S Staelens, K Assié, D Autret, S Avner, R Barbier, M Bardiès, P M Bloomfield, D Brasse, V Breton, P Bruyndonckx, I Buvat, A F

- Chatziioannou, Y Choi, Y H Chung, C Comtat, D Donnarieix, L Ferrer, S J Glick, C J Groiselle, D Guez, P-F Honore, S Kerhoas-Cavata, A S Kirov, V Kohli, M Koole, M Krieguer, D J Van Der Laan, F Lamare, G Largeton, C Lartizien, D Lazaro, M C Maas, L Maigne, F Mayet, F Melot, C Merheb, E Pennacchio, J Perez, U Pietrzyk, F R Rannou, M Rey, D R Schaart, C R Schmidtlein, L Simon, T Y Song, J-M Vieira, D Visvikis, R Van De Walle, E Wieërs, and C Morel. GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT. *Physics in Medicine and Biology*, 49(19) :4543–4561, October 2004.
- [99] S Jan, D Benoit, E Becheva, T Carlier, F Cassol, P Descourt, T Frisson, L Grevillot, L Guigues, L Maigne, C Morel, Y Perrot, N Rehfeld, D Sarrut, D R Schaart, S Stute, U Pietrzyk, D Visvikis, N Zahra, and I Buvat. GATE V6 : a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(4) :881–901, February 2011.
- [100] David Sarrut, Manuel Bardiès, Nicolas Bousson, Nicolas Freud, Sébastien Jan, Jean-Michel Létang, George Loudos, Lydia Maigne, Sara Marcatili, Thibault Mauxion, Panagiotis Papadimitroulas, Yann Perrot, Uwe Pietrzyk, Charlotte Robert, Dennis R. Schaart, Dimitris Visvikis, and Irène Buvat. A review of the use and potential of the gate monte carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications : Gate for dosimetry. *Medical Physics*, 41(6Part1) :064301, 5 2014.
- [101] David Sarrut, Mateusz Bała, Manuel Bardiès, Julien Bert, Maxime Chauvin, Konstantinos Chatzipapas, Mathieu Dupont, Ane Etxebeste, Louise M Fanchon, Sébastien Jan, Gunjan Kayal, Assen S Kirov, Paweł Kowalski, Wojciech Krzemien, Joey Labour, Mirjam Lenz, George Loudos, Brahim Mehadji, Laurent Ménard, Christian Morel, Panagiotis Papadimitroulas, Magdalena Rafecas, Julien Salvadori, Daniel Seiter, Mariele Stockhoff, Etienne Testa, Carlotta Trigila, Uwe Pietrzyk, Stefaan Vandenberghe, Marc-Antoine Verdier, Dimitris Visvikis, Karl Ziemons, Milan Zvolský, and Emilie Roncali. Advanced monte carlo simulations of emission tomography imaging systems with gate. *Physics in Medicine and Biology*, 66(10) :10TR03, 5 2021.
- [102] E. Bouquerel, E. Traykov, K.P. Nesteruk, S. Braccini, T.S. Carzaniga, C. Mathieu, M. Pelliccioli, M. Rousseau, C. Ruescas, J. Schuler, and S. Vichi. Transverse beam emittance studies of the cyrcé tr24 cyclotron. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 931 :151–157, 7 2019.
- [103] Loïc Grevillot, Thibault Frisson, Nabil Zahra, Damien Bertrand, Frédéric Stichelbaut, Nicolas Freud, and David Sarrut. Optimization of geant4 settings for proton pencil beam scanning simulations using gate. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 268(20) :3295–3305, 10 2010.
- [104] Carla Winterhalter, Michael Taylor, David Boersma, Alessio Elia, Susanna Guatelli, Ranald Mackay, Karen Kirkby, Lydia Maigne, Vladimir Ivanchenko, Andreas F. Resch, David Sarrut, Peter Sitch, Marie Vidal, Loïc Grevillot, and Adam Aitkenhead. Evaluation of gate-rtion (gate/geant4) monte carlo simulation settings for proton pencil beam scanning quality assurance. *Medical Physics*, 47(11) :5817–5828, 11 2020.
- [105] Peter Sigmund, Andreas Schinner, and Helmut Paul. Errata and addenda for icru report 73, stopping of ions heavier than helium. *J ICRU*, 5(1) :1–10, 2009.
- [106] Thomas Bortfeld. An analytical approximation of the bragg curve for therapeutic proton beams. *Medical Physics*, 24(12) :2024–2033, 12 1997.
- [107] Matthew Williams, Peter Metcalfe, Anatoly Rosenfeld, Tomas Kron, Francesco d’Errico, and Marko Moscovitch. Radiochromic film dosimetry and its applications in

