

THÈSE

présentée devant

L'UNIVERSITÉ PAUL SABATIER DE TOULOUSE

en vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PAUL SABATIER

dans la spécialité : PHYSIQUE RADIOLOGIQUE ET MÉDICALE

par

Sophie Chiavassa

DEVELOPPEMENT D'UN OUTIL DOSIMÉTRIQUE PERSONNALISÉ POUR LA RADIOPROTECTION EN CONTAMINATION INTERNE ET LA RADIOTHÉRAPIE VECTORISÉE EN MEDECINE NUCLEAIRE

soutenue le 12/12/2005 devant la commission d'examen

M. M Terrissol, Professeur de l'Université Paul Sabatier, Toulouse	Président
M ^{me} . I Gardin, Physicienne médicale, Rouen	Rapporteur
M. J Barthe, Directeur de recherche CEA, Saclay	Rapporteur
M. M Bardiès, Chargé de recherche INSERM Unité 601, Nantes	Directeur
M. H Métivier, Professeur de l'INSTN, Saclay	Examineur
M ^{me} . I Aubineau-Lanièce, Ingénieur chercheur CEA, Saclay	Examineur

IRSN/DRPH/SDI
Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne
BP 17 F-92
262 Fontenay-aux-Roses Cedex

Unité 601 INSERM
Equipe Biophysique et Cancérologie
9, Quai Moncousu
44035 Nantes Cedex

AUTHOR : Sophie Chiavassa

TITLE : Development of a Personalised Dosimetric Tool for Radiation Protection in case of Internal Contamination and Targeted Radiotherapy in Nuclear Medicine.

ABSTRACT

Current internal dosimetric estimations are based on the MIRD formalism and used standard mathematical models. These standard models are often far from a given patient morphology and do not allow to perform patient-specific dosimetry. The aim of this study was to develop a personalised dosimetric tool, which takes into account real patient morphology, composition and densities. This tool, called OEDIPE, a French acronym of Tool for the Evaluation of Personalised Internal Dose, is a user-friendly graphical interface. OEDIPE allows to create voxel-based patient-specific geometries and associates them with the MCNPX Monte Carlo code. Radionuclide distribution and absorbed dose calculation can be performed at the organ and voxel scale. OEDIPE can be used in nuclear medicine for targeted radiotherapy and in radiation protection in case of internal contamination.

KEY WORDS : Personalised Dosimetry,
Voxel-based Geometry,
Monte Carlo, MCNPX,
Targeted Radiotherapy,
Radiation Protection, Internal Contamination.

IRSN/DRPH/SDI
Laboratoire d'Évaluation de la Dose Interne
BP 17 F-92
262 Fontenay-aux-Roses Cedex

Unité 601 INSERM
Equipe Biophysique et Cancérologie
9, Quai Moncousu
44035 Nantes Cedex

AUTEUR : Sophie Chiavassa

TITRE : Développement d'un Outil Dosimétrique Personnalisé pour la Radioprotection en Contamination Interne et la Radiothérapie Vectorisée en Médecine Nucléaire.

DIRECTEUR DE THESE : M. Bardiès, INSERM U601, Nantes

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 12/12/2005 à l'Université Paul Sabatier, Toulouse

RESUME

Lors d'irradiations internes, les méthodes dosimétriques actuellement utilisées sont basées sur le formalisme du MIRD et l'utilisation de modèles mathématiques standard. Ces modèles sont plus ou moins représentatifs du patient et ne permettent pas, de fait, de réaliser une dosimétrie personnalisée. Cette thèse avait pour objectif le développement d'un outil dosimétrique personnalisé, i.e. tenant compte de la morphologie de chaque patient ainsi que de la composition et densité des tissus. Cet outil, baptisé OEDIPE, acronyme d'Outil d'Evaluation de la Dose Interne PErsonnalisée, est une interface graphique qui permet de créer une géométrie voxélisée spécifique d'un patient et de l'associer au code de calcul Monte-Carlo MCNPX. La définition de la distribution du radioélément et le calcul des doses absorbées peuvent être réalisés à l'échelle des organes ou à l'échelle tissulaire (i.e. du voxel). Le logiciel OEDIPE peut aussi bien être utilisé en radiothérapie vectorisée que dans les cas de contaminations internes.

MOTS-CLES : Dosimétrie Personnalisée,
Géométrie Voxélisée,
Monte-Carlo, MCNPX,
Radiothérapie Vectorisée,
Radioprotection, Contamination Interne.

DISCIPLINE : Physique Radiologique et Médicale

IRSN/DRPH/SDI
Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne
BP 17 F-92
262 Fontenay-aux-Roses Cedex

Unité 601 INSERM
Equipe Biophysique et Cancérologie
9, Quai Moncoustu
44035 Nantes Cedex

Remerciements

Je remercie particulièrement Messieurs Jean-François CHATAL, Jacques BARBET, Jean-René JOURDAIN et Didier FRANCK pour m'avoir accueillie dans leur laboratoires respectifs, l'U601 de l'INSERM de Nantes et le Service de Dosimétrie Interne de l'IRSN.

Merci également à :

- Madame Isabelle GARDIN et Monsieur Jean BARTHE pour avoir accepté la lourde tâche de rapporteur.
- Messieurs Michel TERRISSOL et Henri MÉTIVIER pour leur participation à mon jury de thèse.

Un grand merci à Monsieur Manuel BARDIÈS et Madame Isabelle AUBINEAU-LANIÈCE pour la qualité de leur encadrement, leur patience et leur soutien.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidée, soutenue et ont participé à mes travaux durant ces trois années :

Messieurs Albert LISBONA, Guy BRUNET, Loïc DE CARLAN, Jean-Yves HERRY, Ludovic FERRER, Thomas CARLIER, et Mesdames Stéphanie MÉNARD, Sophie LAFFONT, Stéphanie BECKER Françoise GUIRAUD-VUITAUX, et Anne PETIET

Sans oublier Christophe Furstoss, Delphine Jarnet, Damien Autret, Abdalkader Bitar, Nicolas Chouin, Claudine Dubiau, Cécile Challeton de Vathaire, Noëlle Pierrat, David Benoit, Estelle Vernier, Aurélien Vasseur, Eric Blanchardon, Béatrice Boulet ainsi que tous les membres du SDI et de l'U601.

Je remercie également Madame Myriam Dziadowiec pour son aide précieuse.

Et pour finir, un grand merci à ma famille, mes amis ainsi qu'à l'équipe de "Mon Soleil" (JR et Jaquot) pour leur soutien chaleureux.

Et tout spécialement à Antoine, Sébastien et Alice.

