REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED SEDDIK BEN YAHIA – JIJEL
FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET INFORMATIQUE
DEPARTEMENT DE PHYSIQUE

Série : ……

Mémoire présenté pour obtenir le diplôme de Master en physique

Spécialité : Physique médicale

Par

Nada DJENHIA
Fatima Zohra BOUDOUR

Intitulé

Etude par simulation Monte-Carlo de la radiothérapie par ions de carbone

Soutenue le : 15 /09 /2021

Devant le jury :

Président : A. BOUKHALOUT MCA. Université de Jijel
Rapporteur : N. OUNOUGHI MCA. Université de Jijel
Examinateur : A. BENAIDJA MAA. Université de Jijel

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement

On remercie **Dieu** le tout puissant de nous avoir donnée la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Dr Nabil Ounoughi**, On le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nous adressons nos sincères remerciements à l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté de juger notre travail : **Madame Asma Benaidja et Monsieur Abdelmalek Boukhalout**

On présente notre remerciement, notre respect et notre gratitude à nos très chers parents, qui ont toujours été là pour nous et pour leurs encouragements.

SOMMAIRE

Introduction générale 1

Chapitre I La Radiobiologie

Introduction 3

I. Rappel sur la structure des molécules d'ADN 3

II. Le cycle cellulaire 4

III. Effet des rayonnements ionisants sur les cellules 5

III.1 les étapes de l'interaction de rayonnement 6

III.1.1 L'étape physique 6

III.1.2 L'étape physico-chimique 6

III.1.3 L'étape chimique 7

III.1.4 Etape biochimique (les réparations enzymatiques) 8

III.1.5 Étape biologique 8

III.1.5.1 Effet non stochastique (déterministes) 8

III.1.5.2 Effet stochastique (aléatoire ou probabilistes) 8

III.2 Les effets directs et indirects 8

IV. Effet oxygène 10

V. Le fractionnement 11

Conclusion 12

Chapitre II L'hadronthérapie

Introduction 13

I. Aspect physique 13

I.1 Les particules de l'hadronthérapie 13

I.1.1 Les protons 13

I.1.2 Les neutrons 13

I.1.3 Les ions carbones ^{12}C 14

I.2 Grandeurs dosimétriques 15

I.2.1 La dose absorbée 15

I.2.2 Pouvoir d'arrêt 15

I.2.2.1 Le pouvoir d'arrêt nucléaire 16

I.2.2.2 Le pouvoir d'arrêt électronique 16

I.2.3 Transfert d'énergie linéique (TEL) 18

I.2.4 Parcours des ions 20

I.2.5 Le pic de Bragg 22

I.2.6 La dispersion longitudinale 21

I.2.6.1 l'énergie de la particule incidente 22

I.2.6.2 la masse de la particule incidente 22

I.2.7 Dispersion latéral 23

I.2.8 Fragmentation 24

II. Aspect biologique 28

II.1 Efficacité biologique relative 28

II.1.1 La relation entre EBR et TEL 29

II.2 Notion de dose biologique 31

III. Pic de Bragg étalé 31

III.1 délivrance passive des ions 32

III.2 délivrance active des ions 33

IV. Contrôle d'irradiation et imagerie 34

Conclusion 35

Chapitre III Simulation Monté Carlo et code PHITS

Introduction 36

I. La simulation Monte Carlo 36

II. Principe de la méthode Monte-Carlo 36

III. Les incertitudes 37
III.1 Systématiques (type B) 37
III.2 Statistique (type A) 37
IV. Notion d'efficacité 38
V. Les codes de simulation Monte Carlo 38
VI. Simulation du transport des particules par méthode Monte Carlo 39
VII. Simulation monte Carlo par le code PHITS 40
VII.1 Définition et principe 40
VIII. Structure du code PHITS 41
VIII.1 Le fichier d'entrée PHITS (input) 41
VIII.2 L'architecture du code PHITS 41
IX. Les modèles physiques dans le code PHITS 44
IX.1 Pour les ions carbone 44
IX.2 Pour les neutrons 45
IX.3 Pour les protons 45
Conclusion 45

Chapitre IV Résultats et discussion

Introduction 46
I. Description de la géométrie 46
II. résultats et interpritation 47
II.1 Comparaison de la courbe de Bragg des ions ^{12}C expérimental et simuler par PHITS 47
II.2 distribution de dose en profondeur (DDP) 48
II.3 Fragmentations 50
II.3.1 Distribution de dose des particules secondaires 50
II.3.2 Effets des énergies initiales : 53
II.4 Les types de particules secondaires 55

III. Comparaison entre thérapie par photons, protons et ions de carbone…….58

Conclusion..... 59

Conclusion générale……..60

Références bibliographiques 61

Résumé.

Liste des figures

Chapitre I La Radiobiologie

Figure (I.1) : Structure de l'ADN.

Figure (I.2) : Les quatre phases du cycle cellulaire et le stade G0.

Figure (I.3) : Chronologie des évènements conduisant aux effets biologiques : étapes physique, physico-chimique, chimique, biochimique et biologique.

Figure (I.4) : Radiolyse de l'eau.

Figure (I.5) : les étapes de la réplication de l'ADN.

Figure (I.6) : Description de la réponse cellulaire au cours du temps suite aux rayonnements ionisants.

Figure (I.7) : Taux de survie en fonction de la dose reçue par des cellules hypoxique (courbes bleues) et aérobiques (courbes rouges) irradiées par des photons (traits pointilles) et des ions carbone (traits pleins).

Figure (I.8) : Schéma illustrant l'évolution de la survie cellulaire en fonction de la progression d'une irradiation fractionnée, amplification cumulée sous l'effet différentiel.

Chapitre II L'hadronthérapie

Figure (II.1) : Distribution de la dose versus la profondeur pour différents types de radiations dans un corps vivant.

Figure (II.2) : Pouvoir d'arrêt des protons dans l'eau [PSTAR] : électronique (rouge), nucléaire (vert) et total (noir).

Figure (II.3) : Représentation du pouvoir d'arrêt dE/dx dans l'eau pour des ions carbone et des protons en fonction de leur énergie.

Figure (II.4) : Ionisation relative causée par des ions carbone de différentes énergies dans un volume d'eau mesurée à GSI.

Figure (II.5) : Profils du dépôt de dose pour différents types de particules dans l'eau (^{12}Cen rouge, γ du ^{60}Co en vert et photons d'un linac de 25 MV en noir).

Figure (II.6) : Parcours projeté de quatre ions d'intérêt thérapeutique (proton, ^{4}He, ^{12}C et ^{20}Ne) calculé dans l'eau en fonction de l'énergie de la particule à l'aide du code SRIM.

Figure (II.7) : Comparaison de la largeur du pic de Bragg pour un faisceau de proton dans une cible d'eau à plusieurs énergies.

Figure (II.8) : Comparaison de la largeur du Pic de Bragg pour un faisceau d'ions carbone et un faisceau de protons de même parcours.

Figure (II.9) : Diffusion latérale (écart-type) de quatre faisceaux d'ions différents (proton, hélium, carbone et néon) en fonction de leur parcours dans l'eau.

Figure (II.10) : schéma représentant les trois types d'interaction noyau-noyau.

Figure (II.11) : Illustration d'une réaction de fragmentation dans le modèle d'abrasion-ablation dans le cas de collisions périphériques à haute énergie.

Figure (II.12) : Schéma comparant le taux de survie de cellules d'ovaires de hamster à une irradiation par carbone près du pic de Bragg (courbe bleue) et à une irradiation par photons X (courbe rouge).

Figure (II.13) : Evolution de l'$EBR_{10\%}$ en fonction du TEL.

Figure (II.14) : Pic de Bragg étalé (SOBP).

Figure (II.15) : Schéma d'un système d'irradiation entièrement passif.

Figure (II.16) : Schéma d'un système d'irradiation entièrement actif.

Chapitre III Simulation Monté Carlo et code PHITS

Figure (III.1) : Schéma de principe des méthodes de Monte-Carlo.

Figure (III.2) : Organigramme de l'histoire d'une particule par la méthode Monte Carlo.

Chapitre IV Résultats et discussion

Figure (IV.1) : La géométrie de simulation en 3 dimensions.

Figure (IV.2) : Comparaison de la mesure et la simulation par PHITS du profil de dose dans le polystyrène des ions de carbone d'énergie 292,7 MeV/u et d'énergie 200.2 MeV/u.

Figure (IV.3) : Profil de dépôt de dose de quatre faisceaux d'ions carbone d'énergies différentes (100, 200, 300 et 400 MeV/u) dans l'eau.

Figure (IV.4) : Le flux totale, des ions carbone d'énergie 200 MeV/u et des particules secondaires produites en fonction de la profondeur dans l'eau.

Figure (IV.5) : Profil de dépôt de dose totale (courbe noir), d'ions carbone (courbe rouge) d'énergie 200 MeV/u et des particules secondaire (courbe Bleu) dans l'eau.

Figure (IV.6) : Le flux total des particules en profondeur d'une irradiation carbone à 200 MeV/u dans un volume d'eau.

Figure (IV.7) : La dose en profondeur(x, z) d'une irradiation carbone à 200 MeV/u dans un volume d'eau.

Figure (IV.8) : La dose latérale (x, y) au niveau du pic de Bragg d'une irradiation carbone à 200MeV/u dans un volume d'eau.

Figure (IV.9) : Le flux totale, des ions carbone de différentes énergies (100, 200 et 300 MeV/u) et des particules secondaire en fonction de la profondeur d'eau.

Figure (IV.10) : Profil de dépôt de dose de quatre faisceaux d'ion carbone d'énergie différente (100, 200, 300 et 400 MeV/u) et les particules secondaires dans l'eau.

Figure (IV.11) : Le flux en fonction de la profondeur d'eau de plusieurs fragments (B, Be, Li, He, H, neutron) et des photons crées par des ions de carbone d'énergie 200 MeV/u.

Figure (IV.12) : Distribution de dose des fragments légers ($1 < Z < 5$) générés par les processus de fragmentation nucléaire le long du parcours des ions primaires (^{12}C de 200 MeV/u dans l'eau).

Figure (IV.13) : profil de dose en profondeur de photons, protons et ions de carbone (modelée) dans un tissu.

Figure (IV.14) : Simulation illustrative des profils de dépôts de dose (le rouge correspond aux doses les plus élevées) pour le traitement d'une tumeur cérébrale (au centre de chaque image, contour en orange).

Liste des tableaux

Chapitre II

Tableau (II.1) : Valeurs de TEL de différentes particules dont le parcours dans l'eau.

Chapitre III

Tableau (III.1) : Les différents modèles utilisés dans le code PHITS pour les neutrons.

Tableau (III.1) : Les diffèrent modèles utilisés dans le code PHITS pour les protons.

Chapitre IV

Tableau (IV.1) : Le rapport de dose R, la largeur à mi-hauteur (FWHM) et le parcours en déférentes énergies des ions carbone dans l'eau.

Tableau (IV.2) : Le dépôt de dose des ions carbone et des particules secondaire et la dose déposé dans la zone queue pour différente énergie initiale.

Tableau (IV.3) : Distribution de dose dans la profondeur (0 – 30 cm) dans l'eau de plusieurs fragments.

Index des notions

OMS	Organisation Mondiale de la santé.
ADN	Acide Désoxyribonucléique.
OER	Oxygen Enhancement Ratio.
ICRU	Internationale Commission on Radiation Units and measurements.
S	Pouvoir D'arrêt.
$\mathbf{D_{abs}}$	La Dose absorbée.
$\bar{\varepsilon}$	L'énergie moyenne.
m	La masse.
E	L'énergie.
X	La distance.
TEL	Transfert d'énergie Linéique.
$\mathbf{E_c}$	L'énergie cinétique.
$\boldsymbol{\rho}$	La masse volumique du matériau.
R	Le parcours des ions.
$\mathbf{E_0}$	L'énergie incidente.
A	Le nombre de masse du projectile.
Z	Le numéro atomique du projectile.
$\boldsymbol{\sigma_{RP}}$	L'écart-type du parcours des ions incidents.
$\boldsymbol{\sigma_{\theta}}$	L'écart-type de la distribution angulaire des ions incidents.
EBR	Efficacité biologique relative.
$\mathbf{D_{bio}}$	La Dose biologique.

Les unités

MeV	L'unité de l'énergie (Méga électron volt).
KeV	L'unité de l'énergie (Kilo électron volt).
MeV/u	L'unité de l'énergie pour un nucléon.
Gray	L'unité de la dose absorbée et la dose biologique.
barn	L'unité de la section efficace.
MeV/μm	L'unité de pouvoir d'arrêt.
KeV/μm	L'unité de transfert d'énergie linéique (TEL).

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Aujourd'hui, le cancer est devenu l'une des principales causes de décès dans le monde. D'après L'OMS (Organisation Mondiale de la santé) le taux de mortalité par cancer en 2030 sera d'environ 12 millions. La radiothérapie, la chirurgie et la chimiothérapie sont les principales thérapeutiques du cancer à ce jour. Elles peuvent être utilisées seules ou associées entre elles afin d'augmenter les chances de succès. La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier, Elle Occupe une place très importante dans le traitement des cancers. En effet elle est utilisée à but curatif pour les cancers localisés. L'objectif de la radiothérapie est d'irradier la tumeur en y déposant une dose suffisante pour tuer les cellules cancéreuses, tout en épargnant au mieux les tissus sains environnants. L'hadronthérapie est une technique plus récente qui consiste à utiliser des particules (Les hadrons) pour traiter le cancer, améliorerait également la prise en charge de cancers d'accès difficile à la chirurgie ou de cancers situés à proximité de structures sensibles. L'hadronthérapie n'a pas vocation à remplacer les méthodes classiques de radiothérapie. L'objectif est de proposer un traitement alternatif pour les pathologies qui ne peuvent être guéries par les méthodes déjà disponibles. La liste des indications « consolidées prioritaires », établie par chaque centre de traitement, met en avant l'intérêt de la hadronthérapie pour des tumeurs situées soit en profondeur, soit dans des régions sensibles (cerveau) ou à la frontière de régions sensibles.

Les méthodes Monte Carlo sont des méthodes statistiques basées sur le tirage de nombre aléatoire suivant des lois de probabilité. Ces méthodes utilisées pour obtenir des solutions analytiques exactes à des problèmes complexes donnés. Dans le cas de l'interaction des particules avec la matière, elle consiste à suivre l'histoire de chacune des particules produites au cours de la simulation. La physique médicale applique la simulation Monte Carlo dans plusieurs de ses domaines tel que la médecine nucléaire, l'hadronthérapie, la curiethérapie, la radiothérapie, la dosimétrie et la radioprotection.

L'objectif de ce travail est de caractériser l'interaction d'un faisceau d'ions de carbone ^{12}C dans un fantôme d'eau avec le code Monte-Carlo PHITS. Le but est d'évaluer les paramètres physiques qui montrent l'intérêt d'utiliser ces faisceaux d'ions pour traiter certains types de cancers.

Dans le cadre de ce mémoire :

Dans le premier chapitre, nous présenterons les principes de la radiobiologie appliques dans la radiothérapie. Dans le deuxième chapitre nous aborderons les notions physiques mis en jeu lors de l'interaction d'un faisceau d'ions avec la matière (électromagnétiques et hadroniques). Le troisième chapitre sera consacré aux quelques notions de base des simulations Monte Carlo et le code PHITS. Enfin le dernier chapitre sera consacré aux résultats de la simulation Monte-Carlo réalisés par PHITS et qui montre l'intérêt d'utiliser les ions de carbone en hadronthérapie.

CHAPITRE I
LA RADIOBIOLOGIE

Introduction

La radiobiologie est l'étude des effets biologique des rayonnements ionisants sur les êtres vivants. Ces effets ont été découverts tôt après la découverte des rayons X par Roentgen fin 1895[1]. La cellule est la plus petite unité capable de manifester les propriétés d'un être vivant. Elle est capable de fonctionner de manière autonome, se nourrir, croitre et se développer. C'est dans son noyau que se trouve le support de l'information génétique : l'ADN (Acide désoxyribonucléique). C'est lorsque l'ADN est perturbé par un rayonnement qu'il y a le plus de conséquences sur le fonctionnement cellulaire et donc la manifestation des effets biologiques. Ces aspects sont à tenir en compte soit en radioprotection ou en traitement des cancers.

Dans ce chapitre, nous rappellerons certains aspects de la radiobiologie utilisés en radiothérapie.

I. Rappel sur la structure des molécules d'ADN

L'ADN (Acide Désoxyribonucléique) est une molécule qui contient toute l'information génétique, permettant le développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants. Sa structure particulière en double hélice (brin) a été proposée par Watson et Crick en 1953 [2], [3]. Chaque brin est composé d'une succession de nucléotides qui sont un assemblage de trois molécules : un groupement phosphate, un sucre (désoxyribose) et une base azotée. Chacune de ces chaînes est constituée d'un enchaînement de bases dites puriques (guanine, G; adénine, A) et pyrimidiques (cytosine, C ; thymine, T). Les bases adénine-thymine (A/T) et cytosine-guanine (C/G) sont complémentaires et cette association est assurée respectivement par deux et trois liaisons hydrogène [4].

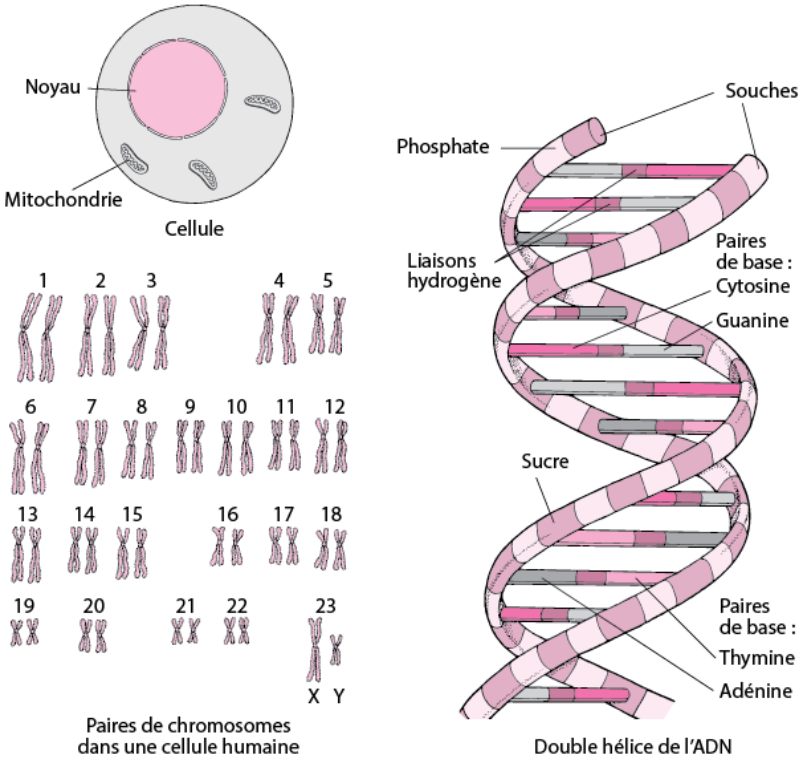


Figure (I.1) : Structure de l'ADN.

II. Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est défini comme l'ensemble des phases ayant lieu entre deux divisions cellulaires successives [5]. C'est un processus fondamental composé de deux grands évènements : la réplication des chromosomes d'une part et la division de la cellule d'autre part. Ce cycle dure 10 à 20 heures et se divise en 4 phases :

La phase G1 : (le G est tiré de l'anglais gap, signifiant pause) dans cette étape principale les cellules ne sont pas dans le processus de division cellulaire, elle est préparée à la division par la croissance cellulaire et produit des protéines nécessaires au bon déroulement de la division, et on contrôlant l'intégrité de son matériel génétique [6]. La cellule peut rester dans cet état infiniment, mourir, ou entrer en mitose si la cellule est de taille suffisante, et si son ADN ne comporte pas de lésions, alors elle va passer en phase S.

La croissance cellulaire représente le processus par lequel la cellule arrive à « une taille est un poids normaux » [7].

La phase S : est la phase de la réplication de l'ADN (la quantité d'ADN est doublée en vue de la mitose). En fin de duplication les deux chromosomes fils restent attachés par une région

plus ou moins centrale, chacun prend le nom de chromatide, et les deux prennent le terme chromosome. Pendent cette phase, la cellule double sa quantité d'ADN.

La phase G2 : est un intervalle court, ne dépassant pas 4-5 heures en moyenne [7]. Lorsque la réplication de l'ADN est terminée, la cellule entre dans une nouvelle phase intermédiaire appelé G2, pendant laquelle la cellule vérifie l'intégrité de l'ADN génomique après réplication et prépare l'entrée en mitose [5].

La phase M : la mitose constitue la phase la plus courte du cycle cellulaire, elle dure environ 1 heure. Est la phase de division cellulaire. Le noyau se divise puis la cellule se contracte entre les deux jaunes noyaux jusqu'à couper le cytoplasme et séparer les deux cellules filles. Avant la séparation les deux cellules prennent la morphologie spécifique de leur type.

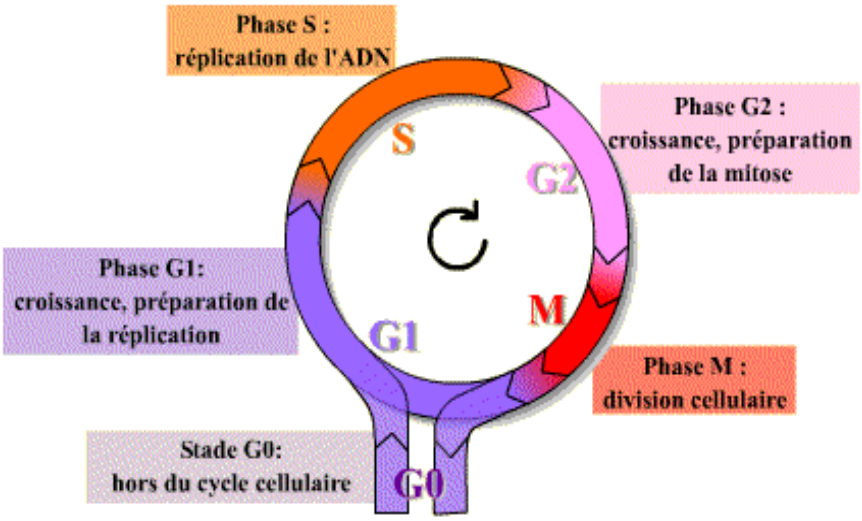


Figure (I.2) : Les quatre phases du cycle cellulaire et le stade G0.

Remarque : la cellule la plus sensible pour le rayonnement est la cellule dans la phase M. la cellule dans la phase S est plus résistent par ce que le mécanisme de réparation est très actifs et efficace.