- radiotherapy. In *CONCEPTS AND TRENDS IN MEDICAL RADIATION DOSIMETRY : Proceedings of SSD Summer School*, pages 75–99, Wollongong, Australia, 2011. [Online ; accessed 2024-04-30].
- [108] Ashland Inc. Gafchromictm ebt3 dosimetry film.
- [109] Ashland Inc. Gafchromictm ebt-xd dosimetry film.
- [110] Andre Micke and Xiang Yu. Orthochromic film dosimetry protocol.
- [111] Antony L Palmer, Alexis Dimitriadis, Andrew Nisbet, and Catharine H Clark. Evaluation of gafchromic ebt-xd film, with comparison to ebt3 film, and application in high dose radiotherapy verification. *Physics in Medicine and Biology*, 60(22) :8741–8752, 11 2015.
- [112] S. Reinhardt, M. Würfl, C. Greubel, N. Humble, J. J. Wilkens, M. Hillbrand, A. Mairani, W. Assmann, and K. Parodi. Investigation of ebt2 and ebt3 films for proton dosimetry in the 4–20 mev energy range. *Radiation and Environmental Biophysics*, 54(1) :71–79, 3 2015.
- [113] P. Thevenaz, U.E. Ruttimann, and M. Unser. A pyramid approach to subpixel registration based on intensity. *IEEE Transactions on Image Processing*, 7(1) :27–41, 1 1998.
- [114] Gaël Simonin. Validation de la mesure dosimétrique, pré-Étude des protocoles flash et première validation biologique de la ligne d’irradiation precy. Technical report, Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien, 2020.
- [115] National Institute of Standards and Technology. Astar : Stopping power and range tables for alpha particles. [Online ; accessed 2024-07-25].
- [116] Julie Constanzo, Marie Vanstalle, Christian Finck, David Brasse, and Marc Rousseau. Dosimetry and characterization of a 25-MeV proton beam line for preclinical radiobiology research. *Medical Physics*, 46(5) :2356–2362, May 2019.
- [117] P Van Luijk, A A Van ’T Veld, H D Zelle, and J M Schippers. Collimator scatter and 2d dosimetry in small proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 46(3) :653–670, 3 2001.
- [118] Daphnée Villoing, Charbel Koumeir, Arthur Bongrand, Arnaud Guertin, Ferid Haddad, Vincent Métivier, Freddy Poirier, Vincent Potiron, Noël Servagent, Stéphane Supiot, Grégory Delpon, and Sophie Chiavassa. Technical note : Proton beam dosimetry at ultra-high dose rates (flash) : Evaluation of gafchromic™ (ebt3, ebt-xd) and orthochromic (oc-1) film performances. *Medical Physics*, 49(4) :2732–2745, 4 2022.
- [119] E. Oponowicz, H.L. Owen, S. Psoroulas, and D. Meer. Geometry optimisation of graphite energy degrader for proton therapy. *Physica Medica*, 76 :227–235, 8 2020.
- [120] Zhiyuan Mei, Kuanjun Fan, Zhikai Liang, Jinfeng Yang, and Mingwu Fan. Optimization of a b 4 c/graphite composite energy degrader and its shielding for a proton therapy facility. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 995 :165127, 4 2021.
- [121] Thao-Nguyen Pham, Julie Coupey, Jérôme Toutain, Serge M. Candéias, Gaël Simonin, Marc Rousseau, Omar Touzani, Juliette Thariat, and Samuel Valable. Early effects of different brain radiotherapy modalities on circulating leucocyte subpopulations in rodents. *International Journal of Radiation Biology*, 100(5) :744–755, 5 2024.
- [122] V79-4 cellosaurus webpage. [Online ; accessed 2024-05-06].
- [123] H. Iwata, T. Toshito, C. Omachi, M. Umezawa, Y. Shinozawa, M. Yamada, K. Nakajima, K. Nomura, H. Ogino, and Y. Shibamoto. Scanning proton flash irradiation using a synchrotron accelerator : Effects on cultured cells and differences by irradiation positions. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 108(3) :e522, 11 2020.