Glossaire

- CHC : Carcinome Hépatocellulaire
- CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique
- CRLCC : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
- CT : Computed Tomography i.e. imagerie scanner tomodensitométrie
- E : dose efficace
- FA : Fraction Absorbée
- FAM : Fraction Absorbée Massique
- H_T : dose équivalente engagée dans un organe ou tissu T
- HDP : molécule d'Hydroxyméthylène DiPhosphonate : vecteur métabolique à fixation essentiellement osseuse
- HDV : Histogramme Dose-Volume
- ICRU : International Commission on Radiation Units and measurements
- INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
- IRSN : Institut de Radioprotection et Sécurité Nucléaire
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- LANL : Los Alamos National Laboratory
- Lattice : réseau (maillage) infini hexagonal ou parallélépipédique utilisé par le code MCNP(X) pour la construction des géométries.
- LEDI : Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne (Laboratoire IRSN)
- LipiocisTM : radiopharmaceutique composé de lipiodol marqué à l'iode 131 utilisé dans le traitement de radiothérapie vectorisée des carcinomes hépatocellulaires
- Lipiodol : esters éthyliques d'acides gras iodés (huile d'oeillette) utilisé comme vecteur dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires
- LNHB : Laboratoire National Henry Becquerel (Commissariat à l'Energie Atomique)
- MCNP : Monte Carlo N-Particle
- MIRD : comité Medical Internal Radiation Dose
- Résection : enlèvement d'un organe ou d'une structure interne par la chirurgie.
- OEDIPE : Outil d'Evaluation de la Dose Interne PErsonnalisée
- ORNL : Oak Ridge National Laboratory
- RIT : Radioimmunothérapie
- TEMP : Tomographie d'Emission MonoPhotonique
- Tally : résultats demandé lors d'un calcul MCNP(X)
- Thrombose : caillot de sang circulant dans les cavités cardiaques ou les vaisseaux sanguins
- VOI : Volume Of Interest
- Voxel : élément parallélépipédique composant une image numérique tridimensionnelle (VOLUME X ELEMENT)

Table des matières

Remerciements	1
Glossaire	2
Introduction générale	8
1 Contexte et problématique	12
1.1 Contexte : contamination interne et radiothérapie vectorisée	13
1.1.1 Contamination interne	13
1.1.2 Radiothérapie vectorisée	14
1.1.2.1 Radiothérapie métabolique	14
1.1.2.2 Applications locorégionales	15
1.1.2.3 Vectorisation par les peptides	15
1.1.2.4 Radioimmunothérapie	15
1.1.3 Paramètres à considérer lors d’une irradiation interne	16
1.1.4 Importance de la dosimétrie	18
1.1.5 Conclusion	18
1.2 Formalismes de la dosimétrie interne	19
1.2.1 Définition de la dose absorbée	19
1.2.2 Fraction absorbée et fraction absorbée massique	19
1.2.3 Energie moyenne par transition nucléaire	20
1.2.4 Activité cumulée	20
1.2.5 Dose absorbée	20
1.2.6 Facteur S et SEE	20
1.2.7 Conclusion	21
1.3 Détermination de l’activité cumulée	21
1.3.1 Détermination de l’activité cumulée en radioprotection	21
1.3.1.1 Anthroprodiamétrie	21
1.3.1.2 Analyse radio-toxicologique des excréta	22
1.3.2 Détermination de l’activité cumulée en médecine nucléaire	23
1.3.2.1 Méthodes avec imagerie scintigraphique	23
1.3.2.2 Méthodes sans imagerie	25
1.3.3 Conclusion	26
1.4 Détermination des facteurs S	26
1.4.1 Représentativité de la géométrie : du standard au spécifique	27
1.4.2 Définition de la géométrie : mathématique vs. voxélisée	27
1.4.3 Types de géométrie	27
1.4.3.1 Modèles standards	28

1.4.3.2	Géométries voxélisées personnalisées	29
1.4.4	Choix d'un type de géométrie	31
1.4.5	Transport des rayonnements	31
1.4.5.1	Méthode de Monte-Carlo	32
1.4.5.2	Méthode Point Kernel	35
1.4.6	Association transport/modèle	37
1.4.6.1	Dosimétrie standard	37
1.4.6.2	Dosimétrie personnalisée par méthode Point Kernel	40
1.4.6.3	Dosimétrie personnalisée par méthode de Monte-Carlo	41
1.4.7	Conclusion	42
1.5	Conclusion	43
2	Code Monte-Carlo MCNPX et diminution de temps de calcul	53
2.1	Introduction	54
2.2	Code Monte-Carlo MCNPX	54
2.2.1	Transport des particules	54
2.2.1.1	Transport des photons	55
2.2.1.2	Transport des électrons	60
2.2.1.3	Conclusion	71
2.2.2	Définition de la géométrie	71
2.2.2.1	Format classique	71
2.2.2.2	Structures répétées	73
2.2.3	Définition des matériaux et sections efficaces	74
2.2.4	Définition de la source	74
2.2.4.1	Forme et position	74
2.2.4.2	Emissions	75
2.2.5	Tallies	75
2.2.5.1	Grandeurs calculées	75
2.2.5.2	Spécification des cellules	76
2.2.6	Paramètres de la simulation	77
2.2.7	Conclusion	77
2.3	Diminution des temps de calcul Monte-Carlo	77
2.3.1	Optimisation du temps de calcul par le code MCNPX	78
2.3.1.1	Comparaison par rapport à la version MCNPX2.4 pour différents formats	78
2.3.1.2	Comparaison par rapport aux données de la littérature	81
2.3.1.3	Impact de la voxélisation sur les temps de calcul	83
2.3.1.4	Comparaison avec la méthode du voxel-coupling	86
2.3.1.5	Conclusion	86
2.3.2	Parallélisation des calculs	87
2.3.3	Méthode Orange	89
2.3.4	Conclusion	89
2.4	Estimation des temps de calcul requis pour une étude dosimétrique corps entier	90
2.4.1	Calcul des doses absorbées moyennes aux organes	91
2.4.2	Calcul de la distribution spatiale de dose à l'échelle du voxel	94
2.4.3	Conclusion	96
2.5	Conclusion	97

3	Interface Graphique OEDIPE : Outil d'Evaluation de la Dose Interne Personnalisée	101
3.1	Introduction	102
3.2	Historique	102
3.2.1	Interface ANTHROPO et première version d'OEDIPE	102
3.2.2	Langage de programmation	104
3.3	Principe général	104
3.4	Bases de données	105
3.4.1	Gestion des sujets contaminés et des patients	105
3.4.2	Matériaux et radionucléides	106
3.5	Ecriture du fichier d'entrée	107
3.5.1	Données anatomiques	107
3.5.1.1	Géométrie brute	107
3.5.1.2	Segmentation	107
3.5.1.3	Modifications	112
3.5.1.4	Association couleur/matériaux	112
3.5.1.5	Visualisation en 3 dimensions	112
3.5.1.6	Conclusion	113
3.5.2	Sources	114
3.5.2.1	Source(s) ponctuelle(s)	114
3.5.2.2	Source(s) homogène(s) dans des organes ou tissus	115
3.5.2.3	Source définie à l'échelle du voxel	116
3.5.2.4	Conclusion	116
3.6	Tallies	116
3.7	Traitement et affichage des résultats	117
3.7.1	Doses absorbées aux organes	117
3.7.2	Distribution spatiale de dose	118
3.7.3	Distribution spatiale de facteur S	121
3.8	Conclusion	121
4	Validation d'OEDIPE et évaluation de l'apport de la dosimétrie person- nalisée	123
4.1	Introduction	124
4.2	Validation par comparaison avec la mesure	125
4.2.1	Les fils dosimétriques thermoluminescents	125
4.2.2	Dispositif expérimental	126
4.2.3	Principe de lecture des fils	127
4.2.3.1	Etalonnage par irradiation externe	127
4.2.3.2	Facteur correctif pour une irradiation interne d'iode 131	128
4.2.3.3	Conclusion	129
4.2.4	Calculs	129
4.2.5	Résultats	130
4.2.6	Conclusion	131
4.3	Validation par comparaison avec une méthode dosimétrique similaire	133
4.3.1	Données de l'étude	133
4.3.2	Résultats	134
4.3.3	Conclusion	137
4.4	Evaluation de l'impact de différents facteurs sur le calcul dosimétrique	138