III. Effet des rayonnements ionisants sur les cellules

Un rayonnement est l'émission et la propagation de l'énergie dans l'espace (vide et matière). Un rayonnement ionisant est un rayonnement qui possède une énergie suffisante pour arracher un ou plusieurs électrons aux atomes de la matière traversé. Il existe deux types de rayonnements ionisants :

- Des ondes électromagnétiques (rayons X et γ).
- Des rayonnements particulaires (neutrons, particules alpha ou bêta, ions lourds…).

III.1 Les étapes de l'interaction de rayonnement

Il existe cinq étapes entre l'irradiation immédiate des cellules d'un tissu et ses effets à plus long terme. Ces étapes sont caractérisées par des échelles de temps différents.

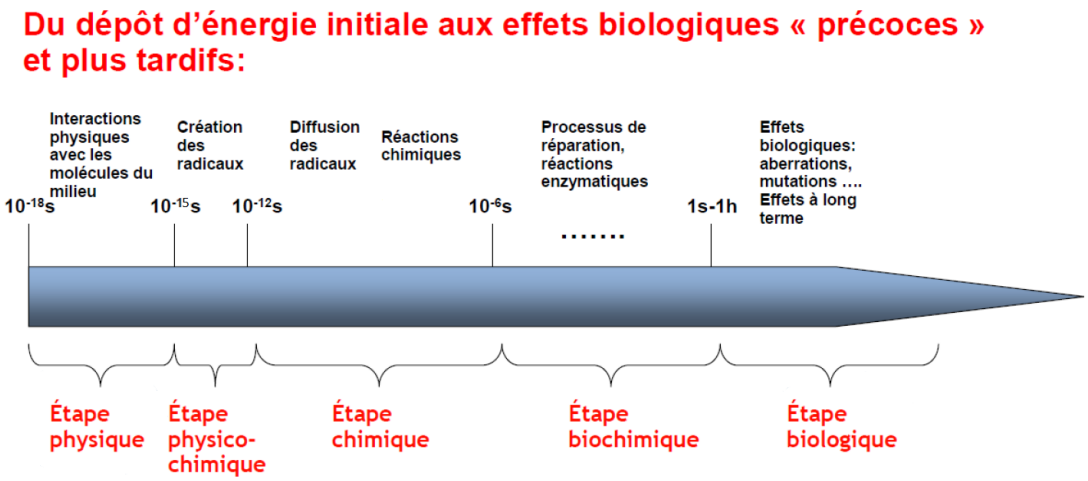


Figure (I.3) : Chronologie des évènements conduisant aux effets biologiques : étapes physique, physico-chimique, chimique, biochimique et biologique [8].

III.1.1 Etape physique

Est très courte. Elle correspond aux tous premiers instants de l'irradiation. Et comprend les interactions physiques (élastiques et inélastiques) entre les rayonnements incidentes et les molécules du milieu.

III.1.2 Etape physico-chimique

(Entre 10^{-15}s et 10^{-12}s) création des radicaux avec la radiolyse de l'eau entrainant la dissociation ou la recombinaison des molécules d'eau ionisées ou excitées. L'eau est représentée environ 80% du poids des organismes vivants.

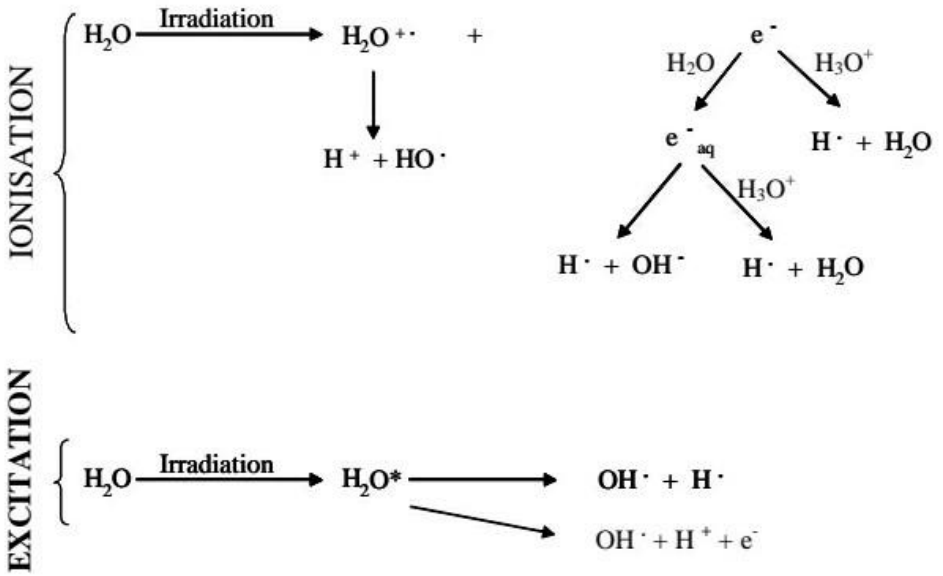


Figure (I.4) : Radiolyse de l'eau [9]

III.1.3 Etape chimique

(Entre 10^{-12}s et 10^{-6}s) les radicaux créées diffusent et réagissent entre eux.

$$H^{\cdot} + H^{\cdot} \longrightarrow H_2$$

$$OH^{\cdot} + OH^{\cdot} \longrightarrow H_2O_2$$

$$H^{\cdot} + OH^{\cdot} \longrightarrow H_2O$$

$$H_2O^{+} + H_2O \longrightarrow H_3O^{+} + OH^{\cdot}$$

Ou avec les molécules du milieu. Par exemple :

$$RH + OH^{\cdot} \longrightarrow R^{\cdot} + H_2O$$

$$R^{\cdot} + OH^{\cdot} \longrightarrow ROH$$

Cette radiolyse de l'eau produit des radicaux à durée de vie très courte (**$H^{\cdot}$, $OH^{\cdot}$, e^{-}_{aqu}**)mais extrêmement réactives et capable de causer des lésions aux systèmes biologiques, mais aussi des espèces à durée de vie très longue **(H_2,H_2O_2, $H3O^{+}$)**, moins réactives, mais qui participent au stress biologique de la cellule [10].

III.1.4 Etape biochimique (les réparations enzymatiques)

Les processus enzymatiques de réparation d'une cassure nécessitent que la chaine complémentaire qui sert de modèle ne soit pas touchée.

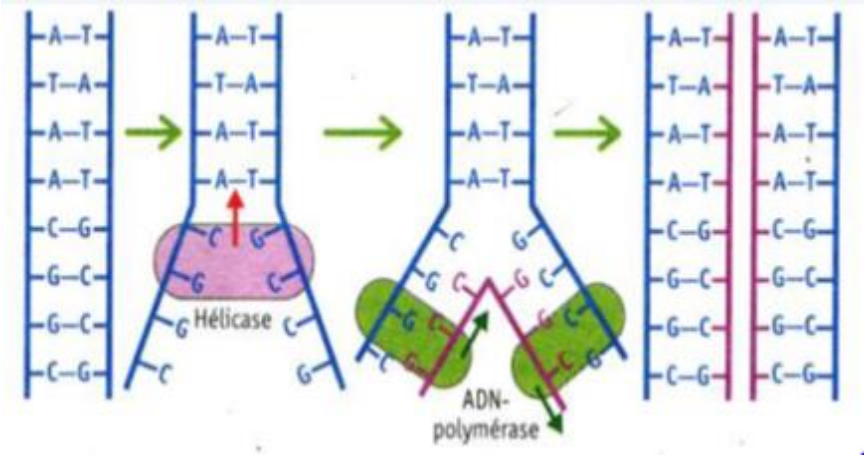


Figure (I.5) : Les étapes de la réplication de l'ADN.

III.1.5 Étape biologique

Les effets biologiques des rayonnements ionisants sont divisés en deux classes effets déterministes et effets stochastique, dépend de plusieurs facteurs :

- La dose totale reçue.
- Le débit d'exposition.
- Partie du corps exposée.
- Les caractéristiques du rayonnement.
- Variabilité biologique.

III.1.5.1 Effets non stochastiques (déterministes)

Sont des effets qui sont généralement observés bientôt après exposition au rayonnement (de quelques heures à quelques mois) Érythème, nausées, perte de cheveux, …

III.1.5.2 Effets stochastiques (aléatoires ou probabilistes)

Sont des effets tardifs dépendent du type de rayonnement et de la sensibilité du milieu vivant irradié. Peuvent survenir sous la forme de cancers et de leucémies, après quelques années ou dizaines d'années de l'exposition aux rayonnements ionisants.

III.2 Les effets directs et indirects

Les rayonnements ionisants peuvent avoir deux actions sur la molécule d'ADN, sont distingués les dommages directs, produits lors de l'étape physique par un dépôt d'énergie qui a

lieu entre le rayonnement ionisant et l'ADN, des dommages indirects issus de l'étape chimique et résultantes de l'altération de la structure chimique de l'ADN par les radicaux libres.

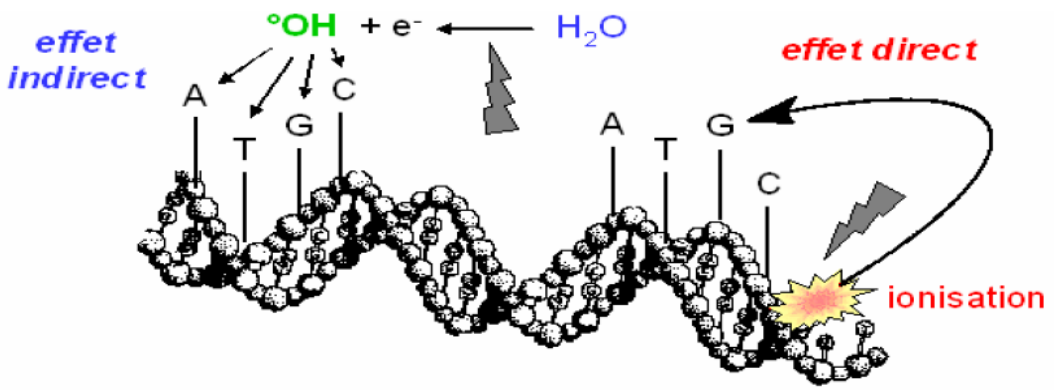


Figure (I.6) : Effets directs et indirects du rayonnement ionisant sur l'ADN.

On estime qu'environ 40% des effets infligés à l'ADN sont de type direct, alors que les 60% restants sont dus à des effets indirects [11]. Il peut y avoir deux types de rupture possible :

- **Rupture simple :** un coté seulement de l'échelle s'ouvre et laisse pénétrer des molécules d'eau.
- **Rupture double :** les deux cotés sont atteints, il y a cassure de la molécule d'ADN en deux morceaux.

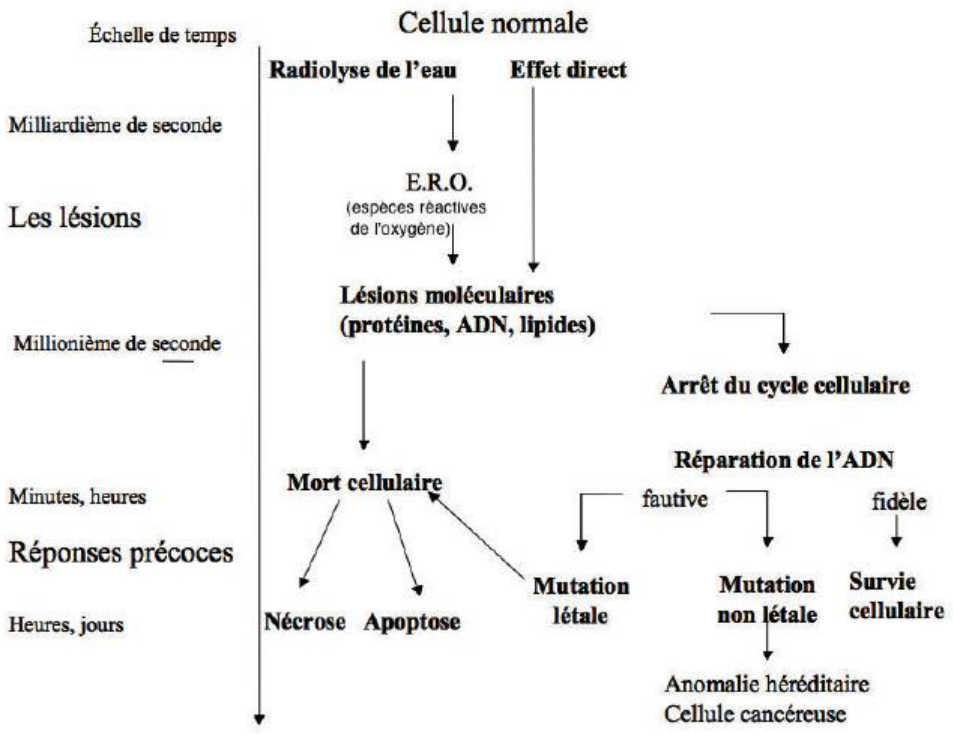


Figure (I.7) : Description de la réponse cellulaire au cours du temps suite aux rayonnements ionisants.

IV. Effet oxygène

L'effet oxygène est prendre en compte lors de l'irradiation d'une tumeur. En effet, la présence d'oxygène contribue nettement à l'augmentation d'une nouvelle espèce de radicale. Donc augmenter le nombre de lésions moléculaires.

Pour caractériser l'effet oxygène on peut définie le rapport de renforcement (amélioration) OER (Oxygen Enhancement Ratio) [12]

$$\text{OER} = \frac{D_{Hypo}}{D_{Aero}} \qquad \text{(I.1)}$$

$D_{\boldsymbol{Hypo}}$ **:** La dose pour produire un effet donné en absence de l'oxygène (hypoxie).

D_{Aero} : La dose pour produire le même effet donné en présence de l'oxygène (aérobie).

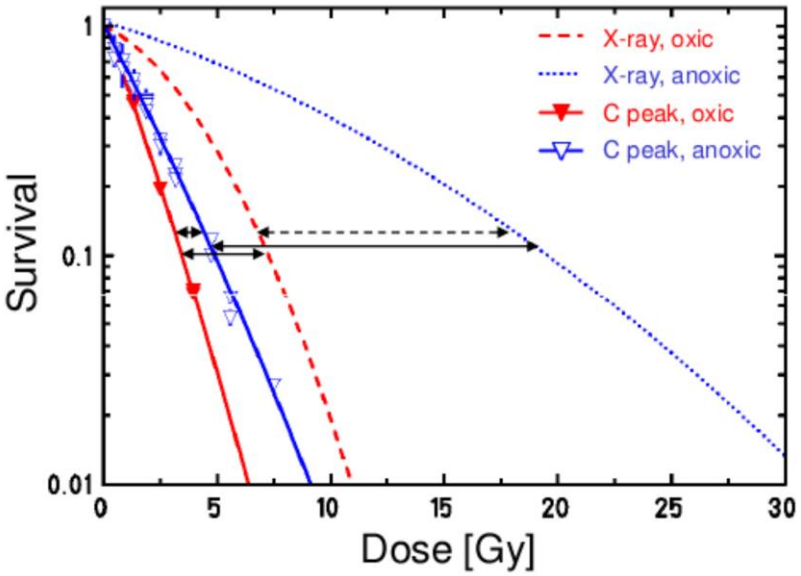


Figure (I.8) : Taux de survie en fonction de la dose reçue par des cellules hypoxique (courbes bleues) et aérobiques (courbes rouges) irradiées par des photons (traits pointilles) et des ions carbone (traits pleins). Figure tirée de [13].

La figure (I.8) représente des courbes de survie pour des cellules en hypoxie et en aérobie lors d'irradiation avec des photons et des ions carbone. Pour un même nombre de survie cellulaire, et pour les deux rayonnements, la dose à déposer est supérieure pour des cellules en hypoxie. Alors, les cellules aérobie est plus sensible au rayonnement que les cellules hypoxie. On remarque que, OER des ions carbone est plus inférieure que des photons ($OER_{Photon} \approx 2{,}5 > OER_{Carbone} \approx 1{,}3$). Donc, les cellules est plus sensible aux ions carbone que les photons. Par conséquence, la dose nécessaire pour détruire une cellule en hypoxie est 2,5 à 3 fois plus importante que celle nécessaire pour détruire la même cellule bien oxygénée. Différentes études ont montré que plus l'ion était lourd, plus son OER était faible.

V. Le fractionnement

Il y a de différence de radiosensibilité entre les cellules tumorale et les cellules saines. Cette différence n'est jamais suffisante pour qu'une dose de radiation ionisante, délivrée en une seule fois. Il existe deux principes qui permettent de détruire plus de cellules tumorales que de cellules saines : le fractionnement (consiste à délivrer une faible dose à chaque séance de traitement) et l'étalement des séances d'irradiation (par exemple : traitement en plusieurs semaines) alors, le fractionnement dans le temps consiste à déposer la dose totale en plusieurs fraction dans des périodes de temps différent. Cette technique permet de donner le temps nécessaire aux cellules saines de se réparer (protection des tissus sains).

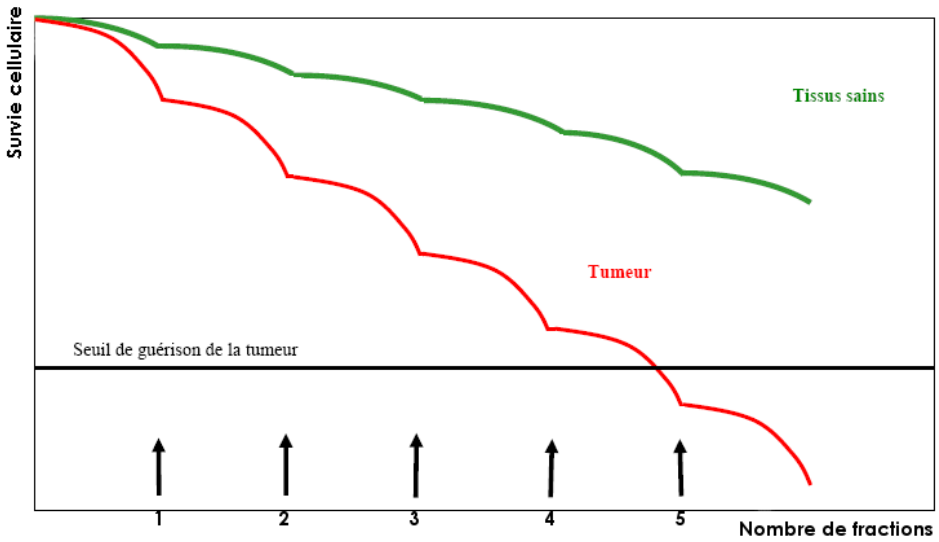


Figure (I.9) : Schéma illustrant l'évolution de la survie cellulaire en fonction de la progression d'une irradiation fractionnée, amplification cumulée sous l'effet différentiel. [14]. Les flèches indiquent les instants des fractions.

Grâce à ces mécanismes, entre chaque séance, aux tissus sains traversés par le faisceau d'irradiation de se régénérer plus rapidement que la tumeur. En effet, si les cellules cancéreuses prolifèrent plus rapidement que les cellules saines, elles sont également plus sensibles à la radioactivité.

A la fin du traitement, la plupart des cellules saines se régénèrent, contrairement les celles cancéreuses disparaissent complètement.

Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre nous avons introduit la notion de la structure d'ADN et on a rappelé les phases de cycle cellulaire. Dans la deuxième partie, nous avons traité l'effet des rayonnements ionisant sur la matière. Ainsi que de l'effet oxygéné et du fractionnement, qui sont très importante dans le traitement du cancer par les rayonnements ionisants.

CHAPITRE II
L'HADRONTHÉRAPIE

Introduction

Le cancer est l'un des principales causes de mortalités en général, son traitement s'effectue par la combinaison de plusieurs techniques : la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie. Ces deux dernières techniques sont utilisées dans le cas des tumeurs locales. Quand les traitements locaux échouent, Il est donc nécessaire de développer d'autres techniques de traitement et les faisceaux d'ions légers et de protons représentent une technique prometteuse pour améliorer les méthodes de traitement local.

Depuis quelques années, l'hadronthérapie est une technique émergente dans le traitement des tumeurs cancéreuses. Le principe consiste en l'utilisation de faisceaux d'ions légers ou de protons pour irradier localement des tumeurs cancéreuses difficilement curables par d'autres formes de traitement (tumeurs radiorésistantes, tumeurs inopérables ou voisines d'un organe vital). L'utilisation de ce type de traitement a été proposée pour la première fois par Wilson en 1946 [15] qui a évolué au fil des années dans différentes régions du monde pour devenir l'une des méthodes efficaces de traitement des tumeurs.

Ce chapitre présente un rappel sur des notions de base en hadronthérapie et des interactions des ions avec la matière.

I. Aspect physique

I.1 Les particules utilisées dans l'hadronthérapie

I.1.1 Les protons

Les protons possèdent des avantages balistiques indiscutables (dû aux pertes d'énergie au cours des interactions). Le dépôt d'énergie par unité de longueur augmente jusqu'à l'arrêt de la particule. Donc, le dépôt d'énergie est plus élevé en fin de parcours : c'est le pic de Bragg. L'existence de ce pic améliore grandement le rapport entre la dose d'irradiation au niveau de la tumeur et celle déposée dans les tissus sains.

La diffusion latérale du faisceau de proton est liée à la diffusion coulombienne élastique sur les noyaux cibles (les collisions électroniques négligeables en raison de la masse élevée des protons par rapport à celle des électrons).

L'efficacité biologique relative des protons est proche de celle des photons et varie en fonction de la profondeur et de l'énergie des protons incidents.

I.1.2 Les neutrons

Les neutrons qui sont des particules indirectement ionisantes, interagissent avec les noyaux rencontrés ce qui provoque l'émission d'ions secondaires (protons et particules plus lourdes) responsables de l'ionisation du milieu et donc de la dose délivrée aux tissus [16]. Les neutrons possèdent une efficacité balistique médiocre (légèrement inférieure aux photons). Mais une efficacité biologique relative importante.

I.1.3 Les ions carbones ^{12}C

L'utilisation des ions carbone dans le traitement des tumeurs repose sur ces deux avantages :

- Un avantage balistique, permettant une précision d'irradiation. En raison de leur masse élevée, leur dispersion latérale est plus faible que celle des protons et peu dépendante de la profondeur de tissu.
- Une efficacité biologique plus élevée que les photons la région de valeurs d'EBR les plus élevées est localisée en fin de parcours de la particule.