- [124] Hela merck-sigma webpage. [Online ; accessed 2024-05-06].
- [125] Hela cellosaurus webpage. [Online ; accessed 2024-05-06].
- [126] C. D. Town. Effect of high dose rates on survival of mammalian cells. *Nature*, 215(5103) :847–848, 8 1967.
- [127] Roger J. Berry, Eric J. Hall, David W. Forster, Thomas H. Storr, and Michael J. Goodman. Survival of mammalian cells exposed to x rays at ultra-high dose-rates. *The British Journal of Radiology*, 42(494) :102–107, 2 1969.
- [128] Theodore T. Puck and Philip I. Marcus. Action of x-rays on mammalian cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 103(5) :653–666, 5 1956.
- [129] Tabea Pfuhl, Thomas Friedrich, and Michael Scholz. Comprehensive comparison of local effect model iv predictions with the particle irradiation data ensemble. *Medical Physics*, 49(1) :714–726, 1 2022.
- [130] D.T. Goodhead, M. Belli, A.J. Mill, D.A. Bance, L.A. Allens, S.C. Hall, F. Ianzani, G. Simone, D.L. Stevens, A. Stretch, M.A. Tabocchini, and R.E. Wilkinson. Direct comparison between protons and alpha-particles of the same let : I. irradiation methods and inactivation of asynchronous v79, hela and c3h 10t $\frac{1}{2}$ cells. *International Journal of Radiation Biology*, 61(5) :611–624, 1 1992.
- [131] Technologie lumox - sarstedt. [Online ; accessed 2024-05-06].
- [132] Eric S. Diffenderfer, Brita S. Sørensen, Alejandro Mazal, and David J. Carlson. The current status of preclinical proton flash radiation and future directions. *Medical Physics*, 49(3) :2039–2054, 3 2022.
- [133] Josie May McGarrigle, Kenneth Richard Long, and Yolanda Prezado. The flash effect—an evaluation of preclinical studies of ultra-high dose rate radiotherapy. *Frontiers in Oncology*, 14 :1340190, 4 2024.
- [134] Frank Wilcoxon. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6) :80, 12 1945.
- [135] H. B. Mann and D. R. Whitney. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18(1) :50–60, 3 1947.
- [136] Tami D. DenOtter and Johanna Schubert. Hounsfield unit. In *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2024. PMID : 31613501.
- [137] PTW. Detectors for Ionizing Radiation. page 35.
- [138] Chang Hyeuk Kim, Garam Han, Hwa-Ryun Lee, Hyunyong Kim, Hong Suk Jang, Jeong Hwan Kim, Dong Wook Park, Sea Duk Jang, Won Taek Hwang, Geun-Beom Kim, and Tae-Keun Yang. Ridge filter design for a particle therapy line. *Journal of the Korean Physical Society*, 64(9) :1308–1313, 5 2014.
- [139] Sree Bash Chandra Debnath, Carole Fauquet, Agnes Tallet, Anthony Goncalves, Sébastien Lavandier, Franck Jandard, Didier Tonneau, and Julien Darreon. High spatial resolution inorganic scintillator detector for high-energy x-ray beam at small field irradiation. *Medical Physics*, 47(3) :1364–1371, 3 2020.
- [140] Sree Bash Chandra Debnath, Didier Tonneau, Carole Fauquet, Agnes Tallet, Anthony Goncalves, and Julien Darreon. Dosimetric characterization of a small-scale (zn,cd)s :ag inorganic scintillating detector to be used in radiotherapy. *Physica Medica*, 84 :15–23, 4 2021.
- [141] Sree Bash Chandra Debnath, Marjorie Ferre, Didier Tonneau, Carole Fauquet, Agnes Tallet, Anthony Goncalves, and Julien Darreon. High resolution small-scale inorganic scintillator detector : Hdr brachytherapy application. *Medical Physics*, 48(4) :1485–1496, 4 2021.
- [142] K. Lalanne, S.B.C. Debnath, G. Simonin, D. Tonneau, F. Vianna-Legros, M. Rousseau, D. Brasse, J. Darréon, and C. Fauquet. Geometrical characterization of an inorganic scintillator detector for proton therapy using a micrometer scale ion beam. *IEEE Sensors Journal*, pages 1–1, 2024.

Validation dosimétrique de la plateforme d'irradiation proton préclinique PRECy et développement des outils associés

Résumé

L'utilisation d'un faisceau de protons ou les irradiations à haut débit de dose (FLASH) sont des candidats prometteurs pour le traitement du cancer. Des études sont nécessaires pour mieux comprendre leurs effets sur l'organisme. Dans cette optique, l'IPHC a développé une plateforme de radiobiologie nommée PRECy.

L'objectif de cette thèse est d'aller quantifier précisément les effets biologiques d'une irradiation proton en fonction du transfert d'énergie linéique (TEL) et du débit de dose.

Pour cela, j'ai validé la dosimétrie de la ligne d'irradiation à travers différentes mesures et développer un outil de simulation pour l'accompagnement de ces expériences. Enfin j'ai travaillé sur la conception d'outils spécifiques aux études précliniques, avec la caractérisation d'un microdosimètre à base de scintillateur inorganique pour le contrôle de la dose en conditions FLASH.

Mes travaux ont permis de mettre en évidence l'importance du soin apporté à la dosimétrie et aux protocoles expérimentaux pour observer les effets, parfois très faible, des paramètres physiques du rayonnement.

MOTS-CLÉS : Protonthérapie, Dosimétrie, Simulation Monte-Carlo, Radiobiologie

Résumé en anglais

The use of a proton beam or high-dose-rate irradiations (FLASH) are promising candidates for cancer treatment. Studies are necessary to better understand their effects on the body. In this perspective, the IPHC has developed a radiobiology platform called PRECy.

The objective of this thesis is to precisely quantify the biological effects of proton irradiation with respect to the linear energy transfer (LET) and dose rate.

To achieve this, I validated the dosimetry of the irradiation line through various measurements and developed a simulation tool to support these experiments. Finally, I designed tools specific to preclinical studies, including the characterization of an inorganic scintillator-based microdosimeter for dose monitoring in FLASH conditions.

My work has highlighted the importance of careful attention to dosimetry and experimental protocols to observe the sometimes very subtle effects of the physical parameters of irradiation.

KEYWORDS: Protontherapy, Dosimetry, Monte-Carlo simulation, Radiobiology