4.4.1	Effets des spécificités des codes de calcul	138
4.4.1.1	MCNPX vs. EGS4	138
4.4.1.2	MCNPX vs. code GSF	143
4.4.1.3	Conclusion	145
4.4.2	Effet de la méthode de calcul	145
4.4.2.1	MCPNX vs. MIRDOSE3	146
4.4.2.2	Impact de la prise en compte de la densité et de la composition des tissus	149
4.4.2.3	Conclusion	150
4.4.3	Effet de la voxélisation et de la taille des voxels	151
4.4.3.1	Données de l'étude	151
4.4.3.2	Résultats	153
4.4.3.3	Conclusion	156
4.4.4	Conclusion	157
4.5	Impact de la morphologie des sujets contaminés ou des patients	157
4.5.1	Données de l'étude	157
4.5.1.1	Géométries spécifiques	157
4.5.1.2	Calculs	158
4.5.2	Résultats	160
4.5.2.1	Comparaison des facteurs S entre les 9 patients	160
4.5.2.2	Comparaison des facteurs S obtenus avec MIRDOSE3 et calculés pour les 9 patients avec OEDIPE	160
4.5.3	Conclusion	166
4.6	Conclusion	166
5	Applications	171
5.1	Introduction	172
5.2	Etude de l'impact dosimétrique du marquage défectueux du HDP par le technétium 99m [1, 2]	172
5.2.1	Contexte	172
5.2.2	Données de l'étude	174
5.2.3	Calculs	177
5.2.4	Résultats	178
5.2.5	Conclusion	181
5.3	Etudes dosimétriques personnalisées en radiothérapie vectorisée : traitement des carcinomes hépatocellulaires par injection de Lipiodol marqué à l'iode 131	181
5.3.1	Données cliniques	181
5.3.1.1	Caractéristiques du Lipiodol	182
5.3.1.2	Biodistribution du Lipiocis TM	182
5.3.1.3	Modalités d'administration du Lipiocis TM	183
5.3.2	Objectif de la dosimétrie personnalisée pour le traitement des CHC par injection intra-artérielle de ¹³¹ I-Lipiodol	183
5.3.3	Dosimétrie personnalisée à partir d'une quantification à l'échelle de l'organe	184
5.3.3.1	Protocole de quantification à l'échelle des organes	184
5.3.3.2	Calculs dosimétriques	186
5.3.3.3	Résultats	189

5.3.3.4	Conclusion	193
5.3.4	Dosimétrie personnalisée à partir d'une quantification à l'échelle du voxel	194
5.3.4.1	Protocole de quantification à l'échelle du voxel	194
5.3.4.2	Calculs dosimétriques : évaluation sur fantôme physique	195
5.3.4.3	Calculs dosimétriques sur patient	201
5.3.4.4	Conclusion	203
5.4	Conclusion	204
6	Conclusion générale et perspectives	209
A	Emissions radioactives de l'iode 131 et du Technetium 99m d'après les données du rapport CIPR 38	215
A.1	Iode 131	216
A.2	Technétium 99m	219
	Liste des publications	222

Introduction générale

L'incorporation de radionucléides dans l'organisme humain peut survenir de façon accidentelle. En effet, l'utilisation de sources radioactives dans l'industrie, la médecine ou la recherche expose la population et particulièrement les travailleurs à d'éventuelles contaminations internes, par inhalation, ingestion ou blessure. Le Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne (LEDI) de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) a pour objectif de réaliser le cas échéant l'expertise dosimétrique de personnes contaminées. L'objet de cette expertise est de diagnostiquer l'étendue de la contamination et sa gravité afin de guider l'action thérapeutique. Dans cet objectif, le LEDI développe des outils de mesure et de calcul en dosimétrie interne.

Par ailleurs, l'administration interne de radionucléides est également utilisée dans le domaine médical, en médecine nucléaire. La médecine nucléaire est à l'origine une technique d'imagerie médicale à visée diagnostique. Elle s'est développée vers des applications thérapeutiques, notamment pour le traitement des cancers. On désigne ce mode de traitement par le terme radiothérapie vectorisée. En effet, pour traiter sélectivement la tumeur, le radionucléide est associé à un vecteur spécifique de la tumeur. Ce vecteur peut être le radionucléide lui-même, une molécule chimique, un peptide ou encore un anticorps monoclonal. Dans ce dernier cas, on parle de radioimmunothérapie (RIT). L'incidence du cancer dans le monde est très élevée. En France par exemple, en 2000, 278 000 nouveaux cas et 150 000 décès par cancer ont été répertoriés. Cette maladie représente donc une priorité de santé publique, qui ne peut que s'amplifier du fait du vieillissement de la population. Il existe différents traitements en fonction de la localisation tumorale, du stade de la maladie, de l'âge et de l'état général des malades. Le traitement le plus efficace, lorsqu'il est possible, est la chirurgie. La chimiothérapie ou la radiothérapie externe, souvent associées, ont progressé avec l'apparition d'agents cytotoxiques plus efficaces pour la première, et par l'amélioration de la précision et de la reproductibilité du traitement pour la seconde. La radiothérapie vectorisée constitue un axe thérapeutique en plein essor. De nombreuses recherches sont effectuées pour trouver de nouveaux vecteurs spécifiques et des radionucléides appropriés. La radioimmunothérapie est un axe de recherche prioritaire de l'équipe biophysique et cancérologie de l'unité INSERM 601 à Nantes. L'augmentation des essais cliniques en radiothérapie vectorisée rend nécessaire la réalisation d'études dosimétriques pour évaluer, comparer et optimiser les traitements.

Les paramètres d'irradiation dans les cas de contamination interne et de radiothérapie vectorisée étant proches, un même outil dosimétrique peut être utilisé dans les deux domaines. Les objectifs recherchés sont cependant relativement différents. En radioprotection, l'étude dosimétrique a pour but d'évaluer le risque associé à la contamination des différents tissus sains pour prendre les décisions médicales appropriées. En radiothé-

rapie vectorisée, outre la notion de préservation des tissus sains s'ajoute la notion d'efficacité du traitement. Réalisées après les traitements, les études dosimétriques peuvent permettre d'évaluer leur efficacité et de prédire l'apparition d'effets secondaires et de cancers radioinduits (aussi appelés seconds cancers). Elles peuvent également permettre de comparer différents traitements. Par ailleurs, la dosimétrie peut permettre d'optimiser le traitement, si elle est réalisée avant celui-ci. On parle alors de dosimétrie prédictive. Ce dernier aspect est particulièrement important puisque actuellement les traitements de radiothérapie vectorisée sont administrés de façon standardisée. Une personnalisation du traitement pourrait améliorer les résultats thérapeutiques de façon importante.

En radioprotection et radiothérapie vectorisée, l'analyse des valeurs de doses absorbées implique l'établissement d'une relation directe entre la dose mesurée et l'effet constaté sur les différents tissus. En radioprotection, l'étude des survivants d'Hiroshima-Nagasaki a permis d'établir différentes théories de relation dose-effet : linéaire, linéaire-quadratique, ou quadratique ; avec ou sans seuil. Bien que la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) ait retenu l'hypothèse d'une relation dose-effet linéaire sans seuil (rapport 60 et rapport du groupe de travail « Low dose extrapolation of radiation related cancer risk » de la CIPR), il existe une incertitude importante, notamment dans le domaine des faibles doses. Par ailleurs, une relation dose-effet a été établie en radiothérapie externe. Les doses minimales requises pour détruire les différents types de tumeur sont connues, ainsi que les doses maximales tolérables par les différents tissus sains en fonction de leur radiosensibilité. Ces données permettent d'optimiser les traitements de radiothérapie externe de chaque patient de façon personnalisée grâce à la réalisation en routine de dosimétries prédictives. Cependant, ces valeurs de dose, établies pour une irradiation externe fractionnée à haut débit de dose ne sont pas directement transposables pour une irradiation interne à très faible débit de dose.