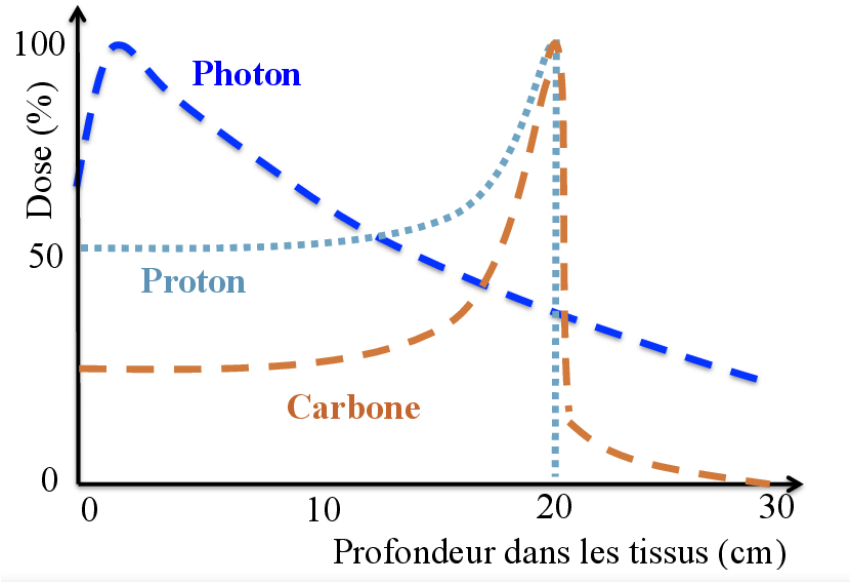


Figure (II.1) : Distribution de la dose versus la profondeur pour différents types de radiations dans un tissu [17].

D'après la courbe, nous concluons que les ions carbones ont un avantage balistique plus efficace que les protons et les photons.

I.2 Grandeurs dosimétriques

I.2.1 La dose absorbée

L'ICRU définit la dose absorbée comme l'énergie moyenne ε transférée par ionisation à la matière de masse m. Elle est résumée par l'équation (II.1) [18]

$$D_{abs} = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm} \qquad \text{(II.1)}$$

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

I.2.2 Pouvoir d'arrêt

En traversant la matière, les particules chargées vont céder une partie de leur énergie par collisions élastiques et inélastiques avec les électrons et noyaux atomiques du milieu ralentisseur. Le pouvoir d'arrêt linéique *S(Stopping power)* de la cible est une notion qui exprime la perte d'énergie par unité de longueur [18]. Il caractérise le ralentissement d'un ion. Le pouvoir d'arrêt total est défini par la somme des pouvoirs d'arrêt électronique et nucléaire ; comme suit : [19]

$$S = -\left(\frac{dE}{dx}\right)_{tot} = -\left(\frac{dE}{dx}\right)_{el} - \left(\frac{dE}{dx}\right)_{nuc} \qquad \text{(II.2)}$$

Avec :

$(dE/dx)_{el}$: Le pouvoir d'arrêt électronique dû aux collisions inélastiques sur les atomes de la cible.

$(dE/dx)_{nuc}$: Le pouvoir d'arrêt nucléaire dû aux collisions sur les noyaux du milieu ralentisseur.

Habituellement exprimé en terme de : $MeV\ /\ \mu m$ou $KeV\ /\ \mu m$.

La figure (II.2) : représente le pouvoir d'arrêt électronique, nucléaire et total en fonction de l'énergie de proton dans l'eau. Pour la gamme d'énergie utilisée en protonthérapie (70 – 240MeV) [20], le pouvoir d'arrêt nucléaire est faible par rapport au pouvoir d'arrêt électronique qui est la contribution principale au pouvoir d'arrêt total. Ainsi, la majeure partie du dépôt d'énergie se fait par diffusion coulombienne inélastique avec le cortège électronique des atomes de la cible.

I.2.2.1Le pouvoir d'arrêt nucléaire

Le pouvoir d'arrêt nucléaire représente le transfert d'énergie lors des processus élastiques et inélastiques avec les noyaux des atomes. Il est dominé dans les basses énergies [18].

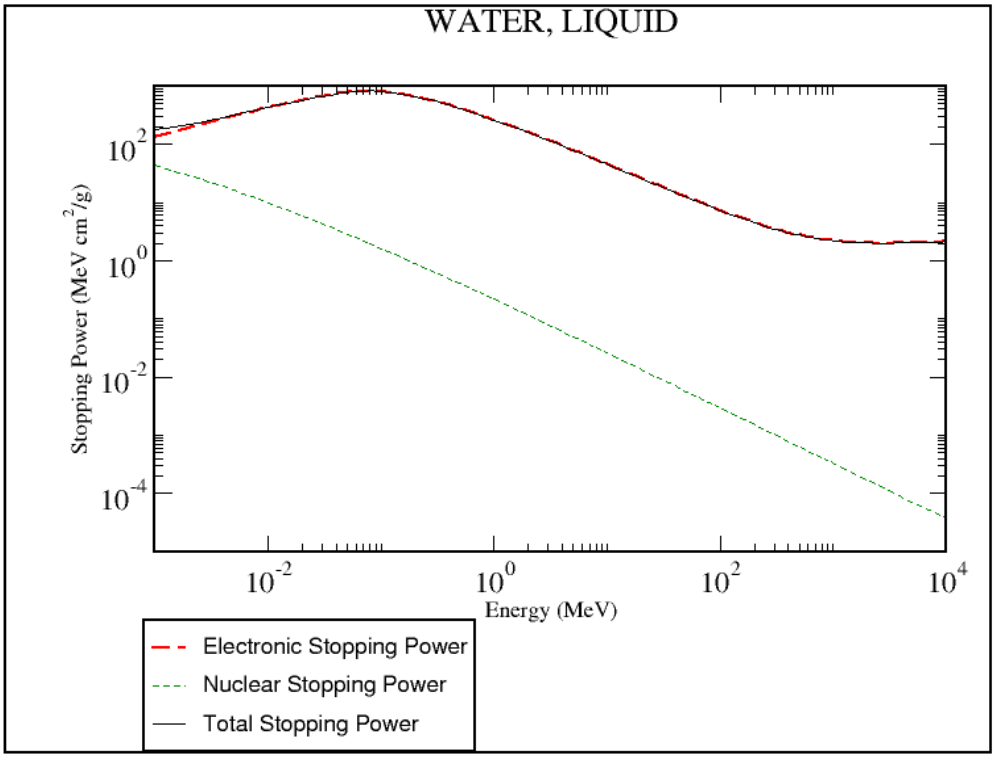


Figure (II.2) : Pouvoir d'arrêt des protons dans l'eau [PSTAR] : électronique (rouge), nucléaire (vert) et total (noir) [21].

I.2.2.2 Le pouvoir d'arrêt électronique

Les particules chargées Lors de leur passage dans la matière perdent peu un peu leur énergie par des collisions inélastique successives avec les électrons [18]. Cette perte se traduit sous forme d'ionisation ou d'excitation. Delà Ce processus est exprimé empiriquement par la formule de [Bethe-Bloch] de la manière suivante (formulé par Fano 1963): [22] [23]

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 Z_m Z_P^2}{m_e v^2}\left[\ln\frac{2m_e v^2}{\langle I\rangle} - \ln(1-\beta^2) - \beta^2 - \frac{C}{Z_m} - \frac{\delta}{2}\right] \qquad (II.3)$$

Avec :

v : La vitesse du projectile.

e, m_e: respectivement la charge et la masse de l'électron.

Z_m : Le numéro atomique du matériau.

Z_p : Le numéro atomique du projectile.

⟨I⟩ : Le potentiel moyen d'ionisation du matériau (un paramètre important qui influe fortement sur le parcours des particules).

$\beta = \frac{v}{c}$: Un facteur de Lorentz, C étant la célérité de la lumière.

δ : Un terme de correction prenant en compte l'influence de la densité du milieu à haute énergie.

C **:** un terme de correction prenant en compte l'effet d'écrantage des électrons du noyau cible à basse énergie.

La figure (II.3) représente le pouvoir d'arrêt $dE\ /\ dx$ dans l'eau pour des ions carbone et des protons en fonction de leur énergie. Le parcours des ions carbones correspondant à l'énergie indiquée en bas est représenté en haut de la figure. On remarque deux régimes différents : le régime électronique, au-dessus de quelques KeV/u (traits pleins rouges) et le régime nucléaire en dessous de cette énergie (trait pointillé rouge).

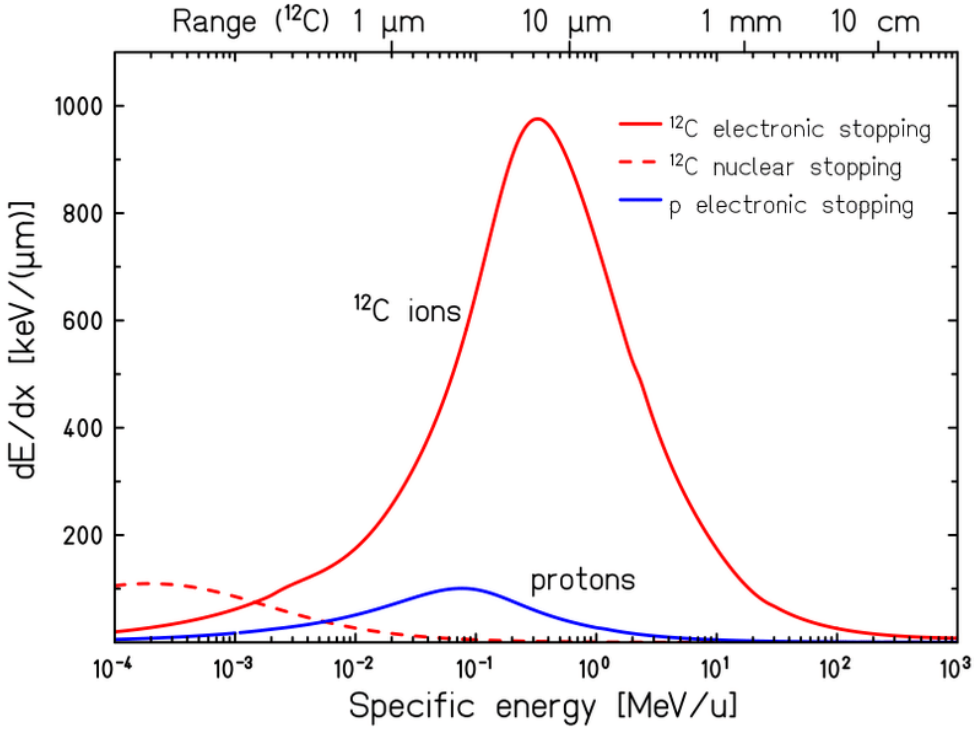


Figure (II.3) : Représentation du pouvoir d'arrêt dE/dx dans l'eau pour des ions carbone et des protons en fonction de leur énergie [24].

Pour l'hadronthérapie le traitement des tumeurs « profondes » nécessite que les ions pénètrent jusqu'à une profondeur de 30 cm dans le patient. Cela équivaut à une énergie de 220 MeV pour les faisceaux de protons, à une énergie de 430 MeV/u pour les ions ^{12}C et 600 MeV/u pour les ions de ^{20}Ne avec des vitesses atteignant $\beta = v/c \approx 0{,}6$ pour les protons, $\beta \approx 0{,}7$ pour les ions ^{12}C et $\beta \approx 0{,}7$ pour les ions de ^{20}Ne [23].

De l'équation (II.3) le pouvoir d'arrêt augmente avec le ralentissement de la particule incidente (proportionnel à $1/v^2$: plus la vitesse de l'ion incident diminue plus la perte d'énergie par unité de longueur augmente).

Dans le cas de différentes particules chargées avec la même vitesse incidente, la perte d'énergie augmente proportionnel avec la charge de particule incidente où les particules ayant la plus grande charge auront la plus grande perte d'énergie spécifique, par conséquent les ions carbone déposent toute leur énergie avant les protons.

I.2.3 Transfert d'énergie linéique (TEL)

Tandis que le pouvoir d'arrêt décrit précédemment par l'équation de Bethe Bloch (II.3) concerne la perte d'énergie ; une autre grandeur utilisée pour mesurer le ralentissement des particules chargées est appelée : Transfert d'Énergie Linéique (TEL) qui représente la perte d'énergieE_Δ due aux collisions électroniques des particules chargées incidentes traversant une distance dx, moins la somme des énergies cinétiques des électrons δ : [18]

Le transfert d'énergie linéique peut exprimer aussi par :

$$TEL_\Delta = \left(\frac{dE}{dx}\right)_{el} - \sum E_c(e_\delta) \text{ ; Tel que } E_c(e_\delta) > \Delta \qquad \text{(II.4)}$$

Où :$(dE/dx)_{el}$ est le pouvoir d'arrêt électronique et $\sum E_c(e_\delta)$ la somme des énergies cinétique des électrons δ ayant une énergie cinétique supérieure à un seuil d'énergie(Δ).

Le TEL s'exprime usuellement en $KeV/\mu m$, et sa valeur couramment utilisé au niveau du pic de Bragg pour comparer différents rayonnements entre eux.

Les pertes d'énergie inférieures à 30-50 $KeV/\mu m$ sont considérées comme de faibles TEL, celles supérieures à 50 $KeV/\mu m$ comme des TEL forts.

La dose et le TEL sont reliés par la relation suivante :

$$D = \frac{\emptyset \times TEL}{\rho \times \Delta V} \qquad \text{(II.5)}$$

Où : D est la dose et $\emptyset$ le flux de particules dans l'élément de volume ΔV et ρ la masse volumique du matériau.

Ion	E (MeV/n)	TEL (keV/μm) à différents parcours résiduels (mm)				
^{A}X	Parcours = 262mm	262	150	70	30	1
^{1}H	200,0	0,5	0,6	0,8	1,1	4,8
^{4}He	202,0	1,8	2,2	3,1	4,4	20,0
^{7}Li	234,3	3,7	4,6	6,2	8,9	40,0
^{11}B	359,5	8,5	10,0	13,5	19,0	87,5
^{12}C	390,7	11,0	13,5	17,5	24,5	112,0
^{14}N	430,5	14,5	17,5	22,5	31,5	142,0
^{16}O	468,0	18,0	21,5	28,0	39,0	175,0

Tableau (II.1) : valeurs de TEL de différentes particules dont le parcours dans l'eau [25].

I.2.4 Parcours des ions

Le parcours R d'une particule chargée dans un matériau donné est la distance moyenne que peut franchir cette particule avant d'être arrêtée dans le milieu (perde son énergie). Il se déduit directement par l'intégration de l'inverse du dépôt d'énergie comme suit [19]:

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-1} dE \qquad (II.6)$$

Après l'approximation, le parcours devient proportionnel à : $R(E) \propto \frac{A}{Z^2}$

Où: A et Z représentent la masse et le numéro atomique du projectile.

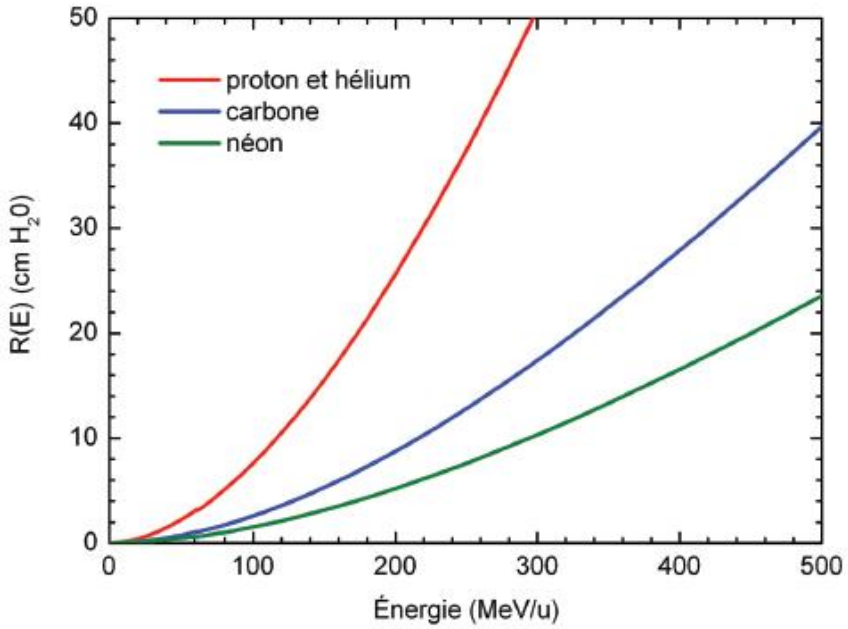


Figure (II.6) : Parcours projeté de quatre ions d'intérêt thérapeutique (proton, ^{4}He, 12C et ^{20}Ne) calculé dans l'eau en fonction de l'énergie de la particule à l'aide du code SRIM [26].

I.2.5 Le pic de Bragg

Les courbes qui décrits la perte d'énergie par unité de longueur des particules sont appelées courbes de Bragg.

Le pic de Bragg est un pic très marqué de la courbe de Bragg, dans lequel l'augmentation de dépôt d'énergie correspond au pic de Bragg.

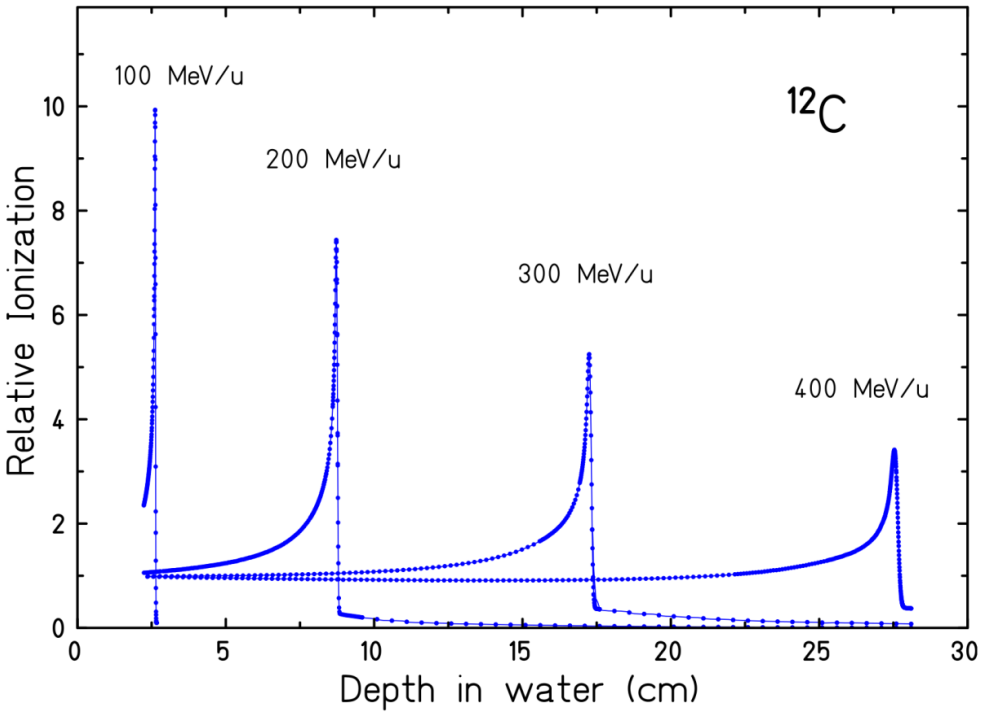


Figure (II.4) : Ionisation relative causée par des ions carbone de différentes énergies dans un volume d'eau mesurée à GSI [24].

La figure (II.4) illustre le dépôt de dose dans l'eau par des ions carbone de quatre énergies différentes. Alors d'après la figure le dépôt d'énergie semble quasi-constant en entrée et maximal en fin de parcours ; ce maximum est nommé "pic de Bragg".

La déférence de l'hadronthérapie par rapport à la radiothérapie conventionnelle par photon résumée essentiellement au pic de Bragg qui met en évidence tout l'intérêt de l'utilisation des ions pour la thérapie. En effet, dans la radiothérapie conventionnelle, la dose n'est pas spécifiquement déposée dans le volume cible mais distribuée tout le long du parcours du faisceau dans le corps du patient.

Au contraire, le dépôt de dose d'un faisceau d'ions est caractérisé par un maximum situe juste avant la fin du parcours des ions incident dans la cible (pic de Bragg) qui permet de cibler précisément la zone du corps du patient qui nécessite un traitement tout en déposant moins de dose dans les tissus en aval et en amont de la zone tumorale.

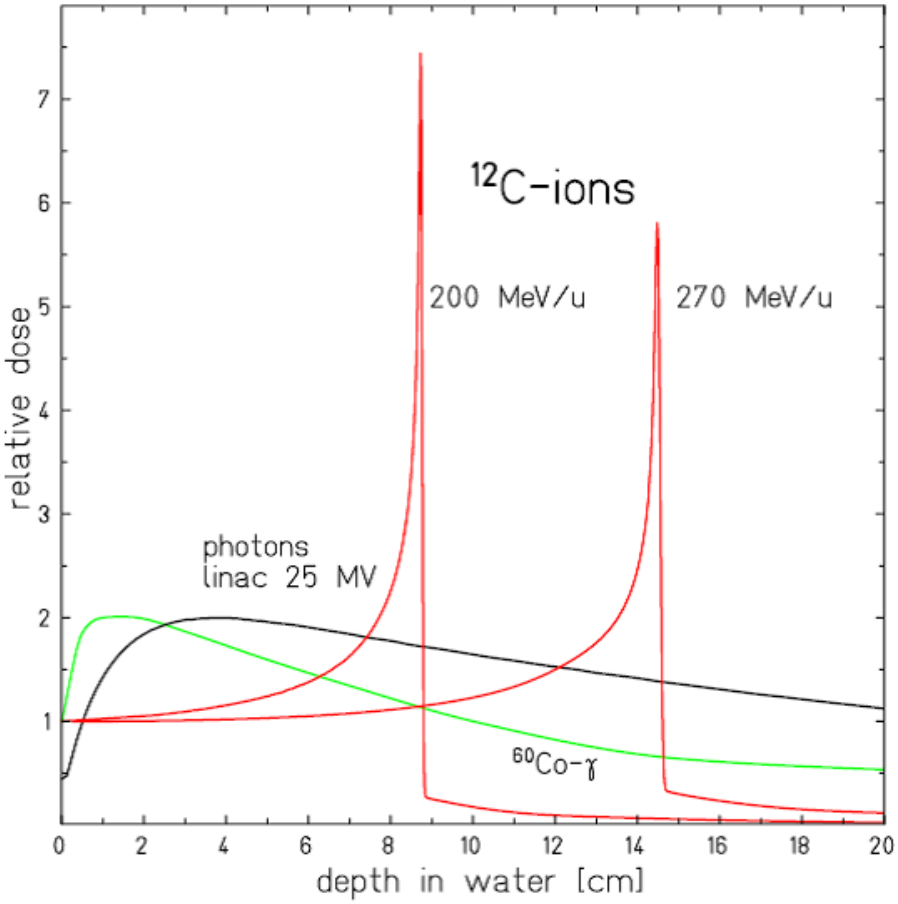


Figure (II.5) : Profils du dépôt de dose pour différents types de particules dans l'eau (^{12}Cen rouge, γ du ^{60}Co en vert et photons d'un linac de 25 MV en noir) [24].

I.2.6 La dispersion longitudinale

L'incertitude statistique sur le parcours des ions incident sera définit par une gaussienne [27] dont l'écart-type vaut :

$$\sigma_{Rp} = R_p \frac{1}{\sqrt{M_p}} . f\left(\frac{E_p}{M_p . C^2}\right) \qquad \text{(II.7)}$$

Où R_p est le parcours projeté de l'ion.

M_p et E_p la masse et l'énergie cinétique du projectile.

f une fonction dépendant de la cible qui varie faiblement [28].

D'après la formule ci-dessus, cet effet d'incertitude statistique est proportionnel à l'énergie des ions incidents mais il est inversement avec la masse de ces ions. Il dépend de trois processus :

I.2.6.1 l'énergie de la particule incidente

Le parcours des ions incidents sera d'autant plus grand que le parcours R_p sera important, c'est-à-dire que l'énergie initiale de l'ion est grande. La figure (II.7) illustre cette augmentation de la dispersion pour différentes énergies incidentes d'un faisceau de proton dans l'eau.

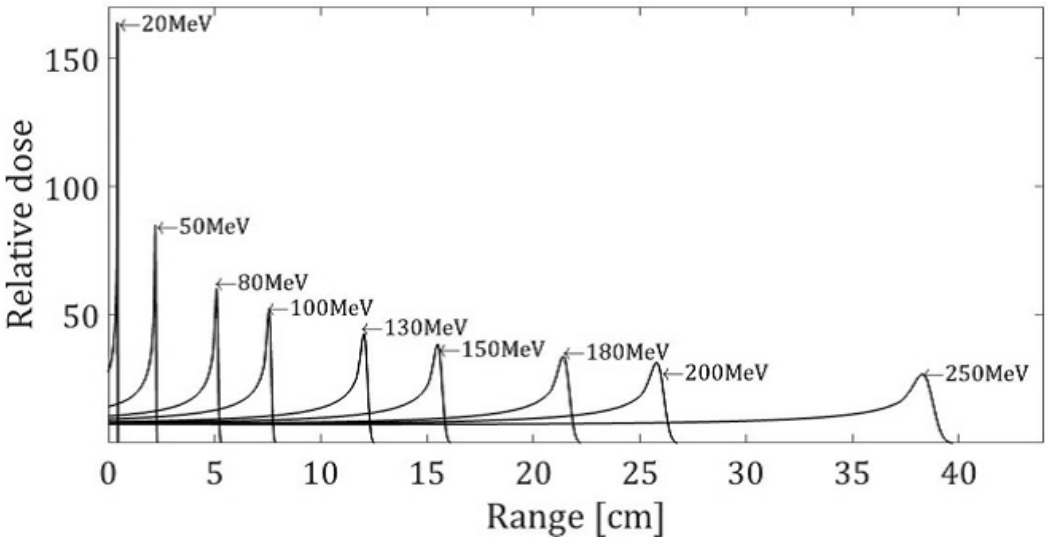


Figure (II.7) : comparaison de la largeur du pic de Bragg pour un faisceau de proton dans une cible d'eau à plusieurs énergies [29].

On remarque que, lorsque l'énergie est augmentée le pic de Bragg élargir et sa hauteur diminue. Alors, la largeur à mi-hauteur (FWHM) du pic de Bragg augmente.

FWHM : la largeur du pic de Bragg corresponde à $\frac{H}{2}$; et H la hauteur du pic.

I.2.6.2 la masse de la particule incidente

À parcoure identique, la dispersion du parcours sera d'autant plus importante que la masse de l'ion est faible.

D'après la formule ci-dessus, cet effet est 3,4 fois plus important pour un faisceau de protons que pour un faisceau d'ion carbone.

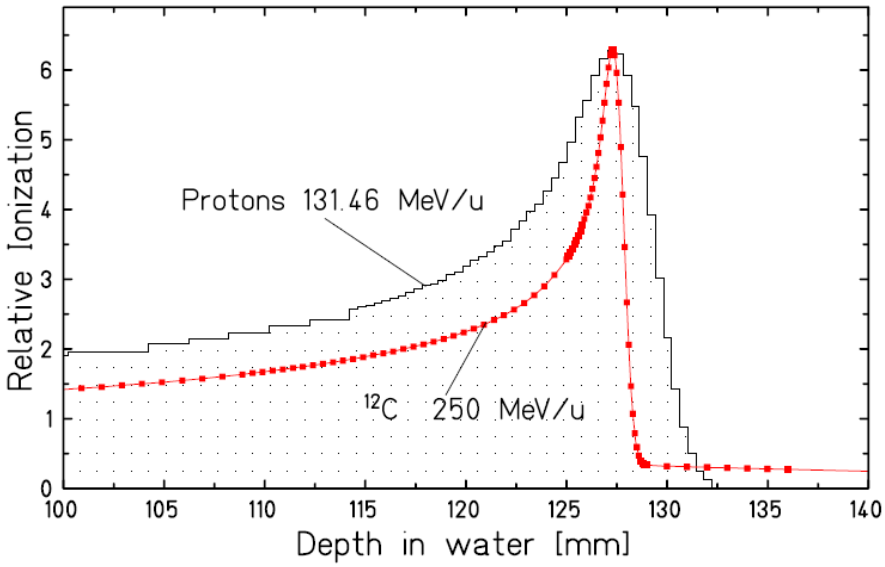


Figure (II.8) : Comparaison de la largeur du Pic de Bragg pour un faisceau d'ions carbone et un faisceau de protons de même parcours. Le pic de Bragg du faisceau de protons est environ trois fois plus large que le pic de Bragg du faisceau de carbone [30].

Aussi après la figure le pic de Bragg du faisceau de proton et environ trois fois plus large que le pic de Bragg du faisceau de carbone.

- D'autre effets physiques participent à l'incertitude sur la position du pic de Bragg est la fragmentation nucléaire qui permet de produit des ions légers dans la cible, déposant leur dose au-delà du pic de Bragg.

I.2.7 Dispersion latéral

À cause des multiples diffusions des ions avec les constituants de la matière traversée, les ions incidents ne se propagent pas parfaitement en ligne droite, cette dispersion est principalement due aux diffusions coulombienne élastique entre les ions du faisceau et les noyaux du matériau traversé.

La diffusion coulombienne multiple fut décrite par Molière en 1948 [30]. La distribution angulaire peut être approchée par une gaussienne [31] dont l'écart-type est donné par :

$$\sigma_\theta[\mathrm{rad}] = \frac{14{,}1\mathrm{MeV}}{\beta \mathrm{Pc}} Z_p \sqrt{\frac{x}{L_{rad}}\left(1 + \frac{1}{9}\log_{10}\frac{x}{L_{rad}}\right)} \qquad \text{(II.8)}$$

Avec

P : la quantité de mouvement de la particule incidente,

X : l'épaisseur du milieu traversé,

L_{rad} : la longueur de radiation de ce milieu.

La figure (II.9) montre l'évolution de cette diffusion latérale en fonction du parcours de différents ions dans une cible d'eau.

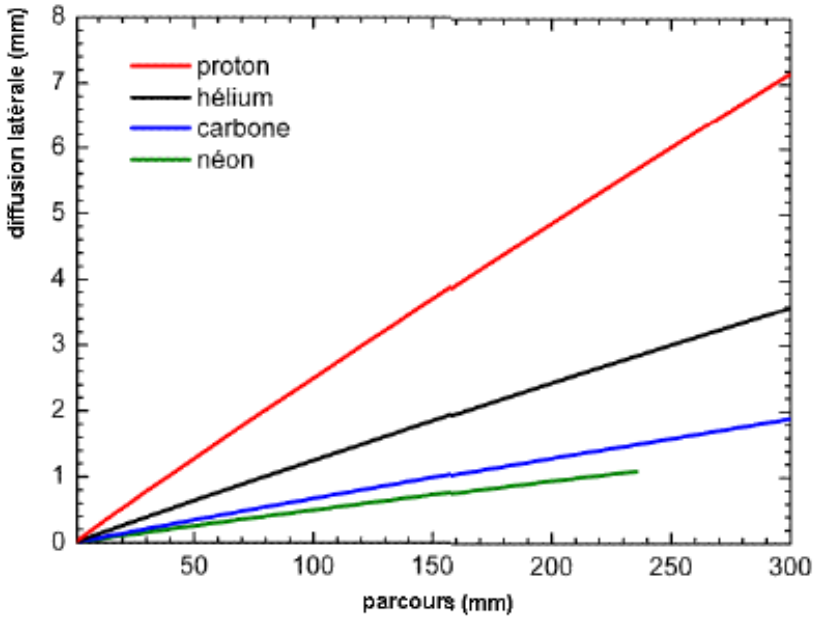


Figure (II.9) : Diffusion latérale (écart-type) de quatre faisceaux d'ions différents (proton, hélium, carbone et néon) en fonction de leur parcours dans l'eau [32].

On remarque que, la diffusion latérale d'un faisceau de proton est presque supérieure de trois fois à celle d'un faisceau d'ions carbone, les ions plus légers sont les plus diffusés latéralement.

Cette diffusion latérale dépend de la nature de la particule incidente et est d'autant plus importante que l'énergie de la particule est faible, que sa masse atomique est faible et que le matériau traversé possède un numéro atomique et une masse atomique élevés [33].

Les particules lourdes chargées (le carbone, par exemple) ont un avantage net par rapport à un faisceau de proton, car elle a une faible déviation, et peut être utilisée pour le traitement à proximité d'organes sensibles.

I.2.8 Fragmentation

La collision inélastique des ions avec les électrons du milieu traversé est le processus le plus dominant dans l'interaction de ces ions [34].

Les ions subissent aussi des interactions inélastiques nucléaire avec les noyaux des atomes de milieu traversé avec une section efficace beaucoup plus faible, mais elle est très importante pour expliquer le phénomène de fragmentation des ions lourds dans la cible.

En effet, la section efficace de collision inélastique avec les atomes est de l'ordre de 10^7barn [35] alors que la section efficace d'interaction nucléaire d'un ion ^{12}C de 380 Mev /u dans l'eau est de 1,4 barn [36].

Les produits de la fragmentation dépend de leur type d'interaction noyau-projectile noyau-cible, donc il y a 3 types d'interaction noyau-noyau défini par le paramètre d'impact (c'est-à-dire de la distance minimum entre le noyau projectile et le noyau cible) : les collisions distantes, périphériques et centrales [37].

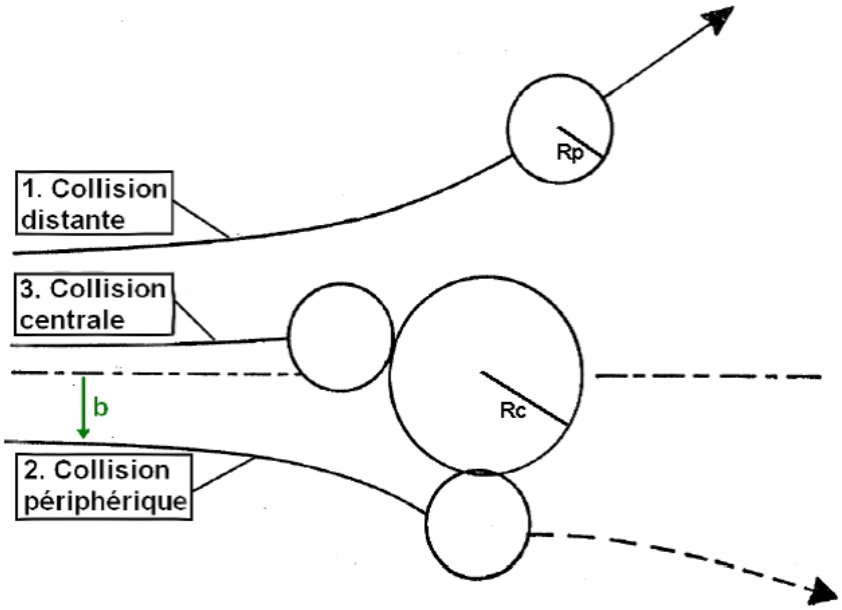


Figure (II.10) : schéma représentant les trois types d'interaction noyau-noyau. Si b est grand devant R_c+R_p, il s'agira d'une collision distante. Si b est de l'ordre de R_c+R_p, on aura affaire à une collision périphérique. Lorsque b tend vers 0, la collision est dite centrale [35].

Si le paramètre d'impact b est supérieur à la distance (R_p+R_c) (collisions distantes) la réaction est largement dominée par l'interaction coulombienne entre les deux noyaux, il s'agit de la diffusion élastique ou l'excitation nucléaire coulombienne [38].

Si b est proche ou inférieur à (R_p+R_c) il y a une réaction périphérique (partielle), une partie de chaque noyau interagit vraiment avec l'autre et émis des fragments légers et pour un faible paramètre d'impact (collision centrale) les deux noyaux se brisent complètement en produisant des fragments légers et des nucléons.

La figure (II.11) représente le modèle abrasion-ablation qui est capable décrivant les collisions périphériques à haute énergie.

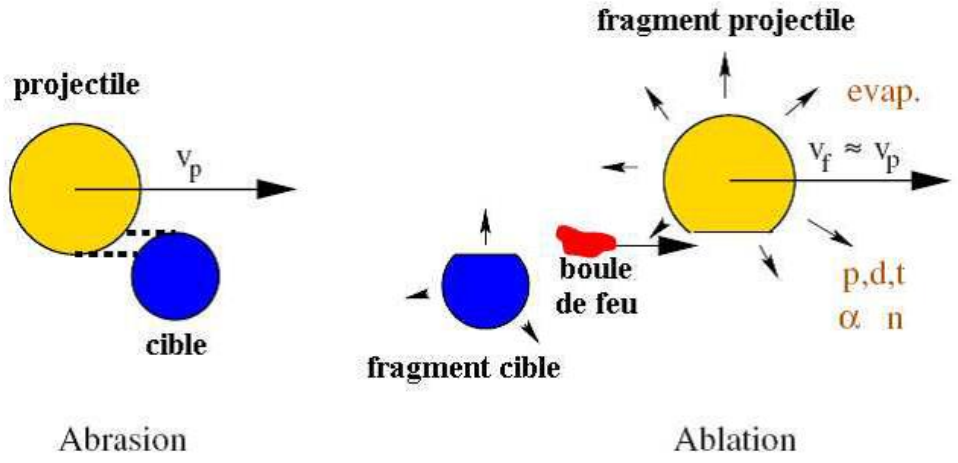


Figure (II.11) : Illustration d'une réaction de fragmentation dans le modèle d'abrasion-ablation dans le cas de collisions périphériques à haute énergie [39].

Dans la partie abrasion : forment la « boule de feu » après arracher les nucléons appartenant aux deux parties des noyaux qui sont en regard l'une de l'autre. Dans la partie ablation : le fragment-projectile et le fragment-cible se désexcitent par évaporation de nucléons de fragments légères (deuton, alpha) et de photon gamma.

La fragmentation nucléaire conduit à deux choses importants :

- Diminution du nombre d'ions primaire
- Production des fragments légers

I.2.8.1 Diminution du nombre d'ion primaire

Les réactions qui ont lieu tout le long du parcours, diminuent le nombre d'ions primaire du faisceau. Cette diminution influe principalement sur la forme du pic de Bragg et leur localisation. Et donc mesurée la pénétration de ce faisceau dans la cible.

En effet, plus l'énergie du faisceau est grande pour un ion donné dans un matériau donné, plus la position du pic de Bragg est éloignée de l'entrée de ce matériau. Ainsi, la consommation des ions incidents est d'autant plus grande et cela a pour effet de diminuer le dépôt d'énergie autour du pic de Bragg [40].

I.2.8.2productions des fragments légers

Après la fragmentation nucléaire, nombreux des noyaux légers sont produits.

Si les fragments produits possèdent de même charge des ions du faisceau mais de masse plus faible due à la perte d'un ou plusieurs neutrons (^{11}C ou ^{10}C dans le cas de ^{12}C), le parcours de cet isotope sera moins grand et il s'arrêtera un peu avant le pic de Bragg de faisceaux si la vitesse est très proche de celle d'ion primaire.

Dans le cas de produit des fragments avec un numéro atomique inférieur à d'ions incidents et une vitesse similaire à celle de projectile initial, alors leur parcours sera plus élevé que l'ion incident. Il responsable alors à la dose déposée après le pic de Bragg « queue de fragmentation ».

Ici, quelque fragment produit par ion de carbone [41] :

$$^{12}C \longrightarrow {}^{11}B + {}^{1}H$$

$$^{12}C \longrightarrow {}^{11}C + n$$

$$^{12}C \longrightarrow {}^{10}B + {}^{2}H$$

$$^{12}C \longrightarrow {}^{8}Be + {}^{4}He$$

$$^{12}C \longrightarrow {}^{6}Li + {}^{6}Li$$

$$^{12}C \longrightarrow {}^{4}He + {}^{8}Be$$

Pour un faisceau d'ions carbone, l'hydrogène et l'hélium sont les deux fragments les plus produits [39].

La réaction entre le parcours d'un fragment de charge Z_{frag} et de masse A_{frag} s'exprime en fonction du parcours du projectile par la relation [12]:

$$R_{frag} = R_{proj}\frac{Z_{proj}^2 A_{frag}}{Z_{frag}^2 A_{proj}} \qquad \text{(II.9)}$$

Le parcours d'une particule alpha ou d'un proton sera trois fois plus grand que celui d'un ion carbone, pour une même vitesse, la dose déposée après le pic de Bragg par les fragments légers peut être problématique si la tumeur est située en amont d'un organe à risque. Cette contribution augmente avec la masse du projectile.

Nous étudions les différents noyaux produits dans le cas d'ion carbone et leur parcours dans le chapitre suivant à l'aide d'une simulation monte Carlo.

II. Aspect biologique

II.1 Efficacité biologique relative

Le rapport 40 de l'ICRU (Internationale Commission on Radiation Units and measurements) a établi en 1986 la définition de l'EBR [42] comme le rapport de la dose du rayonnement de référence (D_{ref}) et de la dose (D_{test}) du rayonnement étudié [40]:

$$EBR = \frac{D_{ref}}{D_{test}} \qquad (II.10)$$

Les deux dose donnée le même effet biologique

L'ICRU recommande les rayonnements gamma du ^{60}Co comme rayonnement de référence, mais cette recommandation ne peut pas être toujours respectée et le choix doit être clairement signalé [43]. Donc, on peut déterminer l'EBR d'un rayonnement donné par rapport à n'importe quel autre type de rayonnement.

L'efficacité biologique relative ou EBR permet de comparer les effets biologiques de deux rayonnements ou deux modalités d'irradiation. Elle est utilisée pour prédire les effets biologiques.

La détermination de l'EBR est basée essentiellement sur le test de survie clonogénique. Ce test permet de calculer les fractions survivantes lignées cellulaires exposées à différents types de rayonnement [44].

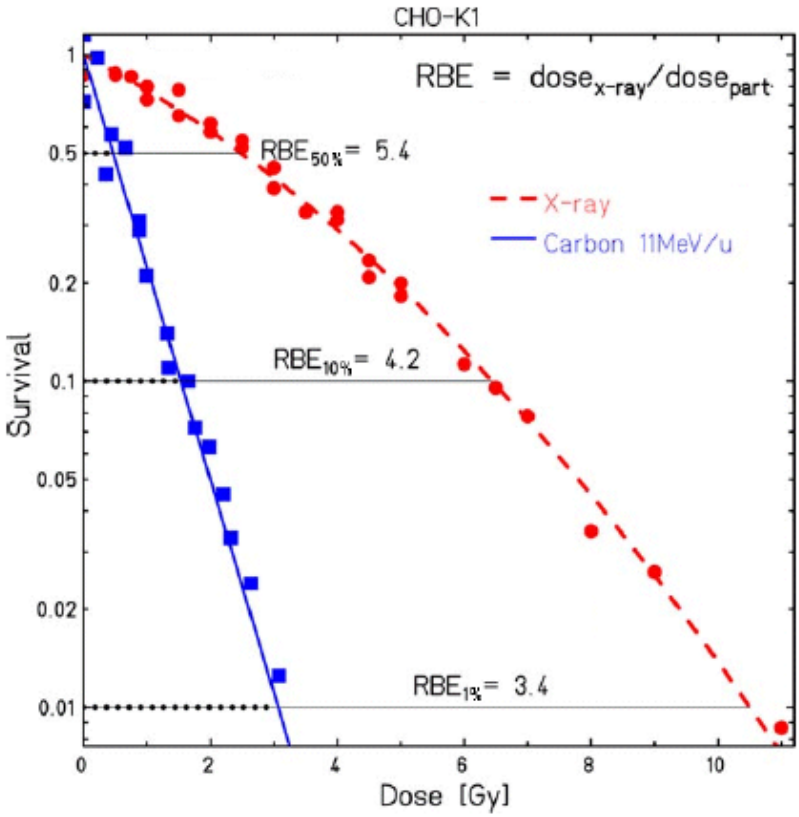


Figure (II.12): Schéma comparant le taux de survie de cellules d'ovaires de hamster à une irradiation par carbone près du pic de Bragg (courbe bleue) et à une irradiation par photons X (courbe rouge) [30].

L'EBR dépend de plusieurs facteurs : la dose absorbée, le système biologique étudie, les conditions d'irradiation (débit de dose et fragmentation), l'environnement (oxygénation) et la valeur du TEL (transfert d'énergie linéique) [45]. Elle dépond aussi de type de particule et de cellule ou tissu irradié.

L'efficacité biologique relative constitue un avantage notable des hadrons face aux photons de la radiothérapie conventionnelle. Pour une même dose physique, une fraction plus importante de cellules est tuée avec des ions qu'avec des photons ou électrons [46]. Donc les ions dont une EBR supérieur que les photons et les électrons. Par conséquence, le rayonnement ionisant dont l'EBR est le plus grand sera considéré comme le plus efficace dans le traitement de tumeurs.

II.1.1 La relation entre EBR et TEL

On rappelle que, TLE est représenté la distribution spatiale des ionisations et des excitations produites le long de la trajectoire de la particule. Plus EBR est importante, plus la densité d'ionisation est élevée et plus la probabilité de causer des dommages irréparables aux cellules

irradiées augmente. Comme montre la figure (II.13), l'efficacité biologique commence par augmenter avec le TEL jusqu'à un maximum atteint pour un TEL de 100 à 200 kev/μm et diminue ensuite.