L'établissement d'une relation dose-effet dans le cas d'irradiation interne doit se baser sur des valeurs de dose précises, calculées pour des configurations réalistes ; c'est-à-dire tenant compte du fait que :

- La distribution biocinétique du radionucléide varie en fonction du sujet. De plus, sa répartition est hétérogène dans l'organisme au niveau tissulaire. L'activité cumulée au cours du temps d'irradiation doit être calculée de façon précise à l'échelle tissulaire. En radioprotection, elle est déterminée à partir de mesures anthroporadiométriques, d'analyses radiotoxicologiques des excréta et de modèles biocinétiques. En radiothérapie vectorisée, elle est déterminée le plus souvent à partir d'images tomoscintigraphiques prises à différents temps et également d'analyses radiotoxicologiques des excréta.
- Le parcours des particules dans le corps humain dépend de la nature et de la localisation du radionucléide ainsi que de la densité et morphologie des tissus biologiques. Chaque personne présente une morphologie différente qui doit être prise en compte.
- L'hétérogénéité de répartition du matériel source combinée aux propriétés physiques des particules émises conduisent à une distribution hétérogène de la dose absorbée dans l'organisme. Ainsi, outre le calcul des doses moyennes aux organes, la distribution spatiale de dose à l'échelle tissulaire doit être calculée.

De plus, les études dosimétriques doivent être réalisées dans un délai de quelques jours.

Les outils dosimétriques existants ne répondent pas à l'ensemble de ces critères de façon

satisfaisante. La méthode la plus couramment utilisée, initialement développée pour les applications diagnostiques en médecine nucléaire, se révèle insuffisante pour certains cas de contamination interne et les applications thérapeutiques du fait d'un certain nombre d'approximations :

- La personne est représentée par un modèle mathématique standard. La morphologie de chaque personne n'est donc pas prise en compte.
- L'activité est supposée répartie uniformément dans les organes sources, ou des fractions d'organes sources.
- Les doses absorbées sont calculées uniquement à l'échelle des organes ou de fractions d'organes.

La catégorie d'outils dosimétriques, basée sur une approche Points Kernels, permet d'obtenir une plus grande précision. Notamment, l'activité peut être distribuée à l'échelle tissulaire et les doses absorbées calculées à cette même échelle. Cependant, cette méthode ne permet pas de prendre en compte directement les densités du corps humain (air, os, tissus mous et poumons). Une autre approche possible est une méthode dosimétrique personnalisée par calcul Monte-Carlo. Cette approche est la plus précise. Elle répond à tous les critères d'une configuration réaliste, et permet notamment de considérer la morphologie de chaque patient et personne contaminée. Cependant, cette approche ne peut actuellement être réalisée dans un délai de quelques jours. Ces différentes approches sont détaillées dans le chapitre 1.

L'objectif de ce travail de thèse a été de développer un outil dosimétrique personnalisé répondant aux besoins de la radioprotection et de la radiothérapie vectorisée. Ce travail s'est fait dans la continuité du développement d'un logiciel IRSN, dédié à la mesure anthroporadiométrique, qui avait pour caractéristique de créer des fantômes spécifiques. Le logiciel final a été baptisé OEDIPE, acronyme d'Outil d'Evaluation de la Dose Interne Personnalisée. Il s'agit d'une interface graphique qui associe un code de transport des particules dans la matière de type Monte-Carlo, en l'occurrence le code MCNPX, à une géométrie spécifique de la personne pour laquelle un calcul dosimétrique est requis. La géométrie est créée à partir des images anatomiques tomodynamométriques (CT) ou de Résonance Magnétique (IRM) de la personne. Ces images anatomiques sont numériques, c'est à dire qu'elles s'apparentent à des matrices d'éléments volumiques parallélépipédiques appelés voxels. Les géométries créées à partir de ces images sont également composées de voxels, et sont spécifiques de la personne "imagée". L'utilisation d'un code de calcul de type Monte-Carlo permet de prendre en compte une géométrie complexe de densité hétérogène. De plus, la nature voxelisée des géométries permet, d'une part, de définir la distribution de l'activité cumulée à l'échelle du voxel, i.e. tissulaire et, d'autre part, de calculer la dose absorbée à cette même échelle. La distribution hétérogène de la dose absorbée est prise en compte et représentée sous la forme d'isodoses superposées aux images anatomiques des personnes contaminées ou des patients. Le logiciel OEDIPE permet également de calculer la dose absorbée moyenne à l'échelle des organes. Le principe du logiciel OEDIPE est détaillé dans le chapitre 3.

Le logiciel OEDIPE est basé sur le code de Monte-Carlo MCNPX qui est un code généraliste. Ses capacités ont été évaluées et adaptées aux besoins de la dosimétrie interne. La principale limite de cette méthode est le temps de calcul prohibitif requis par l'approche Monte-Carlo. De ce fait, bien que des outils dosimétriques personnalisés à l'échelle tissulaire aient déjà été développés par d'autres laboratoires, aucun d'eux n'a été réellement

utilisé en routine clinique. La faisabilité de la dosimétrie personnalisée à l'échelle tissulaire a donc été démontrée, mais son application nécessite des temps de calculs acceptables. Pour une dosimétrie post-thérapeutique, le délai peut être de plusieurs semaines. Lors d'une contamination interne ou pour une dosimétrie prédictive, ce délai est ramené à quelques jours. La diminution des temps de calcul Monte-Carlo a donc été une étape essentielle du développement du logiciel OEDIPE. Différentes méthodes de diminution des temps de calcul ont été évaluées. L'évaluation et l'optimisation des capacités du code de Monte Carlo MCNPX, notamment en terme de temps de calcul, font l'objet du chapitre 2.

L'outil développé a été validé par comparaison avec la mesure réalisée à l'aide de fils thermoluminescents. Par ailleurs, les résultats de dose obtenus avec OEDIPE ont été comparés à ceux obtenus avec d'autres codes. Les différentes comparaisons réalisées ont permis d'évaluer indépendamment les caractéristiques du logiciel OEDIPE : l'utilisation du code de Monte-Carlo MCNPX, l'utilisation de géométries voxélisées, la prise en compte directe des densités du corps humain et de la morphologie de chaque personne contaminée ou patient. Ces différentes comparaisons sont présentées dans le chapitre 4.

Enfin, OEDIPE a été appliqué à deux études. L'une a été réalisée afin de déterminer l'impact dosimétrique du marquage défectueux d'un agent diagnostique de scintigraphie osseuse. L'autre, consistant en un protocole de dosimétrie personnalisée a été mis en place pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires par injection de Lipiodol marqué à l'iode 131. L'application d'OEDIPE à ces deux domaines de radioprotection et de radiothérapie vectorisée est détaillée dans le chapitre 5.