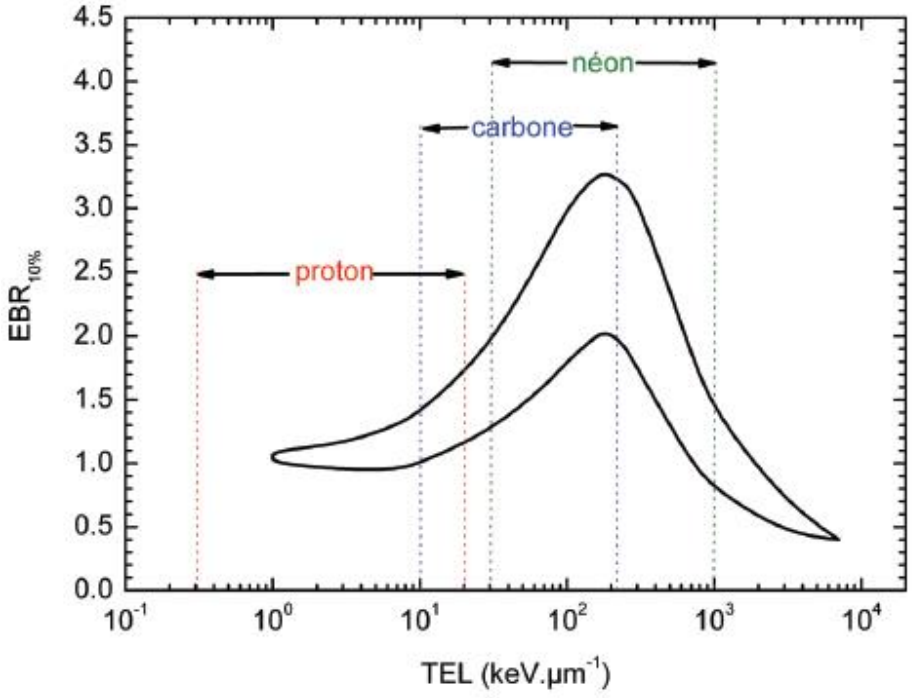


Figure (II.13) : Evolution de l'EBR$_{10\%}$ en fonction du TEL. Les zones encadrées par destraits pointilles correspondent aux débuts et fins de parcours des protons, des ions carboneet des ions néon. Le contour dessine comprend les différentes valeurs mesurées et leursincertitudes. Figure tirée de [31].

La figure (II.13) : montre également les valeurs de TEL accessibles pour les protons, des ions carbones et des ions néon entre le début et le dernier millimètre de leur parcours.

Il apparaît que, contrairement aux ions lourds les protons n'accèdent pas la zone maximale d'effet biologique et pour un faisceau de néon, le TEL augmente mais l'EBR n'augmente que sur la première partie du parcours. Il atteint son maximum bien avant le pic de Bragg.

Par contre les ions de carbone. Plus elle est pénétrant dans la cible, plus son énergie diminue, plus son TEL augmente et plus sont efficacité biologique augmente aussi. La conséquence, est que les dégâts biologiques crées par un ion carbone sont plus importante à la fin de son parcours qu'au début. Les cellules cancéreuses subiront des dégâts biologiques maximum en comparaison avec les cellules des tissus sains précédents la tumeur.

C'est la raison pour laquelle on lui préfère l'ion carbone qui, à son TEL le plus élevé au pic de Bragg possède de l'EBR maximal.

II.2 Notion de dose biologique

Définit par la relation suivante [12] :

$$D_{bio} = EBR \times D_{phys} \qquad (II.11)$$

Où D_{bio}est exprimé en « Gray»

La dose biologique dépend de l'efficacité biologique relative et la dose physique. Alors la différence d'EBR de l'ion incidente entre le début du parcours et jusqu'à au niveau du pic de Bragg donnée la déférence de dose biologique entre les tissus sains et la tumeur.

III. Pic de Bragg étalé

Le but de la hadronthérapie est d'irradié par des hadrons toute la zone tumorale avec une dose maximum et de manière homogène. Mais le problème est que le pic de Bragg qui correspond au dépôt d'énergie maximale au bout du parcours des ions incidents est très fin. Généralement de quelques millimètres. En effet, si on irradié avec une dose constante, alors le nombre de cellules tuées par unité de profondeur ne sera pas constante.la mort cellulaire est plus importante vers la fin du parcours qu'au début, elle est déterminée par l'EBR. Sitout le volume tumoral stérilisée de manière homogène, alors il faut que la délivrance de la dose physique ait été adaptée de façon à ce que la dose biologique soit constante sur toute la tumeur. Donc, afin de pouvoir irradier tout le volume tumorale en profondeur, il contient alors de superposer plusieurs pics de Bragg correspondant à des énergies différentes du faisceau.

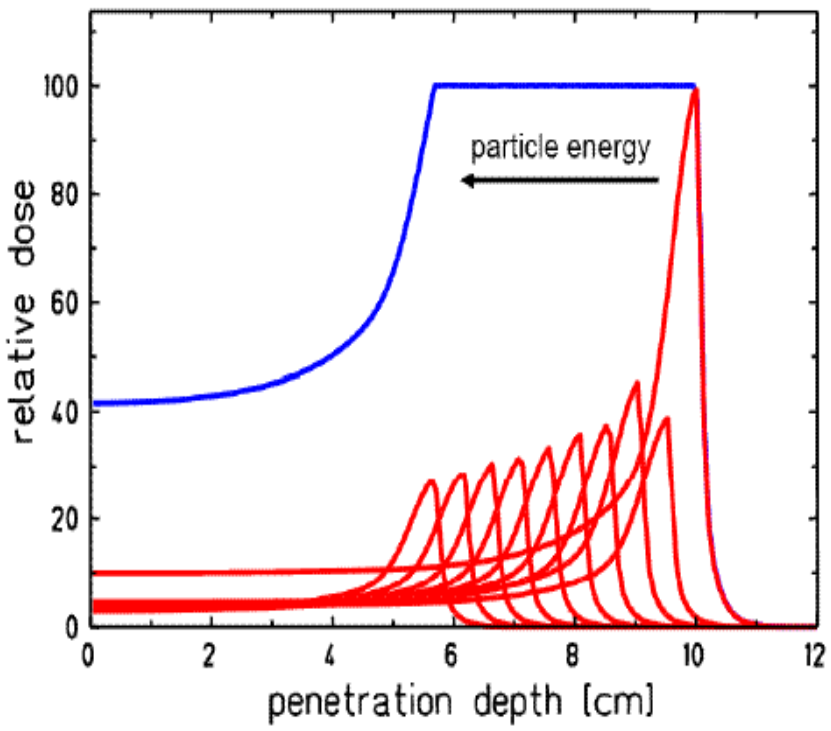


Figure (II.14) : Pic de Bragg étalé (SOBP). Cette figure de dépôt de dose résulte de la superposition de plusieurs pics de Bragg à différentes énergies (et donc différentes profondeurs) [47].

Cette figure de dépôt de dose est appelée « pic de Bragg étalé » (ou spread-out braggpeak-SOBP).

III.1 délivrance passive des ions

La technique repose sur l'utilisation combinée d'un diffuseur (qui élargit le faisceau initialement mince), d'un modulateur (dont l'épaisseur non uniforme permet d'obtenir un faisceau dont l'énergie est plus large), d'un dégradeur (qui diminue l'énergie des particules), de collimateurs (qui arrêtent les ions de trajectoire donnée) et finalement d'un compensateur (propre à chaque patient, il permet de conformer longitudinalement le faisceau à la tumeur).

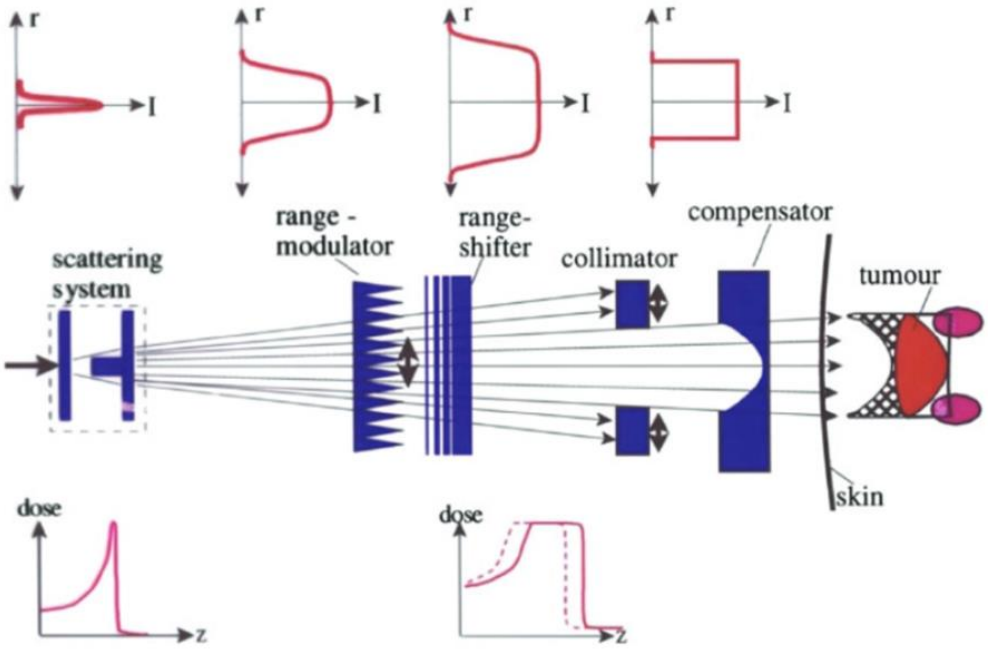


Figure (II.15) : Schéma d'un système d'irradiation entièrement passif [30]. Le faisceau est tout d'abord diffusé avant d'être mis en forme grâce à divers éléments placés sur la trajectoire du faisceau.

L'avantage de cette technique est la moins compliquée à implémenter. Les inconvénients sont nombreux :

- Pour chaque patient, il est nécessaire de construire un collimateur et un compensateur spécifique à la taille et la forme de la tumeur.
- Le SOBP possède une profondeur fixe, bien adaptée au milieu du volume tumorale, mais sensiblement trop grande pour les zones latérales de ce volume.
- Produit des fragments chargés et des neutrons secondaires qui permet de dégradent le profil de dose dans le patient à cause de l'interaction du faisceau avec les éléments de mise en forme du faisceau.

III.2 délivrance active des ions

Utilisé un dispositif accélérateur capable de changer rapidement l'énergie et la direction du faisceau au cours de l'irradiation. Repose sur l'utilisation combinée de déflecteurs magnétiques, qui permettent de modifier la trajectoire des ions, et de la commande de l'accélérateur (synchrotron) pour délivrer des ions dont l'énergie correspond à la profondeur à traiter avec un tel mode de délivrance, il est possible de traiter la zone tumorale tranche par tranche, chacune constitué d'un ensemble de spots d'irradiation.

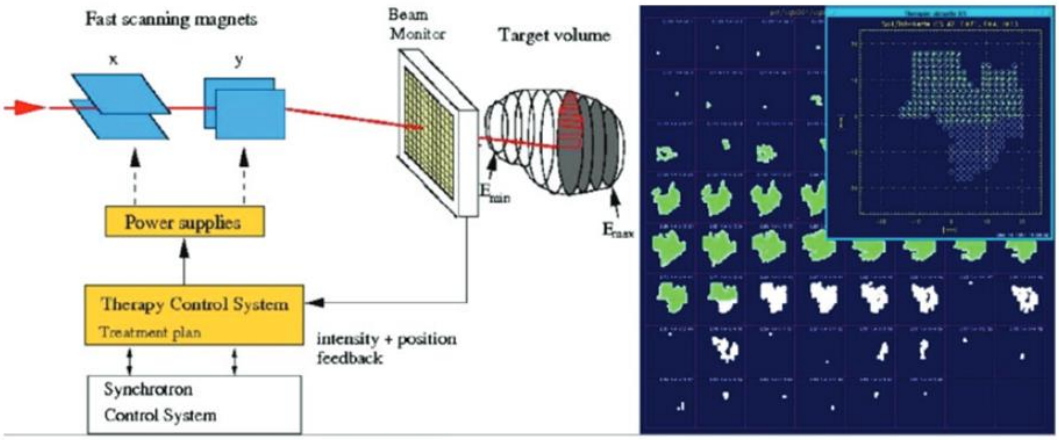


Figure (II.16) : Schéma d'un système d'irradiation entièrement actif (ici le raster scanning system du GSI) [30]. Le faisceau fin (pencil beam) balaie le volume tumoral latéralement et en profondeur. Chaque tranche est définie par une même énergie du faisceau. Ces tranches sont découpées en voxels remplis séquentiellement. L'encart bleu montre une tranche voxelisée dont la moitié supérieure a déjà été traitée (points verts).

Les avantages de ce système sont :

- N'importe quel volume quelle que soit sa forme peut être traitée.
- La dose peut varier, qui permet la variation de l'EBR dans le volume cible.
- La quantité de matière dans le faisceau avant le patient est minimale, ce qui permet de réduire la quantité de fragments secondaires et de neutrons produit juste avant le patient.

IV. Contrôle d'irradiation et imagerie

Au cours du traitement, il faut contrôler la dose délivrée au patient et aussi sa localisation. Le proton est l'une des particules les plus produits lors de la fragmentation d'un ion. Cette particule possède un parcours très grand, elle peut traverser et sortir du patient. La détection et la reconstruction de la trajectoire de ces protons permet d'avoir une image de la trajectoire de faisceau.

La mesure de leur énergie peut donner des informations sur la densité électronique des tissus traversés et ainsi fournir une imagerie 3D du patient [48].

D'autres techniques de contrôle d'irradiation :

- La détection des γ émis promptement lors du passage du faisceau au travers de la matière peut également permettre de contrôler le dépôt de dose et la position du pic de Bragg en profondeur [32].

- Une autre technique consiste à profiter l'émetteurs β^+ lors de la fragmentation de noyaux. Les deux γ émis dos à dos lors de la décroissance de ces noyaux radioactifs peuvent alors être détectés et utilisés pour faire de l'imagerie TEP (Tomographie par Emission de positron).

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons rappelé les différentes particules qui sont utilisées en hadronthérapie et certains de leurs avantages et inconvénients. Nous avons également abordé certains concepts liés à l'interaction des ions avec la matière, ainsi que le concept d'efficacité biologique relative (EBR) et de dose biologique. Et enfin, nous avons présenté les modes de délivrance du traitement, ainsi que le contrôle d'irradiation et imagerie.

CHAPITRE III

SIMULATION MONTÉ CARLO ET CODE PHITS

Introduction

La résolution de nombreux problèmes scientifiques nécessite de calculer des sommes, des intégrales, ou en encore de résoudre des équations ou des problèmes d'optimisation. Les techniques de calcul analytiques sont très vite dépassées par la complexité des modèles. Il est donc nécessairement d'utiliser des méthodes d'approximation comme les méthodes de simulation Monte Carlo [49].

I. La simulation Monte Carlo

Les méthodes de Monte-Carlo sont des méthodes statistiques basées sur le tirage de nombres pseudo-aléatoires suivant des lois de probabilité ou de fonctions de densité de probabilité qui décrivent des processus naturels, biologiques ou bien physiques. Les méthodes de Monte-Carlo ont été initialisées par JohnVon Neumann et StanislawUlam [50].

Généralement les méthodes de Monte-Carlo sont utilisées pour résoudre des problèmes mathématiques et physiques complexes qui ne peuvent pas être résolus par des méthodes analytiques telles que la résolution de l'équation de Boltzmann. Elles sont appliquées dans plusieurs domaines par exemple en physique, chimie, biologie, statistiques, etc. Son champ d'application s'étend à la physique médicale du fait de la nature stochastique des processus physiques tels que le transport des particules et les interactions rayonnements-matière. Les lois de probabilité régissant ces différents processus sont bien connues : par exemple, les interactions des particules dans la matière sont décrites par des sections efficaces d'interaction représentant la probabilité que la particule interagisse dans le milieu. Maintenant, il y a des essais pour remédier au temps de calcul nécessaire à la réalisation de simulations de type Monte-Carlo.

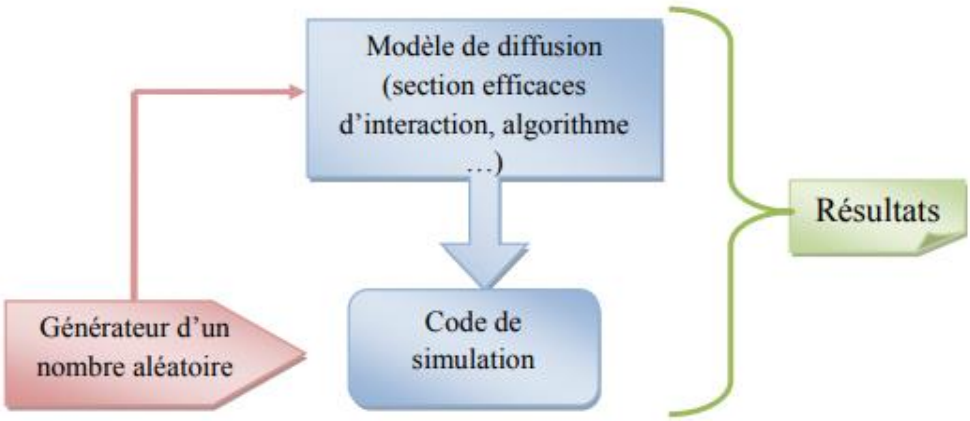
En cadre de la physique médicale, les domaines d'application des simulations de Monte-Carlo sont nombreux : la médecine nucléaire, l'hadronthérapie, la curiethérapie, la radiothérapie, la dosimétrie, la radioprotection [49] [51] [52].

II. Principe de la méthode Monte-Carlo

La simulation de l'histoire d'une particule besoin d'un modèle de diffusion qui est composé principalement d'un ensemble de sections efficace qui nous permet de déterminer le parcours entre deux interaction et l'énergie perdue au cours de l'interaction.

Le principe de la simulation se résume à la section d'une variable (position, énergie, type d'interaction) à partir de sa distribution de probabilité. L'histoire d'une particule est considérée comme une séquence aléatoire d'interactions reproduites par l'échantillonnage des sections efficaces employées, au cours desquelles la particule change sa direction et perd une fraction de son énergie.

A cause de grand nombre de phénomènes physiques intervenant, l'application de la méthode Monte Carlo nécessite de déposer d'une grande population de nombres aléatoire pour simuler l'histoire de chaque particule depuis sa création jusqu'à sa disparition dans le milieu. Les nombres compris entre 0 et 1 proviennent généralement de suite mathématique intégrées dans des algorithmes appelés « Générateur de nombre aléatoire ». Ce mode d'obtention fait que l'on nommé ces nombres « pseudo aléatoire » [51] [53].



La figure (III.1) : Schéma de principe des méthodes de Monte-Carlo.

III. Les incertitudes

En générale, une mesure présente des imperfections qui entrainent une erreur dans le résultat de la mesure. Dans le cas d'un calcul de grandeur physique par la méthode MC, deux sources d'incertitudes sont considérées [54] [55] :

III.1 Systématiques (type B)

Sont difficiles à évaluer. Elles peuvent avoir pour origine le degré de précision des modelés physiques et des sections efficaces utilisent dans le code et les erreurs de programmation.

III.2 Statistique (type A)

Ces incertitudes associées aux calculs de type MC, sont évaluée selon des méthodes classiques. Si Q est la quantité d'intérêt déterminée à partir d'une simulation MC avec N histoires, la valeur moyenne de Q est donnée par :

$$\overline{Q} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} q_i \quad \text{(III.1)}$$

Avec q_i est la valeur calculée à la $i - ème$ histoire.

L'incertitude statistique associée $\sigma_{\bar{Q}}$, correspondant à l'écart-type sur la moyenne, est déterminée à partir de la relation suivante :

$$\sigma_{\overline{Q}} = \sqrt{\frac{var(q)}{N}} = \sqrt{\frac{1}{N}\left(\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} q_i^2 - (\overline{Q})^2\right)} \qquad (III.2)$$

Avec $var\ (q)$ est la variance.

IV. Notion d'efficacité

Pour comparer l'efficacité de deux méthodes différentes de Monte - Carlo, on regarde à la fois les variances des deux estimateurs et les temps de calcul correspondants. L'efficacité de l'estimateur ϵ est définie par [49] [56] :

$$\epsilon = \frac{1}{\sigma^2 T} \qquad (III.3)$$

Avec σ^2 la variance de l'estimation T et représente le temps de calcul.

- On dira que l'estimateur le plus efficace sera celui qui donnera le produit $(\boldsymbol{\sigma^2.T})$le plus petit, c'est-à-dire celui qui atteindra le plus rapidement une précision désirée pour un temps de simulation donné.

V. Les codes de simulation Monte Carlo

De nombreux codes de simulation de Monte-Carlo ont été développés pour les besoins de la physique médicale, en médecine nucléaire ou en dosimétrie interne. Parmi de ces codes nous rappelons :

MCNP (**M**onte-**C**arlo **N**eutron **P**hoton) : a été développé par le laboratoire National de Los Alamos. Ce code suit les particules neutres (photons et neutrons), les électrons (positifs et

négatifs). Certaines particules lourdes chargées ont été introduites plus tard dans sa version MCNPX [57].

GEANT4 (**GE**ometry**AN**d**T**racking) : a été développé au CERN utilisant la programmation (C++). Ce code appliqué dans la physique des hautes énergies aux applications médicales, l'astrophysique ou la physique des accélérateurs. Dans le domaine médical, GEANT4 a été utilisé pour des applications en radiothérapie, médecine nucléaire et dans le domaine de l'hadronthérapie [58] [59].

SHIELD-HIT (**H**eavy **I**on **T**ransport) : À l'origine, le code SHIELD permettait de simuler les interactions noyau-noyau dans un domaine d'énergie de1 MeV/u à 1 TeV/u [60]. Puis il est développé à une nouvelle version (SHIELD-HIT) en raison du besoin croissant d'outils de simulation dans le domaine de l'hadronthérapie.

FLUKA (**FLU**ktuierende**KA**skade) : a été développé par le Centre Européen sur la Recherche Nucléaire (CERN) et l'InstitutoNazionale di FisicaNucleare (INFN) en language FORTRAN pour simuler le transport de particules dans la matière [61]. Apres il a évolué pour devenir l'un des codes les plus utilisés en hadronthérapie [62].

PENELOPE (PENetration and Energy Loss of Positrons and Electrons), développé à l'université de Barcelone [63].

EGS (Electron Gamma Shower, développé au National Research Council of Canada [64].

PENELOPE et EGS décrivent l'interaction des particules avec la matière et ont été développés pour l'hadronthérapie et le domaine de physique des hautes énergies.

VI. Simulation du transport des particules par méthode Monte Carlo

Le suivi des particules dans la matière par la méthode de Monte Carlo consiste alors à générer un grand nombre de particules primaires par la source de manière séquentielle ou elles sont émises une à la suite de l'autre. Chacune de ces particules primaires (ou secondaires) est caractérisée par une position, une direction, un libre parcours moyen et une énergie. L'histoire d'une particule commence à sa naissance et continue jusqu'à sa mort, et traitée d'une manière probabiliste avec des Algorithmes qui calculent et donnent sa position, son énergie après interaction, son parcours entre deux interactions, le type d'interaction, l'énergie transférée, l'angle de déviation et les particules secondaires créées. Ces paramètres sont obtenus par un tirage aléatoire.

La particule est considérée morte si son énergie descend au-dessous d'un seuil établi, si elle est captée par un noyau ou se trouve perdu en dehors de la zone d'intérêt. La figure (III.2) représente l'organigramme de l'histoire d'une particule par la méthode Monte Carlo [65].

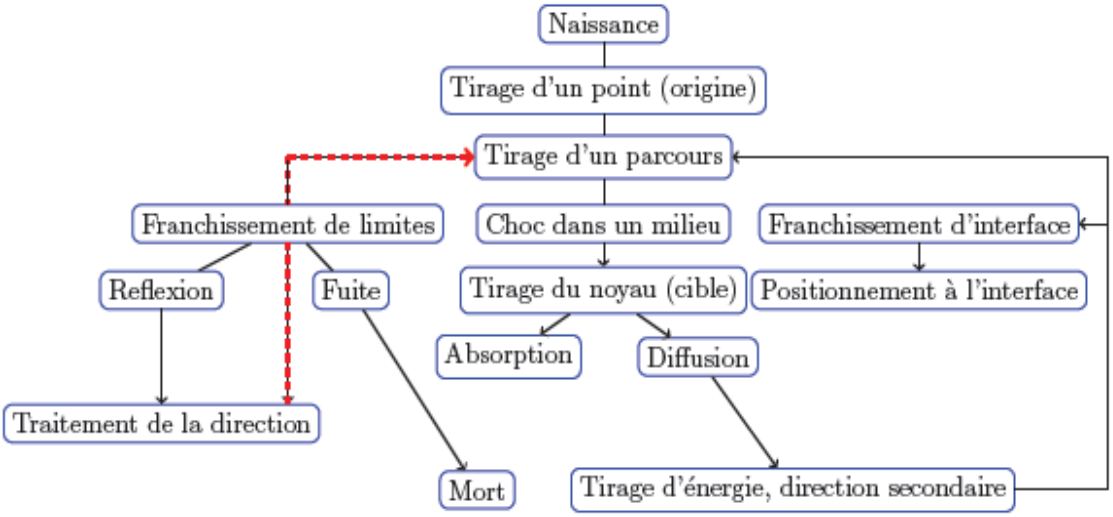


Figure (III.2) : Organigramme de l'histoire d'une particule par la méthode Monte Carlo [66].

VII. Simulation monte Carlo par le code PHITS

VII.1 Définition et principe

PHITS est un code de simulation de transport de particules Monte Carlo développé par un développeur Japonais qui permet de simuler le transport de la plupart des particules telles que les neutrons, les protons, les ions lourds, les photons, et les électrons… avec des niveaux d'énergie allant jusqu'à 1 TeV (par nucléon pour ion). Dans la géométrie des objets en trois dimensions (3D). En utilisant divers modèles de réaction nucléaire et bibliothèques de données. PHITS peut être exécuté sur Windows, Mac et Linux plates-formes.

Ce code est utilisé dans divers domaines de recherche tels que la radioprotection, la physique médicale, la technologie nucléaire et la recherche sur les rayons cosmiques. Ce logiciel a pour principal avantage d'être un logiciel multiplateforme et peut être installé par tous les types de systèmes d'exploitation.

Par conséquence, le système de code de transport de particules et d'ions lourds de Monte Carlo (PHITS) à usage général est en cours de développement grâce à une collaboration de plusieurs instituts au Japon et en Europe. Il est écrit en langage FORTRAN, et dérivée du code NMTC/JAM en combinaison avec HETCCYRIC. [67] [68]

Le fichier d'entrée est un texte au format libre, L'utilisateur n'a pas à écrire de programme FORTRAN, cela facilité le démarrage.

VIII. Structure du code PHITS

VIII.1 Le fichier d'entrée PHITS (input)

Le fichier (input) est la base d'exécution de code PHITS. Pour objectif de définir les variables et les formules nécessaire à la simulation, se repose sur les quatre critères suivants :

- Les caractéristiques des particules sources : type, énergie, position et direction.
- La géométrie d'espace virtuel.
- Les caractéristiques de matériau.
- Le type d'observables physiques à étudier.

Le fichier input se compose d'un certain nombre de sections tel que [Title], [Parameters], [Source], [Material], [Surface], [Cell] et on termine par les tallies. Chaque section commence par un [Nom de la section].

VIII.2 L'architecture du code PHITS

Le fichier d'entrée prend la forme suivante :

```
[Title]
...
[Parameters]
para1 = number | file.name
para2 = number | file.name
...
[Source]
...
[Material]
Mat[n] element ratio
...
[Surface]
Surface number transform number surface symbol surface definition
...
[Cell]
Cell number material number material density cell definition cell parameter
...
Tallies
...
[End]
```

La description de ces éléments :

[Title] : les titres des calculs peuvent être défini dans la section [Title], n'importe quel nombre de lignes de titre est autorisé.

[Parameters] : L'ordre des paramètres peut être modifié comme chaque paramètre a une valeur par défaut. Plusieurs commandes sont utilisées dans cette section, comme exemple :

- Icntl=N. cette commande spécifie le mode de calcul et la géométrie.
- En utilisant les commandes « maxcas » et « maxbatch », on peut obtenir des résultats avec meilleurs statistiques en augmentant le nombre d'histoires.

[Source] : les informations sur la production des particules peuvent être définies dans cette section.

- Le type de source est spécifié par le numéro **S-type=N** basé sur sa géométrie. Chaque nombre indique une géométrie.
- L'énergie de la source peut être donnée par **e0** pour mono-énergétique ou **e-type** pour poly-énergétique.
- Le type de particules sources définie par la commande **proj=projectile**
- La direction de particules source.

La géométrie: Trois sections sont introduites pour définir la géométrie de calcul :

La section [Material] : Est définie par le nombre de matériaux, les éléments (ou nucléides) et leurs ratios de composition.

La section [surface] : cette section est définie par le nombre de surface et la description de la surface. Plusieurs surfaces y compris des plans, des surfaces de sphère, des surfaces cylindriques, etc.

La section [cell] : les cellules peuvent être définies en termes de surfaces décrites dans la section [surface]. Une cellule doit être définie comme un espace fermé, et un espace virtuel pour le calcul du transport de particules peut être généré par une combinaison des cellules définies.
Seuls C et $ peuvent être utilisés comme marques de commentaire dans cette section, en particulier, # ne peut pas être utilisé comme marque de commentaire car ce caractère est utilisé pour la définition de la cellule. Afin de définir une cellule, il faut citer :

- Le numéro de la cellule**.**
- Le numéro de matériau qui remplit la cellule (le même nombre déclaré dans la section [Material]).
- La densité de matériau (un signe (+) si elle est identifiée par la densité atomique (10^{24}atomes/cm^3) ou un signe (-) en cas de densité massique (g/cm^3). Ce nombre est absent si la cellule est vide.
- Définition de la cellule par les numéros de surface déclarés dans la section [surface].

Les tallies

Deux types de « tallies » sont implémentés dans PHITS, l'un pour visualiser la géométrie PHITS et l'autre pour le calcul des quantités physiques. On mentionne quelque tallies :

[T-track] : ce tally peut être utilisé pour obtenir la fluence d'unités (1/cm^2/source) dans n'importe quelle région spécifiée.

[T-déposit] : ce tally estime la déposition d'énergie dans certaines régions.

[T-Cross] : ce tally peut être utilisé pour obtenir le courant ou le flux (en fait, la fluence) sur toute surface spécifiée.

[T-LET] : ce tally peut être utilisé pour obtenir des informations sur la distance parcourue et la dose en fonction du LET (dE/dX) d'un matériel.

[T-Volume] : Ce tally est fonction de calcul automatique pour obtenir les volumes de chaque cellule.

[T-3Dshow] : ce tally produit une sortie de géométrie graphique par vue en 3 dimensions. Peut-être généré sans calcul du transport en utilisant l'option icntl = 11 dans la section [Parameters].

[T-Gshow], [T-Rshow] : visualisation bidimensionnelle de la géométrie.

IX. Les modèles physiques dans le code PHITS

Le code PHITS fonctionne à partir d'un fichier de configuration, dans lequel sont listés tous les paramètres de la simulation ainsi que les observables recherchées.

IX.1 Pour les ions carbones

Modèles de voie d'entrée : PHITS propose plusieurs modèles de voie d'entrée, mais seulement deux étaient adaptés pour un ion 12C (10 MeV/n – 100GeV/n). Il s'agit du Modèle JQMD et de sa nouvelle version JQMD-2.0, cette nouvelle version fonctionne sur le même principe que la première.

Modèles de voie de sortie : trois modèles de désexcitation statistique sont disponibles dans PHITS. Le modèle par défaut est le modèle d'évaporation généralisée GEM. Le deuxième modèle a été créé par la collaboration à l'origine de code PHITS, ce modèle est appelé SDM (statisticaldecay model). C'est un modèle d'évaporation ne permettant que la création de fragments légers jusqu'aux α. Le dernier modèle est référence comme DRES dans le manuel de PHITS [67] [69].

IX.2 Pour les neutrons

L'énergie	**3 Gev – 200 GeV**	**20 MeV – 3 GeV**	**10^{-5}ev – 20 MeV**
Les modèles	intra-nuclearcascade **(JAM) +** Evaporation **(GEM)**	intra-nuclearcascade**(INCL 4.6) +** Evaporation **(GEM)**	Data Library **(JENDL-4.0)**

Tableau (III.1) : Les différents modèles utilisés dans le code PHITS pour les neutrons [67].

IX.3 Pour les protons

L'énergie	**3 GeV – 200 GeV**	**1 MeV – 3 GeV**	**1 Kev – 1MeV**
Les modèles	intra-nuclearcascade **(JAM) +** Evaporation **(GEM)**	intra-nuclearcascade**(INCL 4.6) +** Evaporation **(GEM)**	Ionization **SPAR or ATIMA**

Tableau (III.2) : Les différents modèles utilisés dans le code PHITS pour les protons [67].

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons parlé de la simulation Monte Carlo et des différents codes importants qui la composent. Nous avons également expliqué le code PHITS, ses composants et les différents domaines dans lesquels il est utilisé. L'objectif principal des simulations a consisté à reproduire et interpréter les données expérimentales.

Dans le chapitre suivant, on va présenter les résultats de simulation que nous avons effectuée. Une discussion de ces résultats sera donnée.

CHAPITRE IV
RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Introduction

Les simulations Monte-Carlo représentent aujourd'hui une alternative et un outil performant pour modéliser la réponse en dose, calculer les corrections nécessaires aux applications dosimétriques ou bien encore déterminer des grandeurs physiques difficilement accessibles par la mesure. D'où l'intérêt d'utiliser cette méthode dans la planification de traitement du cancer par rayonnement et particulièrement en hadronthérapie.

Dans ce travail, nous avons caractérisée l'interaction d'un faisceau d'ions de carbone ^{12}C dans un fantôme d'eau avec le code PHITS dans le but d'évaluer des grandeurs physiques tel que la fluence particulaire, la dose … etc.

En première étape, on a effectué une validation du code PHITS en comparent les résultats expérimentaux avec ceux calculer par le code de la distribution de dose en profondeur dans un fantôme de polystyrène. Par la suite, on a caractérisé l'interaction d'un faisceau d'ions de carbone dans un fantôme d'eau en déterminant les fluences particulaires et les doses en profondeurs des ions primaire et des particules secondaires produisent par fragmentation.

I. le fichier « input »

Comme tout code de simulation Monte Carlo, le code PHITS nécessite la préparation d'un fichier « input » dans lequel on décrit tous les paramètres de la simulation :

- Un fantôme de géométrie simple cylindrique de rayon 20 cm, limité par deux plans à l'axe Z (0 et 50 cm) et qui est situé à l'intérieur d'une sphère centré de rayon 500 cm.
- Une source d'ions de carbone ^{12}C caractérisée par une énergie initiale variable. Elle possède la forme d'un disque de rayon (r = 1 cm) et une direction suivante Z.
- Les matériaux utilisés : le polystyrène (C_2H_4), de masse volumique ($\rho = 0.97\ g/cm^3$). Pour la validation expérimentale du code, et l'eau (H_2O) de masse volumique ($\rho = 1\ g/cm^3$) pour la caractérisation.

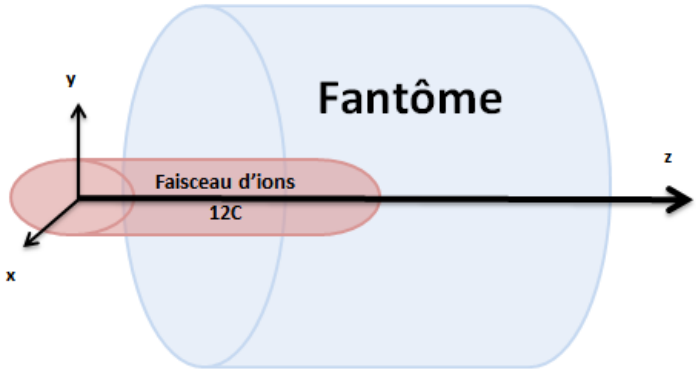


Figure (IV.1) : La géométrie de simulation en 3 dimensions.

II. Résultats et interprétations

II.1 Comparaison de la courbe de Bragg des ions ^{12}C expérimentale et simulée par PHITS

Pour valider la simulation des distributions en profondeur de la dose (courbes de Bragg) des ions ^{12}C par le code PHITS, nous avons comparé les résultats expérimentaux des données de la courbe de Bragg réalisés au « NASA Space Radiation Laboratory, NSRL (U.S. Department of Energy, NSRL, 2021) » [70] et ceux de la simulation par PHITS pour un faisceau de 200.2 MeV/u et 292.2MeV/u d'ion de ^{12}C dans un fantôme de Polyéthylène haute densité (PEHD, ρ = 0,97 g/cm3). La figure (IV.2) représente la comparaison de la distribution de la dose en profondeur expérimentale et simulée par PHITS. Elle est bien claire que PHITS reproduit efficacement la courbe de Bragg expérimentales des ions de carbone.

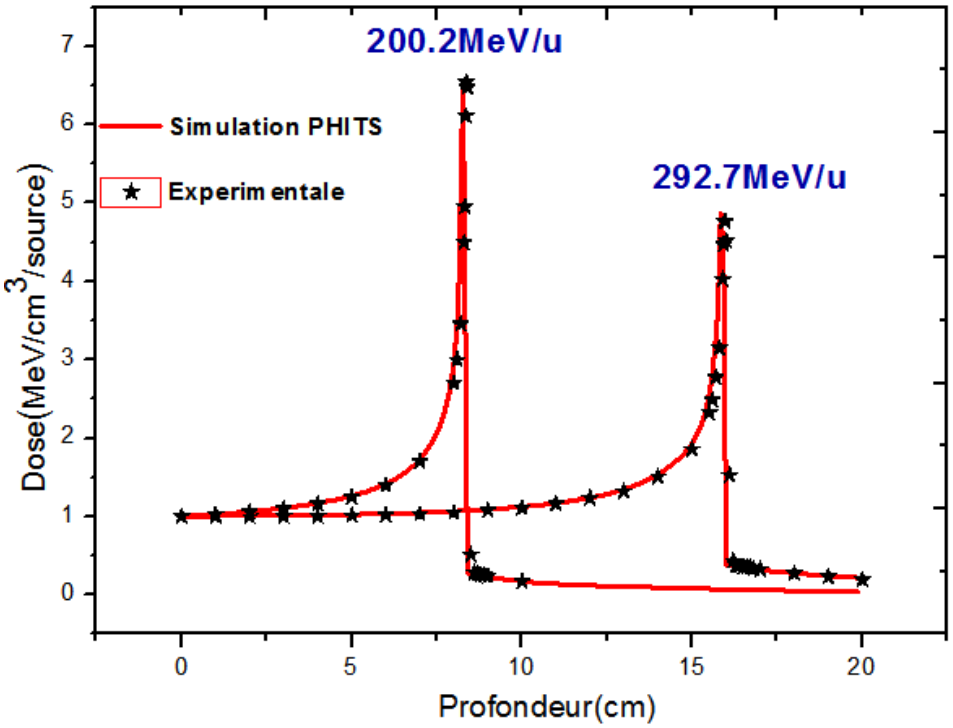


Figure (IV.2) : Comparaison de la mesure et la simulation par PHITS du profil de dose dans le polystyrène des ions de carbone d'énergie 292,7 MeV/u et d'énergie 200.2 MeV/u.

II.2 Distribution de dose en profondeur (DDP) dans l'eau

On a simulée la distribution de dose en profondeur (DDP) dans un fantôme d'eau d'un faisceau d'ions de carbone en variant l'énergie initiale du faisceau (100, 200, 300 et 400 MeV/u). La figure (IV.3) représente les résultats de la simulation. On remarque :

- Le parcours des ions de carbone augmente avec l'augmentation de l'énergie initiale.
- La hauteur du pic de Bragg démuni avec l'augmentation de l'énergie initiale.
- La largueur à mi-hauteur latérale FWHM augmente avec l'augmentation de l'énergie initiale.
- Le rapport dose pic sur dose entré est de l'ordre de 6 à 8.

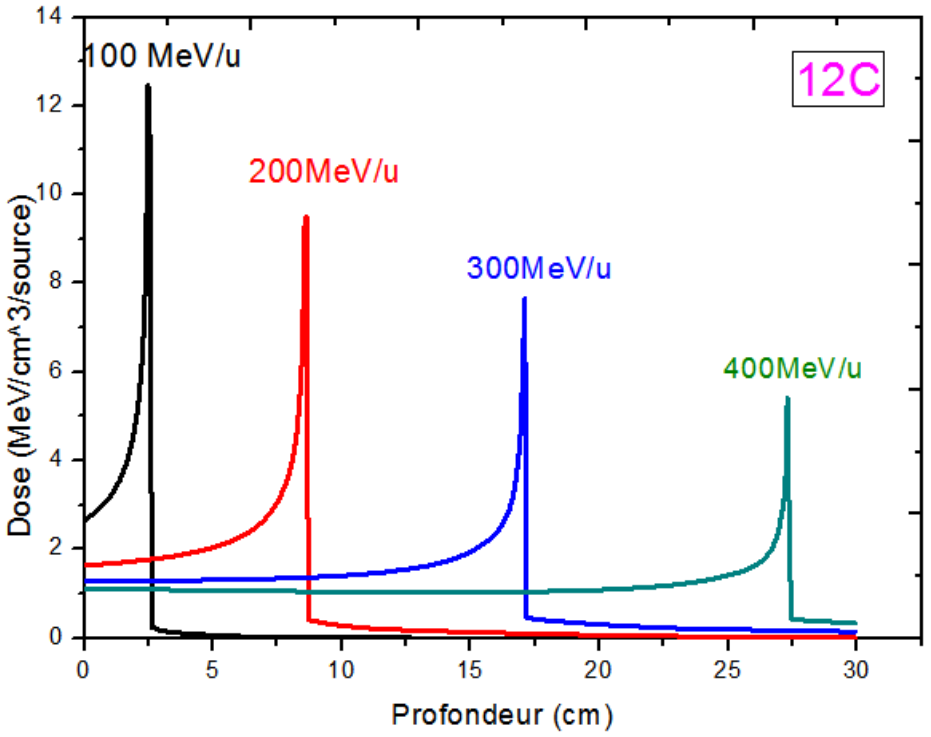


Figure (IV.3) : Profil de dépôt de dose de quatre faisceaux d'ions carbone d'énergies différentes (100, 200, 300 et 400 MeV/u) dans l'eau.

Energie MeV/u	**100**	**200**	**300**	**400**
$R = \frac{D_{Pic}}{D_{Entré}}$	**6.01**	**7.89**	**7.95**	**4.75**
FWHM (cm)	**0.31**	**0.93**	**1.25**	**1.56**
Parcours (cm)	**2.6**	**8.7**	**17.15**	**27.45**

Tableau (IV.1) : Le rapport de dose R, la largeur à mi-hauteur (FWHM) et le parcours en déférentes énergies des ions carbone dans l'eau.

II.3 Fragmentations

II.3.1 Distribution de dose des particules secondaires

Lors de l'interaction des ions de carbone dans le fantôme d'eau ils subissent des réactions nucléaires de fragmentations donc la production des particules secondaires qui ont des effets sur la dose déposée. Nous avons simulé avec le code PHITS le flux et la dose en profondeur (z) des ions de carbone primaire, des particules secondaires produits.

Les résultats de la simulation représentée dans les figures :(IV.4), (IV.5). On remarque que le flux des ions de carbone s'atténue jusque à la position de pic de Bragg où il s'annule. Le flux des particules secondaires est plus intense que celui des ions de carbone et qui persiste même après le pic de Bragg (figure IV.4).

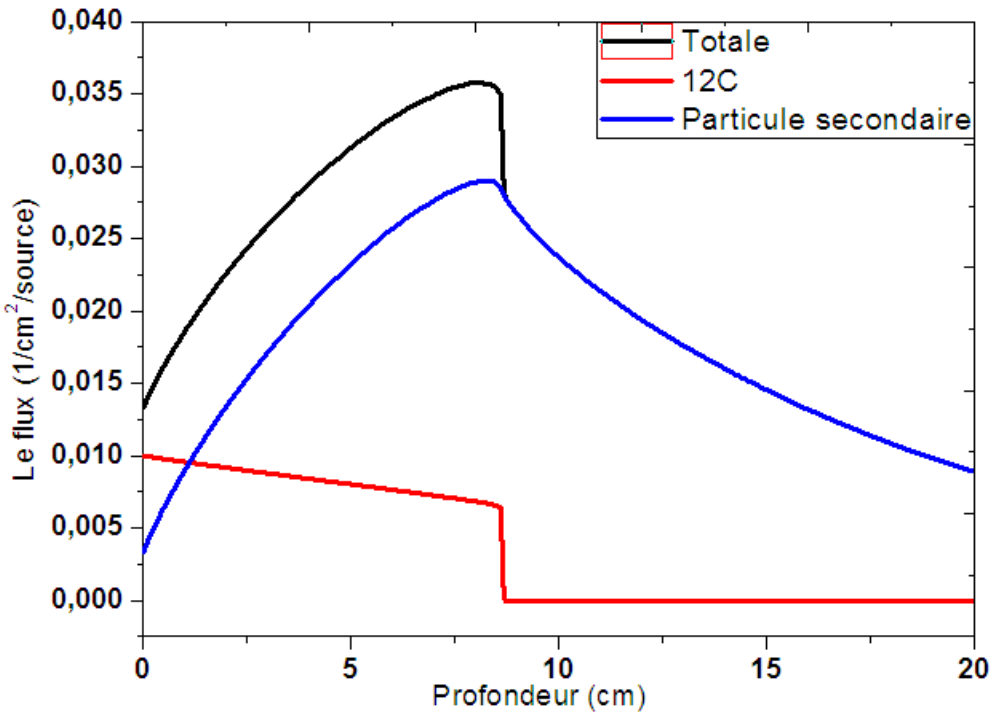


Figure (IV.4) : Le flux total, des ions carbone d'énergie 200 MeV/u et des particules secondaires produites en fonction de la profondeur dans l'eau.