Chapitre 1

Contexte et problématique

1.1 Contexte : contamination interne et radiothérapie vectorisée

Une irradiation interne se produit suite à l'incorporation d'un radionucléide dans le corps humain. Celle-ci peut être accidentelle, on parle alors de contamination, ou délibérée, comme par exemple en médecine nucléaire, où les rayonnements émis sont utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Les particules émises par le radionucléide incorporé déposent de l'énergie dans les tissus. La grandeur physique considérée est la dose absorbée (gray, Gy) qui correspond à la quantité d'énergie déposée (joule, J) dans une région divisée par la masse de cette région (kilogramme, kg).

1.1.1 Contamination interne

Une contamination interne fait suite à un accident ou à un incident ayant entraîné l'introduction de matières radioactives dans l'organisme. L'absorption de radionucléides peut se faire par voie respiratoire (inhalation), par voie digestive (ingestion), par voie cutanée ou par injection. Les principaux secteurs concernés par le risque de contamination interne sont l'industrie du nucléaire, les laboratoires de recherche, le milieu médical ainsi que le public. En radioprotection, la grandeur d'intérêt considérée usuellement est la dose efficace E (sievert, Sv) qui définit le risque global équivalent à celui d'une exposition de l'organisme entier. Le rapport 60 de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) [1] définit la dose efficace E comme la somme des doses équivalentes H_T reçues au niveau de tous les organes ou tissus T exposés, chacune de ces doses étant pondérée par un facteur, W_T , lié à la radiosensibilité propre du tissu ou de l'organe considéré :

$$E = \sum_T W_T \cdot H_T \quad (1.1)$$

La dose équivalente H_T dans un organe ou tissu T est la somme des doses absorbées dues à chaque type de rayonnement R , pondérées par un facteur, W_R , lié à la qualité du rayonnement [1] :

$$H_T = \sum_R W_R \cdot D_{T,R} \quad (1.2)$$

Une nouvelle recommandation de la CIPR va être prochainement publiée pour remplacer le rapport 60 de la CIPR [1]. Cette nouvelle recommandation propose des valeurs de W_T (Table 1.1) et W_R (Table 1.2).

TAB. 1.1 – Facteurs de pondération W_T en fonction de la radiosensibilité des tissus, proposés par la CIPR 60 et par la nouvelle recommandation.

Tissus	W_T CIPR 60	W_T nouvelle recommandation
Moelle osseuse rouge, colon, poumons	0,12	0,12
Gonades	0,20	0,05
Seins	0,05	0,12
Vessie, oesophage, foie et thyroïde	0,05	0,05
Surface osseuse et peau	0,01	0,01
Reste du corps	0,05	0,12

TAB. 1.2 – Facteurs de pondération W_R en fonction de la qualité des rayonnements, proposés par CIPR 60 et par la nouvelle recommandation.

Tissus	W_R CIPR 60	W_R nouvelle recommandation
Photons	1	1
Electrons et muons	1	1
Protons	2 à 5 selon l'énergie	2
Alpha et ions lourds	20	20
Neutrons	5 à 20 selon l'énergie	courbe continue fonction de l'énergie

La réglementation en matière de radioprotection fixe des doses efficaces limites d'exposition pour les personnes du public (art. R231-81 du décret n° 2003-296 du 31 mars 2003) et les travailleurs (art. R231-76 du décret n° 2003-296 du 31 mars 2003) (Table 1.3)

TAB. 1.3 – Limites de doses efficaces, E, et équivalentes, H, (en Sievert) pour le public et les travailleurs.

Tissus	Travailleurs (catégorie A)		Public
	12 mois consécutifs	15 jours	1 an
Corps entier (E)	20	0,8	1
Organes ou tissus individuels (H_T)	500	20	50
cristallin ($H_{cristallin}$)	150	6	15

Les contaminations internes ne sont pas rares. Par exemple, en 1998 et 1999, en France, 315 personnes ont subis des incidents susceptibles d'avoir entraînés une exposition interne. Les mesures réalisées ont confirmé la contamination chez la moitié des personnes concernées [2].

1.1.2 Radiothérapie vectorisée

La médecine nucléaire est à l'origine une technique d'imagerie médicale permettant l'étude du métabolisme de nombreux organes grâce à l'injection de radiotraceurs émetteurs gamma. Il s'agit donc essentiellement d'une méthode d'imagerie diagnostique. Des applications thérapeutiques sont apparues grâce à l'utilisation d'isotopes radioactifs émetteurs de particules (α , β , électrons Auger). La thérapie en médecine nucléaire, appelée radiothérapie vectorisée, consiste à administrer au patient par voie locale ou systémique un agent pharmaceutique (vecteur) radiomarqué, naturel ou de synthèse. Le vecteur va aller se fixer spécifiquement sur la cible biologique. Les particules ou rayonnements ionisants émis par le radionucléide vont détruire sélectivement cette cible. Le vecteur peut être le radionucléide lui-même, un analogue métabolique, un peptide ou un anticorps monoclonal [3, 4]. Dans ce dernier cas, on parle de radioimmunothérapie (RIT).

1.1.2.1 Radiothérapie métabolique

Des radionucléides comme l'iode 131 (^{131}I) et le phosphore 32 (^{32}P) possèdent la propriété de s'intégrer au métabolisme de certaines cellules. Ils peuvent être utilisés directement sans vecteur. L'iode 131 est utilisé depuis plus de 50 ans pour le traitement des

cancers thyroïdiens différenciés après thyroïdectomie [5]. En effet, la thyroïde est un organe riche en iode et le capte naturellement de façon préférentielle. Le radionucléide se fixe aussi bien sur les cellules cancéreuses résiduelles que métastatiques. L'efficacité en terme de survie est modérée pour les métastases osseuses, bonne pour les métastases ganglionnaires et excellente pour les métastases pulmonaires micronodulaires [6]. Le phosphore 32 est incorporé directement dans l'ADN des cellules à prolifération rapide. Il a été utilisé à partir de 1936 pour le traitement des pathologies myéloprolifératives telles que les polycythémies vera et les thrombocythémies essentielles.

Par la suite, des formes moléculaires plus complexes nécessitant un travail parfois long de chimie de synthèse ont été développées. Par exemple, la molécule de synthèse méta-iodo-benzyl-guanidine marquée à l'iode 131 (MIBG- I^{131}) est utilisée pour le traitement des phéochromocytomes malins et des neuroblastomes [7, 8, 9].

1.1.2.2 Applications locorégionales

Les tumeurs inopérables localisées ou confinées dans un organe peuvent être ciblées directement par voie artérielle, exploitant le fait que la plupart des tumeurs présentent une irrigation sanguine plus importante que les tissus sains environnants. Par exemple, certains carcinomes hépatocellulaires sont traités par injection intra-artérielle de lipiodol marqué à l'iode 131 [10].

1.1.2.3 Vectorisation par les peptides

Les peptides marqués avec des radionucléides émetteurs bêta constituent un nouveau groupe prometteur de radiopharmaceutiques [11, 12]. Les peptides, tels que les hormones et neurotransmetteurs, ont une grande affinité avec des récepteurs membranaires spécifiques, mais les peptides naturels sont inutilisables du fait de leur courte demi-vie biologique. La Somatostatine a été plus spécialement étudiée, et des peptides analogues avec une demi-vie plus longue ont été synthétisés, permettant un radiomarquage et une utilisation en médecine nucléaire. Ce peptide, marqué à l'indium 111 ou à l'yttrium 90, a permis le développement d'applications respectivement diagnostiques et thérapeutiques.

1.1.2.4 Radioimmunothérapie

La vectorisation de radionucléides par des anticorps monoclonaux (figure 1.1) a permis d'étendre les applications de la radiothérapie vectorisée en cancérologie. Peu après leur développement en 1976, les anticorps monoclonaux marqués par des radionucléides (principalement l'iode 131) ont été utilisés contre des antigènes spécifiques de tumeurs. Les applications, initialement diagnostiques (immunoscintigraphie), ont alors progressé vers des applications thérapeutiques (radioimmunothérapie) [3, 4, 13, 14, 15, 16]. Ce domaine constitue le principal axe de recherche de l'unité 601 de l'INSERM de Nantes.

Les lymphomes non-Hodgkiniens sont des cibles cliniques privilégiées pour la radioimmunothérapie, car ils expriment des antigènes caractéristiques et sont fortement radiosensibles [17, 18]. Il existe de nombreuses autres applications, telles que le traitement des leucémies, des cancers du sein, ovariens, colorectaux, pancréatiques, des cancers médullaires de la thyroïde [19] ou encore des cancers pulmonaires à petites cellules [20].

Par ailleurs, plusieurs techniques de préciblage ont récemment été développées pour améliorer l'irradiation spécifique des tissus tumoraux. L'une de ces techniques, appelée

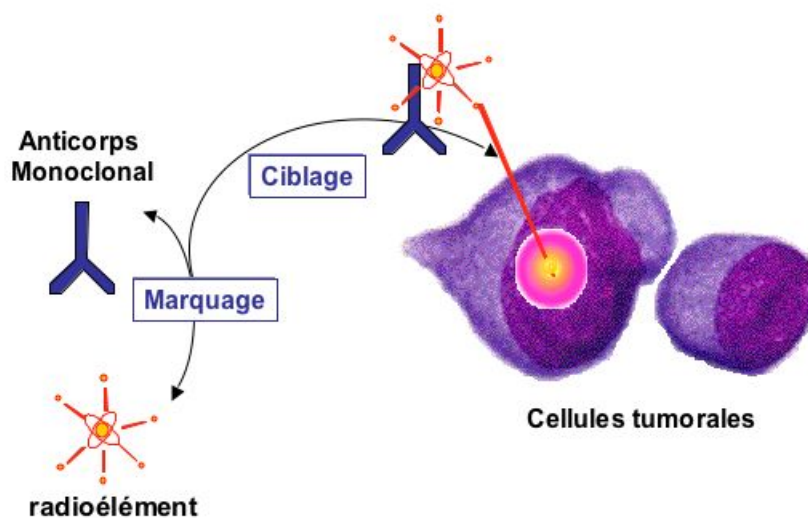


FIG. 1.1 – Principe de la radioimmunothérapie (Bernardeau K.)

Affinity Enhancement System (AES), est utilisée par l'équipe de recherche U601 de L'INSERM de Nantes [19, 20, 21]. La technique AES requiert un haptène radiomarqué et un anticorps monoclonal bispécifique capable de reconnaître, d'une part, la cellule cible et, d'autre part, la molécule radioactive. Dans un premier temps, l'anticorps est injecté. Dans un deuxième temps, quelques jours plus tard, quand l'anticorps est fixé sur les cellules tumorales, une injection diagnostique ou thérapeutique d'haptène radiomarqué est réalisée. Il existe également d'autres protocoles thérapeutiques des techniques de préciblage [13, 14, 22, 23, 24].

La radioimmunothérapie est une voie de recherche très prometteuse. De nombreuses investigations sont réalisées dans ce domaine. Actuellement, seul le ^{90}Y ibritumomab tiuxetan (*Zevalin*[®]) a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) aux Etats-Unis et en Europe pour le traitement des lymphomes Non-Hodgkiniens. Le ^{131}I tositumomab (*Bexxar*[®]) a également obtenu l'AMM pour la même indication, uniquement aux Etats-Unis. De nombreux autres radiopharmaceutiques sont utilisés lors d'essais cliniques.

1.1.3 Paramètres à considérer lors d'une irradiation interne

Les conséquences d'une irradiation interne dépendent des caractéristiques physiques (période, émissions particulaires et électromagnétiques) et biologiques (mode d'irradiation, fixation, biodistribution et cinétique d'élimination) du radionucléide.

En radiothérapie vectorisée, différents critères guident le choix du vecteur et du radionucléide [25] :

- La fixation tumorale de l'agent radiopharmaceutique doit être rapide et élevée.
- Les rapports de l'activité tumorale à l'activité des tissus normaux (Tumeur/Non-Tumeur ratio, ou T/NT) doivent être les plus élevés possible.
- Enfin, les cibles tumorales doivent être de petite taille pour fixer les activités les plus élevées de façon homogène. Pour les tumeurs macroscopiques en effet, bien que certaines grosses tumeurs fixent des pourcentages élevés de radioactivité, l'efficacité biologique est médiocre du fait d'une distribution hétérogène laissant des régions

tumorales non irradiées.

Le choix du radionucléide utilisé dépend également du mode de production et des paramètres biologiques relatifs à l'utilisation (facilité de marquage, fixation, distribution, élimination et coût) [26, 27]. L'avenir de la radiothérapie vectorisée est lié à la disponibilité d'agents radiopharmaceutiques dont les caractéristiques répondent à ces conditions.

a. Critères physiques

Les conséquences d'une irradiation interne dépendent de la période physique du radionucléide. En radiothérapie vectorisée, elle doit être en rapport avec la cinétique de fixation et de rétention du vecteur utilisé. Une période physique trop courte entraînera un nombre élevé de désintégrations à l'extérieur de la cible, avant que le vecteur radiomarqué n'ait pu se fixer, et donc conduira à une irradiation non spécifique importante. A l'inverse, une période physique trop longue conduira à une activité spécifique faible.

De plus, les émissions particulaires ou électromagnétiques d'un radionucléide entraînent des conséquences différentes selon leur nature.

Emissions Auger : Les émetteurs Auger ont un transfert d'énergie linéique (TEL) élevé sur les premiers nanomètres de leur trajectoire [28]. Ils peuvent donc provoquer une toxicité importante lorsque ils sont internalisés au sein même de la molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN). A distance du point d'émission, les émetteurs Auger ont un TEL faible. Plusieurs émetteurs Auger ont été utilisés pour la radiothérapie vectorisée, notamment l'iode 125, l'indium 111 et le gallium 67.

Emission alpha : Les émetteurs α ont un TEL élevé. Ils délivrent une dose importante le long de leur trajectoire (de l'ordre de quelques dizaines de micromètres). Leur faible parcours entraîne de fortes variations de la dose délivrée. L'astate 211, le bismuth 212 et 213 et l'actinium 225 semblent être les émetteurs les plus prometteurs pour l'alphaimmunothérapie [29, 30, 31].

Emissions bêta : Les émetteurs β ont un TEL faible. Leur parcours est plus long que celui des émetteurs α de même énergie (de quelques centaines de micromètres à quelques millimètres), ce qui permet d'envisager en radiothérapie vectorisée la destruction d'une cellule non ciblée du fait des émissions provenant de cellules adjacentes. Ce phénomène, appelé " tirs croisés", permet d'envisager l'augmentation de l'efficacité d'un traitement, puisqu'il n'est pas nécessaire de cibler l'ensemble des cellules à détruire, mais qu'il suffit de cibler un nombre suffisant de cellules dans la zone à détruire. Les émetteurs β sont les radionucléides les plus employés pour la radioimmunothérapie, notamment l'iode 131, le cuivre 67 et l'yttrium 90 [32, 33].