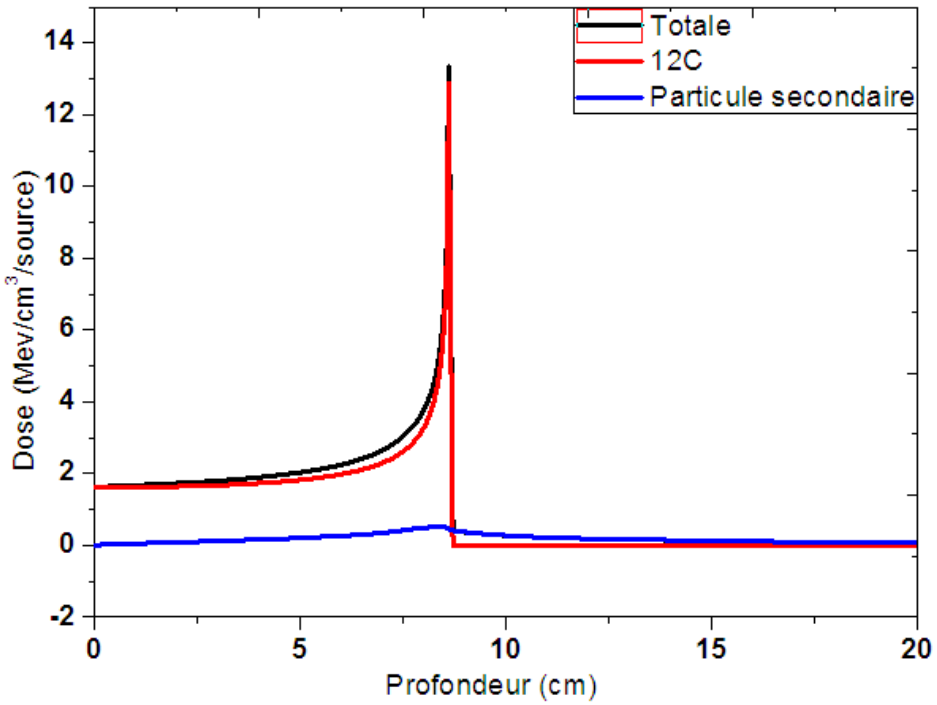


Figure (IV.5) : Profil de dépôt de dose totale (courbe noir), d'ions carbone (courbe rouge) d'énergie 200 MeV/u et des particules secondaire (courbe Bleu) dans l'eau.

La figure (IV.5) : illustre la distribution de dose des ions ^{12}C et des particules secondaires crées. On remarque que la dose déposée avant le pic de Bragg est dû essentiellement aux ions primaires de carbone, la dose due aux particules secondaires est très faible. Après le pic de Bragg la dose déposée est due seulement aux particules secondaires (0.087% pour les ions de carbone et 99.94% pour les particules secondaires).

La dose déposée dans le pic de Bragg par les ions carbone est plus dominante que la dose déposée par les particules secondaires (88,98% de la dose totale pour les carbone et 11,01% pour les particules secondaires).

Dans le but de bien illustrer la distribution spatiale du flux et de la dose des ions de carbone dans un fantôme d'eau nous avons effectué une simulation en 2D. Les Figure (IV.6), (IV.7), (IV.8) représentes les résultats de la simulation :

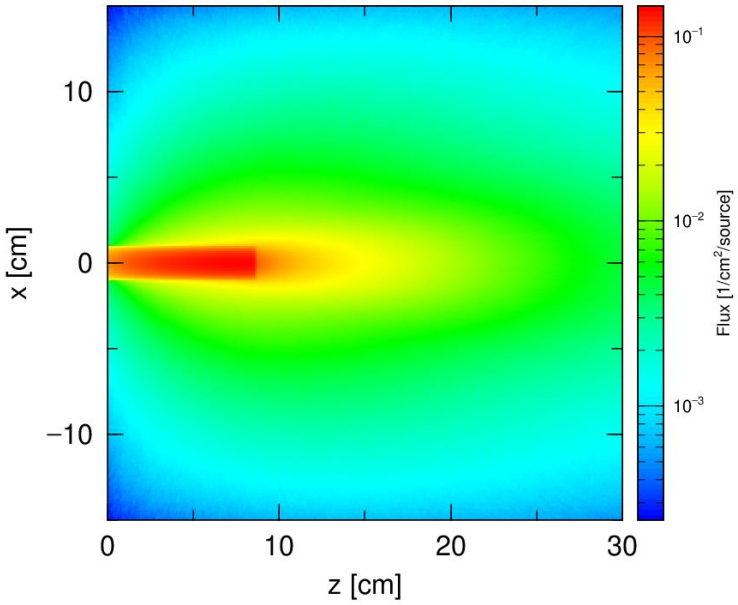


Figure (IV.6) : Le flux total des particules en profondeur d'une irradiation carbone à 200 MeV/u dans un volume d'eau.

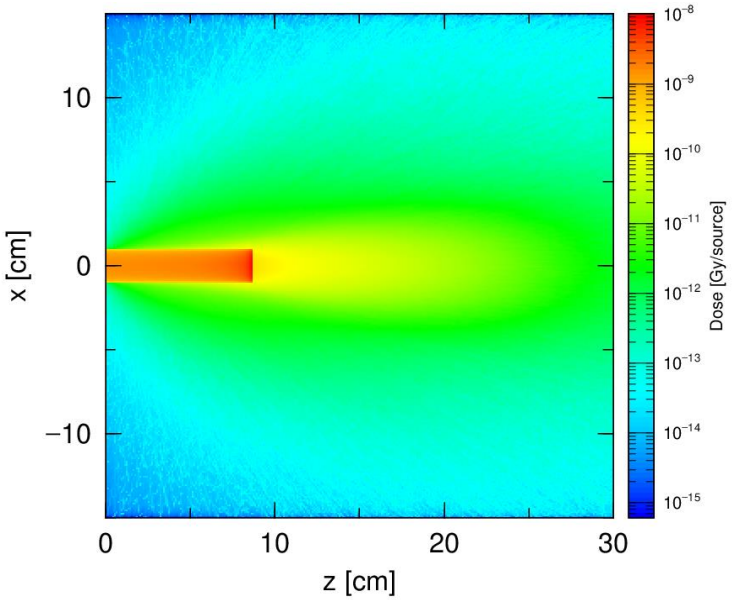


Figure (IV.7) : La dose en profondeur (x, z) d'une irradiation carbone à 200 MeV/u dans un volume d'eau.

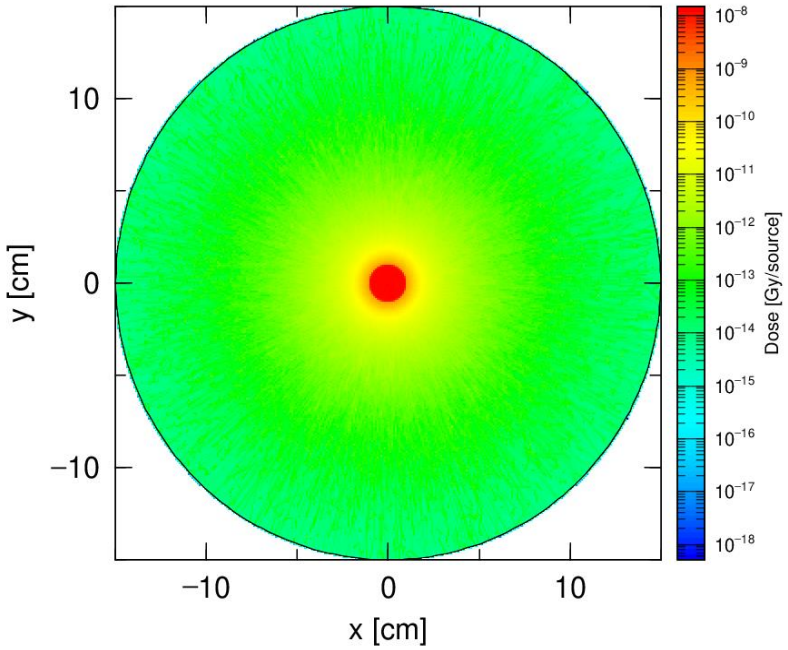


Figure (IV.8) : La dose latérale (x, y) au niveau du pic de Bragg d'une irradiation carbone à 200MeV/u dans un volume d'eau.

II.3.2 Effets des énergies initiale :

Pour étudiés l'effet des énergies initiales des ions de carbone nous avons effectué une simulation de l'interaction des ions de carbone en différentes énergies (100, 200 et 300) dans un fantôme d'eau.

Les résultats de calcule des flux et de la dose en profondeur sont représentés dans les figures (IV.9), (IV.10) :

On remarque que, lorsque l'énergie initiale des ions de carbone augmente l'intensité des particules secondaires augmentent (figure IV. 9).

Lorsque l'énergie initiale des ions carbone augmente la contribution de la dose des particules secondaires augmente alors que le pourcentage de la dose après le pic de Bragg est diminué (tableau IV.2).

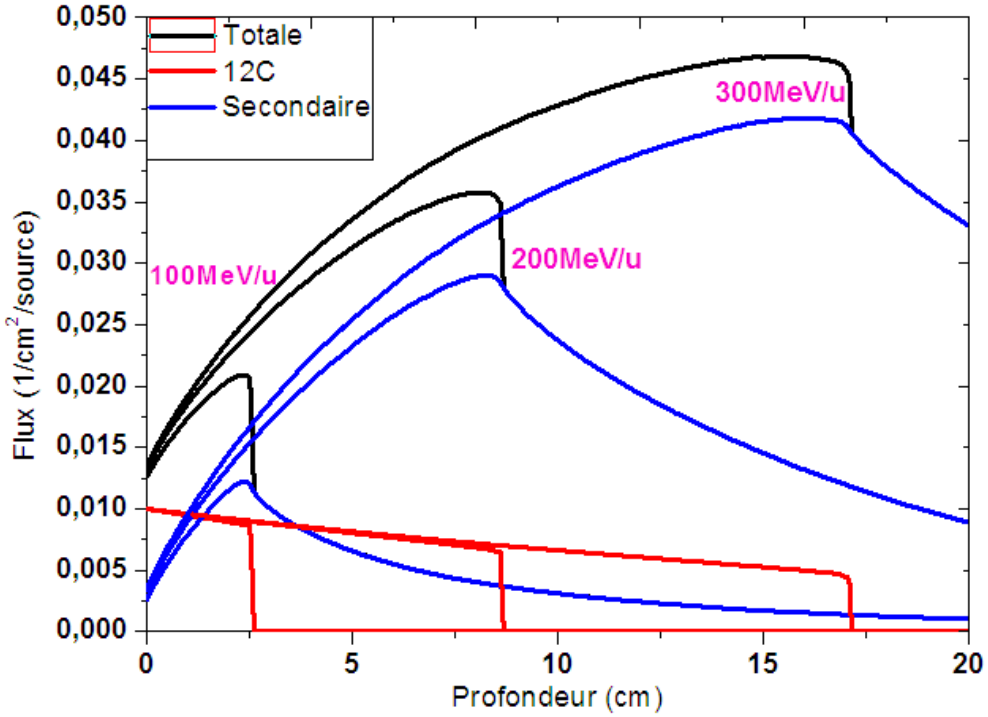


Figure (IV.9) : Le flux totale, des ions carbone de différentes énergies (100, 200 et 300 MeV/u) et des particules secondaires en fonction de la profondeur d'eau.

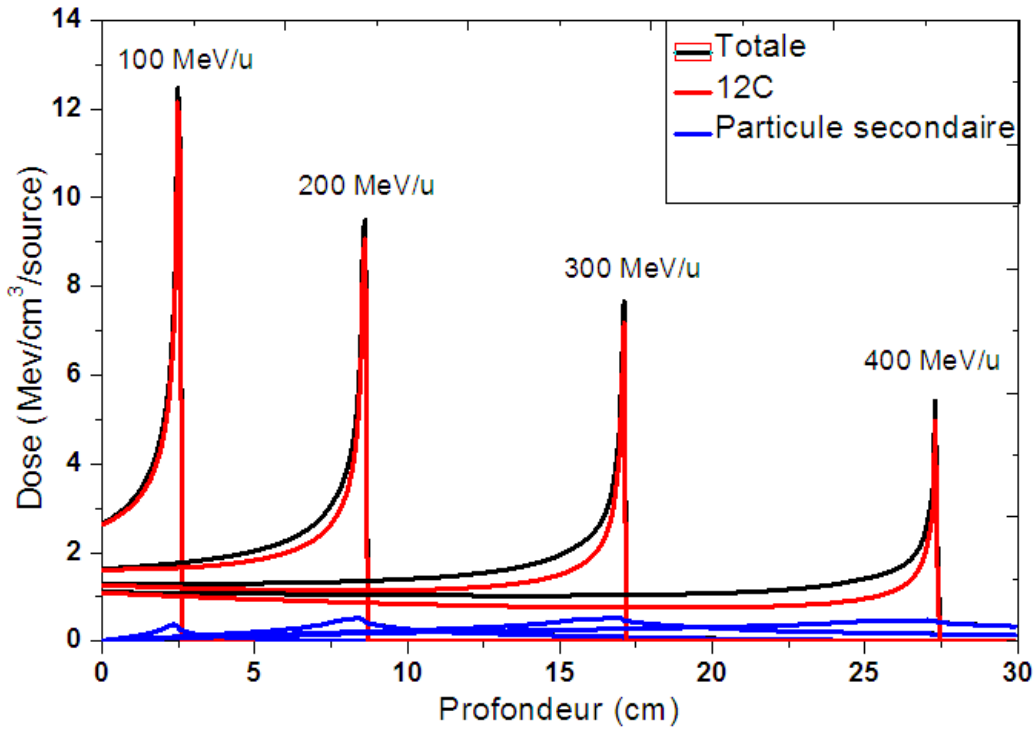


Figure (IV.10) : Profil de dépôt de dose de quatre faisceaux d'ion carbone d'énergie différente (100, 200, 300 et 400 MeV/u) et les particules secondaires dans l'eau.

Energie MeV/u	100	200	300	400
La Dose déposée par ^{12}C (%)	92.71%	83.53%	76.08%	76.15%
La Dose déposée par les particules secondaires (%)	7.28%	16.46%	23.91%	23.84%
La Dose déposée dans La zone queue(%)	0.0068%	0.0061%	0.0046%	0.0027%

Tableau (IV.2) : Le dépôt de dose des ions carbone et des particules secondaires et la dose déposée dans la zone queue pour différente énergies initiale.

II.4 Les types de particules secondaires

La fragmentions des ions de carbone le long de leur parcours, dans un fantôme d'eau, produit des ions légers de Z inférieur à 6 (B, Be, Li, He, H) avec des sections efficaces déférentes. Le code PHITS permet de calculer la contribution de chaque isotope dans cette interaction.

Nous avons procédé à la simulation de la contribution de toutes les particules secondaires au flux et à la dose totale pendant l'interaction d'un faisceau de carbone d'énergie 200 MeV/u dans un fantôme d'eau.

Les figures (IV.11) et (IV.12) montrent la variation des flux et les dose en profondeur des différents fragments produits par les ions de carbone d'énergie 200MeV/u dans un fantôme d'eau. Les réactions nucléaires qui ont lieu tout le long du parcours diminuent le nombre d'ions primaires du faisceau. Ces effets sont de plus en plus importants au fur et à mesure que le faisceau pénètre dans le fantôme et enfin les ions de carbone s'attenu totalement au niveau du pic de Bragg.

L'existence des fragments légers après le pic de Bragg est due au faite que les fragments chargés produits ont un numéro atomique inférieur à 6, alors leur parcours sera plus long. Ils produiront alors une "queue" de dépôt de dose au-delà du pic de Bragg. On remarque que l'hydrogène et l'hélium sont les deux fragments les plus produits. Comme ils ont un numéro atomique faible, leur parcours dans la matière sera le plus long (car le parcours varie en $1/Z^2$). Ils seront donc responsables de toute la partie distale de cette "queue de dose". Les autres fragments produits, quant à eux, s'arrêtent rapidement après le pic de Bragg.

Des photons et des neutrons (particules non chargées) sont aussi produits, leur parcours est plus long que les autres particules mais leurs contribution à la dose est très faible.

L'existence de la queue de dose après le pic de Bragg peut poser un problème lorsque des organes très sensible près de la tumeur dans la direction latérale.

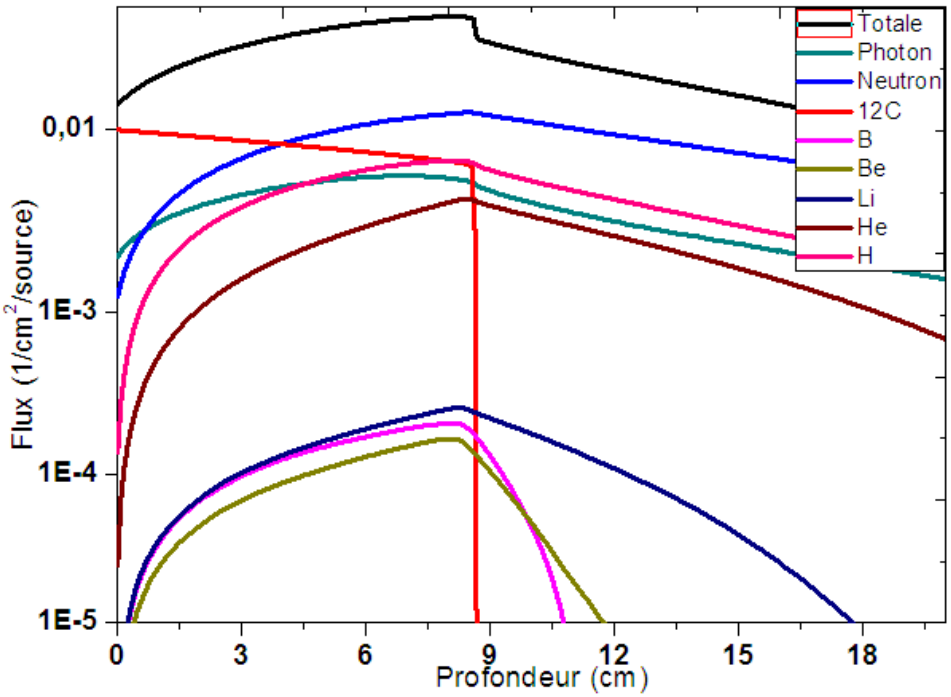


Figure (IV.11) : Le flux en fonction de la profondeur d'eau de plusieurs fragments (B, Be, Li, He, H, neutron) et des photons crées par des ions de carbone d'énergie 200 MeV/u.

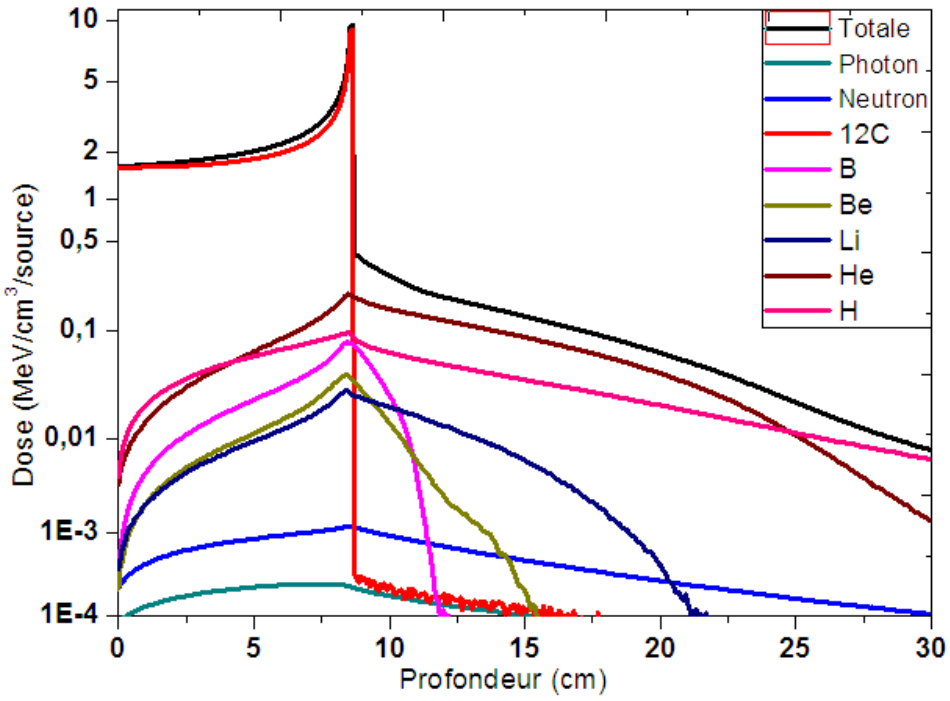


Figure (IV.12) : Distribution de dose des fragments légers (1< Z < 5) générés par les processus de fragmentation nucléaire le long du parcours des ions primaires (^{12}C de 200 MeV/u dans l'eau).

Différents fragments	Photons	Neutrons	B	Be	Li	He	H
La dose déposée (%)	0.015%	0.065%	1.33%	0.69%	0.84%	8.22%	4.70%
La dose (%) Totale desfragments	15.86%						

Tableau (IV.3) : Distribution de dose dans la profondeur (0 – 30 cm) dans l'eau de plusieurs fragments.

III. Comparaison entre thérapie par photons, protons et ions de carbone

L'hadronthérapie par ions carbone se distingue des autres modalités d'hadronthérapie par la conjonction de deux caractéristiques physique et biologique. La précision balistique permet une irradiation très précise du volume tumoral tout en épargnant les tissus sains avoisinants. Le transfert d'énergie linéaire élevé a pour conséquence une efficacité relative biologique élevée, potentiellement plus importante que celles des photons et des protons et qui est estimée de 1,5 à 3 fois supérieure selon les tissus et les systèmes de délivrance. La figure (IV.13) montre la différence de l'allure du profil de Bragg marqué par l'élargissement longitudinal plus élevée en ^{12}C qu'en proton. Pour une même dose déposée en amont de la tumeur l'effet biologique dans celle-ci est plus important avec les ions carbones qu'avec les protons.