Emissions gamma : Les photons γ , de TEL faible ont un long parcours dans les tissus biologiques. La présence d'émissions γ augmente la dose corps entier, non spécifique, puisqu'un photon émis dans la cible va irradier à distance. Cependant, quand leur énergie est comprise dans la plage de fonctionnement des gamma caméras (de 100 à 400 keV, avec un maximum d'efficacité autour de 150 keV), il est possible d'acquérir des images scintigraphiques pendant le traitement. Ces images permettent de connaître la biodistribution de la radioactivité. Cette connaissance est nécessaire pour la réalisation d'étude dosimétrique (section 1.3).

b. Critères biologiques

La connaissance de la cinétique d'élimination d'un radionucléide permet de définir la période biologique T_{bio} , qui combinée à la période physique T_{phys} , définit la période effective T_{eff} :

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phys}} + \frac{1}{T_{bio}} \quad (1.3)$$

La période biologique varie pour chaque organe en fonction de son métabolisme. Elle est également dépendante de la personne contaminée ou traitée. Cette notion montre que la radiotoxicité ne dépend pas seulement de critères physiques comme la période et le type d'émission du radionucléide.

En radiothérapie vectorisée, la fixation du vecteur, sa biodistribution, sa cinétique d'élimination dépendent du vecteur lui-même, de la dose administrée et de la variation de l'expression des récepteurs au niveau de la tumeur [27]. La période effective du radionucléide doit être longue dans la tumeur et courte dans les tissus normaux. Dans le choix du radionucléide le plus approprié, la période physique dont dépend la période effective, doit être 1,5 à 3 fois plus longue que le temps nécessaire à la molécule vectrice pour atteindre la valeur maximale du rapport tumeur/tissus normaux [34].

1.1.4 Importance de la dosimétrie

En cas d'exposition interne accidentelle ou incidentelle, une fois les dispositions d'urgence prises pour le traitement des personnes contaminées, la priorité est de pouvoir estimer rapidement et de manière fiable l'étendue de la contamination et son éventuelle gravité afin de guider l'action thérapeutique. C'est l'un des rôles de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN). Pour cela, la dose absorbée doit être déterminée précisément dans les différents tissus. La dose efficace E est déterminée à partir de ces doses absorbées, pondérées en fonction de la radiosensibilité des tissus [1].

Dans le cas de la radiothérapie vectorisée, la protection des tissus sains est importante car les activités administrées sont très élevées. De plus, à cette problématique s'ajoute la notion d'efficacité du traitement. Les doses absorbées doivent donc être évaluées aussi bien dans les tissus tumoraux que dans les tissus sains irradiés. Les mêmes considérations existent en radiothérapie externe. La détermination des doses absorbées dans les tissus sains et tumoraux peut être réalisée après le traitement afin d'évaluer son efficacité et de détecter d'éventuelles complications. Ceci permet également de comparer différents protocoles thérapeutiques lors d'essais cliniques. Par ailleurs, une dosimétrie prédictive, i.e. réalisée avant le traitement, permet de l'optimiser et d'adapter la quantité de radiopharmaceutique à administrer en fonction du patient. Les principes de justification et d'optimisation des doses reçues par un patient lors d'expositions aux rayonnements ionisants à des fins médicales sont mentionnés dans la directive Européenne Euratom 97/43 transposée dans différents pays Européens (décret d'application 2003-270 du 24 mars 2003).

1.1.5 Conclusion

La réalisation d'études dosimétriques précises suite à l'incorporation d'un radionucléide est primordiale pour :

- la radioprotection des tissus irradiés dans le cas d’une contamination et la radioprotection des tissus sains dans le cas d’une application thérapeutique.
- estimer et/ou optimiser l’efficacité d’un traitement de radiothérapie vectorisée.

La dosimétrie des radionucléides après incorporation se base aujourd’hui communément sur les formalismes développés par la CIPR et le comité Medical Internal Radiation Dose (MIRD).

1.2 Formalismes de la dosimétrie interne

La dosimétrie interne des radionucléides s’est développée dès 1920 [35] dans le domaine de la radioprotection. La méthode de Marinelli présentée en 1948 [36] a été développée par Loevinger pour aboutir au formalisme actuel du Comité Medical Internal Radiation Dose (MIRD) en 1968. Ce formalisme a été publié sous forme de rapports (pamphlets) [37]. Un ouvrage de référence sur la méthode a été publié en 1988 [38] et révisé en 1991 [39]. Le formalisme actuel de la CIPR [1] est équivalent à celui du MIRD. Seule l’appellation des termes change.

1.2.1 Définition de la dose absorbée

La dose absorbée moyenne \bar{D} , dans une région cible k correspond à la quantité d’énergie E_k déposée dans cette région par les rayonnements ionisants émis par une ou plusieurs régions sources, par unité de masse m_k de la région cible k :

$$\bar{D}_k = \frac{E_k}{m_k} \quad (1.4)$$

\bar{D}_k s’exprime en gray (Gy). 1 Gray correspond à 1 *joule.kg*⁻¹.

1.2.2 Fraction absorbée et fraction absorbée massique (FAM)

Le point de départ du formalisme réside dans l’adoption du concept de la fraction absorbée, introduit par Ellett [40, 41].

Soit une région source r_h émettant un rayonnement monoénergétique d’énergie initiale E_0 dans un milieu isotrope et E l’énergie absorbée dans une région cible r_k , la fraction absorbée $\phi(r_k \leftarrow r_h)$ est définie comme :

$$\phi(r_k \leftarrow r_h) = \frac{E}{E_0} \quad (1.5)$$

La fraction absorbée $\phi(r_k \leftarrow r_h)$ est une grandeur sans dimension. Si l’on divise $\phi(r_k \leftarrow r_h)$ par la masse m_k de la région cible, on obtient la fraction absorbée massique $\Phi(r_k \leftarrow r_h)$ exprimée en *kg*⁻¹.

$$\Phi(r_k \leftarrow r_h) = \frac{\phi(r_k \leftarrow r_h)}{m_k} \quad (1.6)$$

1.2.3 Énergie moyenne par transition nucléaire

L'énergie moyenne émise par transition nucléaire, Δ_i , permet de tenir compte des différents types de rayonnements émis lors d'une désintégration. Soit n_i le nombre de particules de type i émis par désintégration et E_i l'énergie moyenne par particule de type i , Δ_i s'écrit comme :

$$\Delta_i = n_i E_i \quad (1.7)$$

L'énergie totale émise par désintégration est alors :

$$\Delta = \sum_i \Delta_i = \sum_i n_i E_i \quad (1.8)$$

Δ_i et Δ s'expriment en $J.Bq^{-1}.s^{-1}$.

1.2.4 Activité cumulée

L'irradiation après administration interne se déroule sur une durée non négligeable. Il est alors nécessaire de considérer l'activité cumulée \tilde{A}_{r_h} , exprimée en Bq.s et correspondant au nombre total de désintégrations survenues dans une source r_h , dans l'intervalle de temps considéré. L'activité cumulée, \tilde{A}_{r_h} , se calcule en intégrant l'activité présente dans la source au cours du temps :

$$\tilde{A}_{r_h} = \int_0^t A_{r_h}(t) dt \quad (1.9)$$

En radioprotection, on considère t égal à 70 ans pour les personnes de moins de 20 ans et égal à 50 ans au-delà de l'âge de 20 ans. Dans le cas de la radiothérapie vectorisée, t est considéré comme suffisamment long pour intégrer toutes les désintégrations émanant de la radioactivité présente lors du traitement (dans la plupart des cas, $t = \infty$).