Les traitements par ions de carbone parmi de réduire nettement le nombre de séances et la durée totale des traitements (traitement de 1 à 15 séances au lieu de 30 à 40)

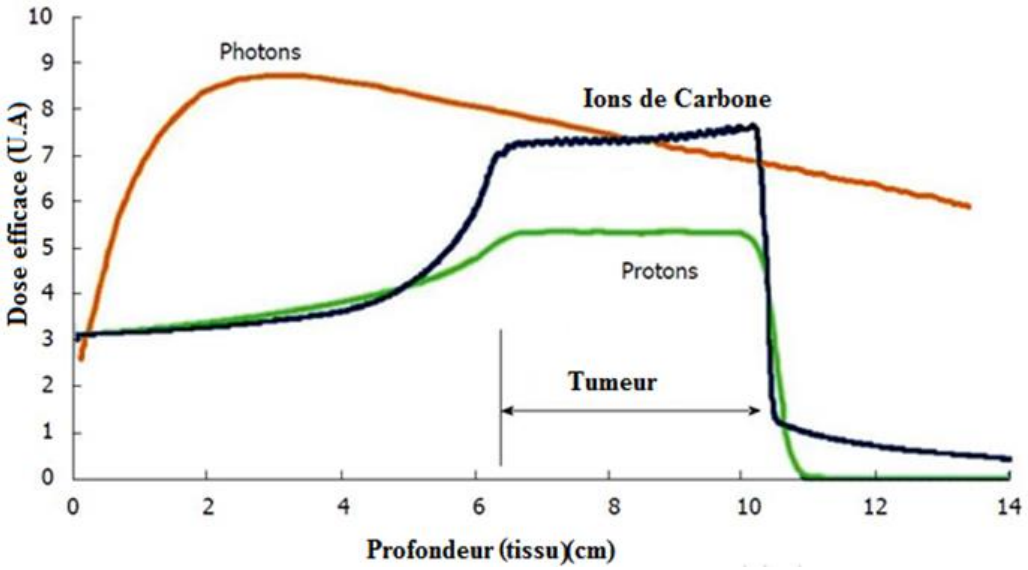


Figure (IV.13) : profil de dose en profondeur de photons, protons et ions de carbone (modelée) dans un tissu [71].

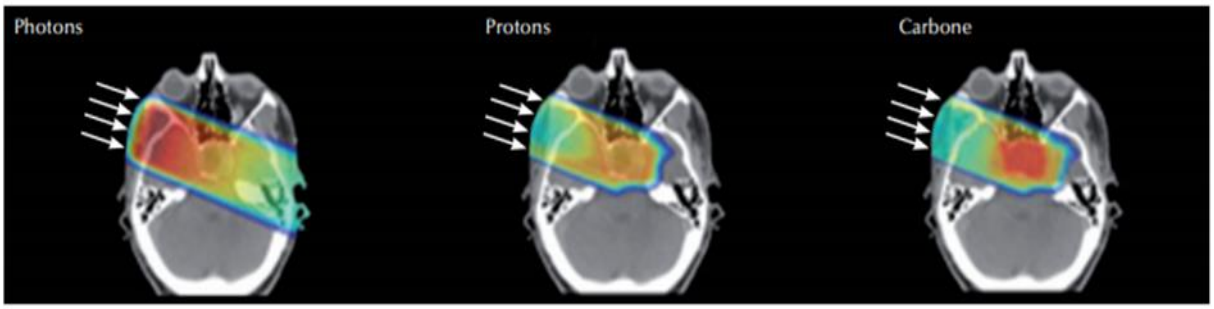


Figure (IV.14) : Simulation illustrative des profils de dépôts de dose (le rouge correspond aux doses les plus élevées) pour le traitement d'une tumeur cérébrale (au centre de chaque image, contour en orange) [72].

La figure (IV.14) montre une simulation de la distribution spatiale de la dose lors d'une irradiation d'une tumeur cérébrale par photons, protons et ions de carbone. Il est clair que l'irradiation par ions de carbone est plus optimisée, ce qui prouve l'intérêt de l'utilisation des ions de carbone en hadronthérapie.

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons caractérisée par simulation Monte Carlo (code PHITS) l'interaction des ions de carbone (^{12}C) dans un fantôme d'eau dans le but de leurs utilisations en hadronthérapie.

La validation de code PHITS pour le calcul des courbes de Bragg pour les ions de carbone a été réalisée nous avons comparé les résultats expérimentaux des données de la courbe de Bragg réalisés au « NASA Space Radiation Laboratory, NSRL (U.S. Department of Energy, NSRL) » avec ceux simulé par le code PHITS.

Nous avons étudié l'interaction des ions de carbone 12 dans un fantôme d'eau en déterminant le flux et la dose en profondeur des ions primaires et des particules secondaires. Nous avons remarqué la fluence des particules secondaires crée, qui sont responsable du dépôt de dose après le pic de Bragg.

Nous avons ainsi étudié l'effet de la variation de l'énergie initiale des ions de carbone.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

L'hadronthérapie est une approche thérapeutique récente qui présente un intérêt médical spécifique pour le traitement des cancers résistants à la radiothérapie conventionnelle par rayons X. A l'heure actuelle, il existe plusieurs centres d'hadronthérapie en activité dans le monde, et leur nombre tend à augmenter. Les ions présentent un avantage balistique par rapport aux photons qui leur conférant une meilleure efficacité pour le traitement de certaines tumeurs cancéreuses. Dans ce travail nous avons caractérisé par simulation Monte-Carlo (par code PHITS) l'interaction d'un faisceau d'ions de carbone (^{12}C) dans un fantôme d'eau.

La validation de code PHITS pour le calcul des courbes de Bragg pour les ions de carbone a été réalisée par la comparaison des résultats expérimentaux des données de la courbe de Bragg réalisés au « NASA Space Radiation Laboratory, NSRL (U.S. Department of Energy, NSRL) » avec ceux simulé par le code PHITS. Elle est bien claire que PHITS reproduit efficacement la courbe de Bragg expérimentales des ions de carbone.

Nous avons caractérisé l'interaction des ions de carbone (12) d'énergie 200 MeV/u dans un fantôme d'eau en déterminant le flux et la dose en profondeur des ions primaires et des particules secondaires. On a remarqué l'influence des phénomènes de fragmentations sur la dose totale déposée. Avant le pic de Bragg les particules secondaires contribue faiblement à la dose totale alors que après le pic de Bragg est due seulement aux particules secondaires. En effet les particules secondaires produites sont des ions légers de z inférieur à 6 qui possèdent des parcours plus long que les ions primaires de carbone (H, He) et donc ils déposent leurs énergies après le pic de Bragg. L'existence de la dose après le pic de Bragg, malgré faible, mais elle peut poser un problème lorsque des organes très sensible sont près de la tumeur dans la direction longitudinale.

En hadronthérapie on conforme la position de la tumeur au pic de Bragg qui est assurée par l'énergie initiale du faisceau des ions de carbone. On a simulé le flux et la dose en profondeur en augmentant l'énergie initiale de 100 à 400 MeV/u, les résultats

montre que le parcours des ions de carbone augmente avec l'augmentation de l'énergie initiale, la hauteur du pic de Bragg démuni et la largueur a mis hauteur latérale FWHM augmente.

En plus de ces caractéristiques physiques, les ions de carbone possèdent une efficacité biologique très élevée au niveau de pic de Bragg où le TEL est très élevée. Ces caractéristiques physiques et biologiques favoris les ions de carbone d'être utilisé pour traiter certaines tumeurs radio-résistantes.

Références bibliographiques

[1] J. S. Bedford et W. C. Dewey, « Historical and current highlights in radiation biology: has anything important been learned by irradiating cells? », Radiation Research, vol. 158, no. 3, p. 251–291, 2002.

[2] J. D. Watson et F. H. G. Crick, « Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid », Inspiring science: Jim Watson and the age of DNA, p. 74, 2003.

[3] J. D. Watson et F. H. C. Crick, « A structure for deoxyribose nucleic acid », Inspiring science: Jim Watson and the age of DNA, p. 70, 2003.

[4] A. Freneau « Étude comparative des effets moléculaires et cellulaires induits par des

rayonnements X de différentes énergies » Thèse doctorat, Université Paris-Saclay- le 27

Novembre 2018.

[5] Antoine Vallot, « quels sont les signaux détectés par le point de contrôle du faisceau lors de la méiose dans l'ovocyte de souris », thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie, Présentée et soutenue publiquement le 8 septembre 2017.

[6] Laure DAVID, étude de nouvelles fonctions de la protéine ChecKpoint kinase 1 (Chk1) au cours de la différenciation myéloïde normale et leucémique, thèse de doctorat de l'Université de TOULOUSE, présentée et soutenue le 11 octobre 2016.

[7] Mahdi Ghram, Staufen1 est un régulateur post-transcriptionnel du cycle cellulaire, Université de Montréal Aout 2018.

[8] NICOLAS TANG, evaluation, à partir de modélisations nanodosimétrique, de l'influence de la compaction de la chromatine sur les effets radio-induits précoces et extention aux effets Tardifs (reparation des dommages à l'ADN et mort cellulaire), these de doctorat, i'Université de Bordeaux, présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2019 .

[9] Caroline Prouillac, Synthèse et évaluation de nouveaux composés organiques et phosphorés contre les effets des rayonnements ionisants.Etude de leur mécanisme d'action in vitro. Soutenue le 16 octobre 2006.

[10] B. P. Yu,« Cellular defenses against damage from reactive oxygen species », Physiological Reviews, vol. 75, no. 1, p. 236, 1995.

[11] D. Averbeck, Radiobiologie : Radiothérapie et Radioprotection, Bases fondamentales, Hermann. 2008.

[12] Clovis Divay. « Etude de la fragmentation du ^{12}C pour la hadronthérapie ». Physique [physics]. Normandie Université, 2017. Thèse de doctorat, Université Coen Normandie, p. 21.

[13] M. Kramer, E. Scifoni, C. Walzlein, and M. Durante. Ion beams in radiotherapyfrom

tracks to treatment planning. In *Journal of Physics : Conference Series*, volume 373, page 012017. IOP Publishing, 2012.

[14] R. Lacave, J. Larsen, et J. Robert, Cancérologie fondamentale. John LibbeyEurotext (7 juillet 2005).

[15] R.R.Wilson. "Radiobiogical use of fast protons". Radiology, vol. 47 pp. 487-491 (1946).

[16] Melle Estelle BATIN, Influence de la composition chimique des tissus humains sur les dépôts de dose en hadronthérapie, thése de doctorat de l'Université de CAEN, soutenue le 23 Juin 2008.

[17] Radioprotection- Wikipédia, https://images.app.goo.gl/fHG1dS3AjrrgHzdU7

[18] ICRU. Fundamental quantities and units for ionizing radiation.Report 85, 2011.

[19] By: William R. Leo, [Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments: A How-to Approach]

[20] La protonthérapie laser Gilles Riboulet et Pierre Bey /Photoniques

[21] PSTAR. https ://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/intro.html,2017.

[22] U. Fano, « Penetration of protons, alpha particles, and mesons », Annual Review of Nuclear Science,vol. 13, no. 1, p. 1–66, 1963.

[23] Mauro TESTAthèse Physical measurements for ion range verification in charged particle therapypar

[24] D. Schardt, T. Elsässer, and D. Schulz-Ertner. Heavy-ion tumor therapy : physical

[25] U. Amaldi and G. Kraft. Radiotherapy with beams of carbon ions. Reports onprogressin physics, 68(8) :1861, 2005.

[26] J. F. Zeigler, "Srim-2003," Nucl. Instrum.Methods B., vol. 219, pp. 1027–1036, 2004.

[27] S. P. Ahlen, « Theoretical and experimental aspects of the energy loss of relativistic heavily ionizingparticles », Reviews of Modern Physics, vol. 52, no. 1, p. 121–173, 1980.

[28] B. Rossi, High-energy Particles, Prentice-Hall. New York: , 1952.

[29] Article, J. Otero, I.Felis, M.Ardid and Alicia Herrero, "Acoustic Localization of Bragg Peak Proton Beams forHadrontherapy Monitoring †", p. 15.

[30] D. Schardt, T. Elsasser, et D. Schulz-Ertner, « Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits », REVIEWS OF MODERN PHYSICS Rev Mod Phys, vol. 82, p. 383, 2010.

[31] V. L. Highland, « Some practical remarks on multiple scattering », Nuclear Instruments and Methods, vol. 129, no. 2, p. 497–499, 1975.

[32] Fabrice Le Foulher, « Simulations Monte Carlo et mesure de l'émission de gamma prompts appliquées au contrôle en ligne en hadronthérapie », thèse de doctorat, université Claude Bernard Lyon-I. UCBL, 2010. P.10 et 21 .

[33] Pierre Henriquet. « Etude de l'émission de particules chargées secondaires dans l'optique d'un moni- torage faisceau et de la dosimétrie en ligne en hadronthérapie ». Physique Médicale [physics.med-ph]. Thèse de doctorat, Université Claude Bernard - Lyon I, Soutenue le 6 Juillet 2011. p. 48.

[34] Abdallah LYOUSSI:Détection de rayonnements et instrumentation nucléaire.

[35] W. R. Leo, Techniques for nuclear and particle physics experiments: a how-to approach. Springer Verlag, 1994.

[36] Y. El-Masri et al., « Trends of total reaction cross sections for heavy ion collisions in the intermediate energy range », Physical Review C, vol. 35, no. 5, p. 1678–1691, 1987.

[37] R. Kaufmann et R. Wolfgang, « Nucleon transfer reactions in grazing collisions of heavy ions », Physical Review, vol. 121, no. 1, p. 192–205, 1961.

[38] K. Alder, A. Bohr, T. Huus, B. Mottelson, et A. Winther, « Study of nuclear structure by electromagnetic excitation with accelerated ions », Reviews of modern physics, vol. 28, no. 4, p. 432– 542, 1956.

[39] K. Gunzert-Marx, H. Iwase, D. Schardt, et R. S. Simon, « Secondary beam fragments produced by 200 MeV u- 1 12C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy », New Journal of Physics, vol. 10, p. 075003, 2008.

[40] Didier JULIANI,"étude de la fragmentation lors de la réaction 12C + 12C à 95Mev/n et 400Mev/n dans le cadre de la hadronthérapie », thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Strasbourg, Soutenue publiquement le 11 septembre 2013. p. 23.

[41] Guillaume Vogin, « Les ions légers: arme anti-cancéreuse innovante et danger pour les vols spatiaux habités », thèse de doctorat, Université HENRI POINCARE, NANCY 1 2010, le 18 juin 2010, p. 40.

[42] ICRU, The quality factor in radiation protection, ICRU Report 40, Bethesda, Maryland (E.U.), 1986.

[43] ICRU, Prescribing, Recording, and Reporting¨Proton-Beam Therapy (ICRU Report 78), Journal of the ICRU, Vol. 7, ICRU, 2007.

[44] Frédéric SOYSOUVANH, « Sénescence cellulaire radio-induite : applicationà l'irradiation pulmonaire en conditions stéréotaxiques », thèse de doctorat de Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique, Université Pierre et Marie Curie. 2019 p. 29.

[45] Valentin Calugaru. « Efficacité biologique relative (EBR) des faisceaux de protons utilisés en radiothérapie ». Ingénierie biomédicale. Thèse de doctorat, Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Submitted on 4 Jan 2013, P. 31-32.

[46] Christian Courtois. « Contrôle faisceau et dosimétrie en protonthérapie », Physique Nucléaire Théorique [nucl-th]. Thèse de doctorat, Université de Caen, submitted on 7 Nov 2011. p.13.

[47] « Site du centre de traitement et de recherche du GSI, Allemagne ». [Online]. Available: http://www.gsi.de.

[48] R.-W. Schulte, V. Bashkirov, C. Margio, T. Li, A.-J.Wroe, I. Evseev, D.-C.

Williams, and T. Satogata. Density resolution of proton computed tomography.

Medicalphysics, 32(4) :1035–1046, 2005.

[49] Gerardo RUBINO et Bruno TUFFIN Simulations et méthodes de Monte Carlo.

[50] Okten G. (1999) Contributions to the Theory of Monte Carlo and quasi Monte-Carlo Methods.Universal Publishers

[51] AHMED AZBOUCHE Etude par code Monte Carlo PENELOPE des faisceaux de rayons x produits par des generateurs de rayons x de basse energie utilises en radiothérapie**.**

[52] GATE PAR Ziad EL BITAR Optimisation et validation d'un algorithme de reconstruction 3D en Tomographie d'Émission Monophotonique à l'aide de la plateforme de simulation, Université Blaise Pascal

[53] FATIMA ZOHRA BELOUNIS, Modalisation Monte Carlo des sources scellées utilisées en curietherapieintracavitaire**[54]** Évaluation des données de mesure — Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure, JCGM 100:2008 GUM 1995 withminor corrections

[55] Bouchra Habib. Etude numérique et expérimentale d'un système de planification de traitement pour la radiothérapie intégrant un calcul Monte Carlo : applications aux hétérogénéités et petits faisceaux.Médecine nucléaire. Université Paris Sud, 2009. Français.

[56] C.O. Thiam. Dosimétrie en radiothérapie et curiethérapie par simulation Monte-Carlo GATE surgrille informatique. Physique des Hautes Energies - Expérience [hep-ex]. Université Blaise Pascal -Clermont-Ferrand II, 2007.

[57] M. Vilches, **S. Garcia-Pareja, R. Guerrero, M. Anguiano, A.M. Lallena,**

Monte Carlo simulation of the electron transport through thin slabs: A comparative study of PENELOPE, GEANT3, GEANT4, EGSnrc and MCNPX.

[58] I. Pshenichnov, I. Mishustin, et W. Greiner, « Neutrons from fragmentation of light nuclei in tissue-like media: a study with the GEANT4 toolkit », Physics in Medicine and Biology, vol. 50, p. 5493, 2005.

[59] I. Pshenichnov, A. Larionov, I. Mishustin, et W. Greiner, « PET monitoring of cancer therapy with 3He and 12C beams: a study with the GEANT4 toolkit », Physics in Medicine and Biology, vol. 52, p. 7295, 2007.

[60] A. V. Dmentyev et N. M. Sobolevsky, « SHIELD–Universal Monte Carlo Hadron Transport Code Scope and Application », in Proc. of 3rd Workshop on Simulating Accelerator Radiation Environments, May,1997, p. 7–9.

[61] F. Sommerer, K. Parodi, A. Ferrari, K. Poljanc, W. Enghardt, et H. Aiginger, « Investigating the accuracy of the FLUKA code for transport of therapeutic ion beams in matter », Physics in Medicine and Biology, vol. 51, p. 4385, 2006.

[62] K. Parodi, A. Ferrari, F. Sommerer, et H. Paganetti, « Clinical CT-based calculations of dose and positron emitter distributions in proton therapy using the FLUKA Monte Carlo code », Physics in medicine and biology, vol. 52, p. 3369, 2007.

[63] F. Salvat, J. M. Fernández-Varea, et J. Sempau, « PENELOPE, a code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport », in Proceedings of a Workshop/Training Course, OECD/NEA, 2001, vol. 5.

[64] W. R. Nelson, H. Hirayama, et D. W. O. Rogers, « The EGS4 code system », SLAC-265, Stanford Linear Accelerator Center (Dec. 1985).

[65] OULD MOHAMED Mounir Sidi Mohamed “ Etude des interactions des particules énergétiques avec la matière par la méthode Monte Carlo” thèse de doctorat d’université Oran 2017/2018. P, 51

[66] DZIRI Samir. « Etudes expérimentales et simulations Monte Carlo en spectrométrie gamma : Correction des eets de cascade et de matrice pour des mesures environnementales. 2013. Thèse de doctorat. Université de Strasbourg. Page55.

[67] TatsuhikoSato et all, of nuclear science and technology. “ Particle and Heavy Ion Transport code System,PHITS, version 2.52 ». Vol. 50, No. 9, 913–923. P, 913-914

[68] Article in Pogress in Nuclear Science and Technology .Februry2011.“RecentDevelopments of the PHITS code. P, 1

[69] Clovis Divay. « Etude de la fragmentation du ^{12}C pour la hadronthérapie ». Physique [physics]. Normandie Université, 2017. Thèse de doctorat, Université Coen Normandie, p.

[70] https://www.bnl.gov/nsrl/

[71] Roeder F. Neoadjuvant radiotherapeutic strategies in pancreatic cancer. World J GastrointestOncol2016; 8(2): 186-197

[72] J.emillieux et all les enjeux de l'hadronthérapie par ions carbone Reflets phys., 43 (2015) 26-30

Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier les propriétés physiques d'un faisceau d'ions de carbone ^{12}C dans un fantôme d'eau à l'aide du code de simulation Monte-Carlo PHITS. On a réalisé la validation expérimentale du code PHITS pour le calcul des courbes de Bragg des ions de carbone. On a caractérisé l'interaction d'un faisceau d'ions de carbone dans l'eau en déterminant la distribution en profondeur du flux de particules et de la dose. L'influence des particules secondaires produites sur le flux et la dose est ainsi présentée. Avant le pic de Bragg les particules secondaires contribue faiblement à la dose totale alors que après le pic est due seulement aux particules secondaires. L'effet du changement de l'énergie initiale de faisceau a été apprécié. Les ions de carbone possèdent des propriétés physiques (un avantage balistique, TEL élevé, parcours contrôlable) et des propriétés biologiques (EBR élevé, OER réduit) qui leurs donnent l'avantage d'être efficacement utilisable en hadronthérapie.

Les mots clés : hadronthérapie, ions carbone, courbe de Bragg, code PHITS.

Abstract

The objective of thiswork is to study the physical properties of a beam of carbon ions ^{12}C in a water phantom using the Monte-Carlo simulation code PHITS. We carried out the experimental validation of the PHITS code for the calculation of the Bragg curves of carbon ions. The interaction of a carbon ion beam in water has been characterized by determining the depth distribution of particles flux and dose. The influence of secondary particles produced on the flux and the dose is also presented. Before the Bragg peak secondary particles contribute weakly to the total dose while after the peak is due only to secondary particles. The effect of changing the initial beam energy was appreciated. Carbon ions have physical properties (ballistic advantage, high TEL, controllable path) and biological properties (high EBR, reduced OER) which give them the advantage of being effectively usable in hadrontherapy.

Key words:hadrontherapy, carbon ions, Bragg curve, PHITS code.