1.2.5 Dose absorbée

La dose moyenne \bar{D} (Gy) absorbée par la région cible r_k , est alors donnée par l'expression :

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \tilde{A}_{r_h} \sum_i \Delta_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h) \quad (1.10)$$

1.2.6 Facteur S et SEE

Le rapport No. 11 du MIRD [42] propose une expression simplifiée de cette équation en introduisant le concept de facteur S qui correspond à la dose moyenne par unité d'activité cumulée. Le facteur S ($Gy.Bq^{-1}.s^{-1}$) est défini pour un couple de régions source-cible et un radionucléide donnés tel que :

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \Delta_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h) \quad (1.11)$$

En utilisant cette notation, l'équation 1.10 devient :

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \tilde{A}_{r_h} . S(r_k \leftarrow r_h) \quad (1.12)$$

Dans le cas général où une région cible r_k est irradiée par plusieurs régions sources r_h , alors la dose absorbée dans la région r_k est :

$$\bar{D}_{r_k} = \sum_h \tilde{A}r_h \cdot S(r_k \leftarrow r_h) \quad (1.13)$$

L'expression équivalente au facteur S selon le formalisme de la CIPR est la SEE (Specific Effective Energy) :

$$SEE(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \Delta_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h) W_{R_i} \quad (1.14)$$

où W_{R_i} est le facteur de pondération lié à la qualité des rayonnements i . Ce facteur est égal à 1 pour les photons et les électrons (Table 1.2).

1.2.7 Conclusion

Selon les formalisme de la CIPR et du MIRD détaillés ci-dessus, la dose absorbée et la dose équivalente dans une région cible sont le produit de deux grandeurs :

- le facteur S (ou SEE) qui dépend de la géométrie du problème et du radionucléide,
- l'activité cumulée $\tilde{A}r_h$, ou le nombre de désintégrations radioactives ayant eu lieu dans la région source r_h .

Le travail présenté ici concerne essentiellement la détermination des facteurs S. Les différentes méthodes et approches permettant leur détermination sont exposées dans la section 1.4. Les différentes méthodes permettant de déterminer l'activité cumulée sont citées dans la section 1.3.

1.3 Détermination de l'activité cumulée

D'après le formalisme du MIRD (équation 1.12), pour calculer la dose absorbée dans un organe cible irradié par un organe source, il est nécessaire de connaître l'activité cumulée dans l'organe source. La mesure de l'activité fixée dans l'organe source doit être répétée à des temps différents afin d'établir la courbe de décroissance de la fixation dans cet organe. L'activité cumulée correspond à l'aire sous la courbe de l'activité dans l'organe source au cours du temps (figure 1.2).

Il existe différentes méthodes pour mesurer l'activité présente dans une région à un temps donné.

1.3.1 Détermination de l'activité cumulée en radioprotection

1.3.1.1 Anthroporadiamétrie

L'anthroporadiamétrie est une méthode générale permettant de mesurer les rayonnements x et γ émis par des radionucléides incorporés dans le corps humain [43]. On distingue la mesure corps entier de la mesure d'organes particuliers tels que les poumons ou le foie. Cette méthode, utilisée pour la première fois en 1925, a été améliorée par la suite, en particulier dans les années 1940 et 1950 avec le développement de détecteurs d'iodure de

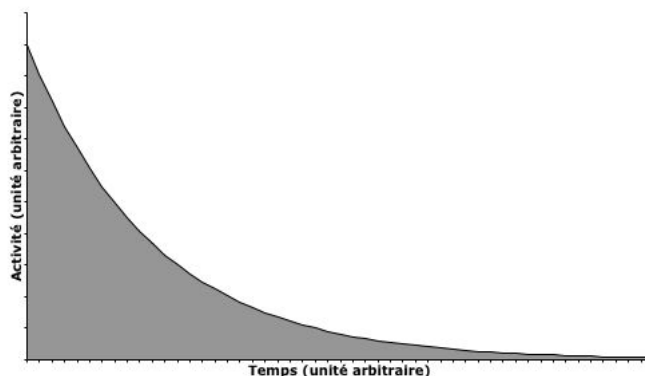


FIG. 1.2 – Activité dans un organe source en fonction du temps.

sodium dopé au thallium (NaI(Tl)). Depuis cette époque, l'anthroporadiométrie est devenue une méthode standard pour la surveillance des travailleurs et l'évaluation de l'étendue d'une contamination interne. Dans les années 1970 et 1980 ont été développés de nouveaux détecteurs composés de matériaux semi-conducteurs. Afin d'isoler les détecteurs des rayonnements parasites, le dispositif est entouré d'un blindage qui consiste généralement en une salle dont les murs de plomb ont plusieurs dizaines de centimètres d'épaisseur. Les rayonnements x et γ émis par le radionucléide interagissent avec les détecteurs qui convertissent l'énergie absorbée en impulsions électriques d'intensité proportionnelle à l'énergie. Ces signaux électriques sont transmis à des analyseurs multicanaux qui fournissent une représentation graphique du spectre énergétique des émissions x et γ mesurées. L'allure de ce spectre permet d'identifier les radionucléides présents dans le sujet. Afin de déterminer la quantité de radionucléide présent dans le sujet, la réponse du détecteur doit être étalonnée pour le radionucléide considéré. Pour cela, une source étalon est placée dans un fantôme physique anthropomorphique ou organe. Les fantômes physiques utilisés ont des densités et des numéros atomiques proches de ceux des tissus humains, de sorte qu'ils atténuent les rayonnements de la même manière [44, 45, 46]. De plus, la localisation précise de la source à l'intérieur du corps peut être déterminée dans certains cas en réalisant plusieurs mesures pour différentes positions des détecteurs [47].

L'anthroporadiométrie est donc une méthode complète qui permet à la fois de déterminer la nature du radionucléide, sa quantité et sa localisation. Cette méthode est bien adaptée aux besoins de la radioprotection.

1.3.1.2 Analyse radio-toxicologique des excréta

En complément de cette méthode, l'analyse radio-toxicologique des excréta (urines et selles) et du sang du sujet est généralement réalisée. Les techniques de mesures utilisées pour ces analyses dépendent du type de rayonnement émis par le radionucléide incorporé. Pour les émetteurs γ , la mesure est réalisée directement par spectrométrie sur les échantillons. Les détecteurs utilisés sont les mêmes que pour l'anthroporadiométrie. La détection des émetteurs β est réalisée avec des compteurs proportionnels ou des compteurs à scintillation liquide.

1.3.2 Détermination de l'activité cumulée en médecine nucléaire

Contrairement aux cas de contaminations internes, en médecine nucléaire, le radionucléide injecté est connu et choisi pour ses propriétés. L'objectif est alors de quantifier et localiser les fixations du radionucléide dans le corps des patients. En médecine nucléaire, le calcul de l'activité cumulée dans les organes fixants peut être réalisé à partir d'une ou plusieurs méthodes [48] :

- les méthodes avec imagerie scintigraphique :
 - l'imagerie en mode planaire
 - la tomographie d'émission monophotonique (TEMP)
- les méthodes sans imagerie :
 - le comptage externe avec un détecteur adapté (sonde NaI ou compteur Geiger-Muller)
 - le comptage de prélèvements sanguins ou de biopsies
 - le comptage des urines ou des selles

1.3.2.1 Méthodes avec imagerie scintigraphique

La mesure des activités fixées au niveau des cibles tumorales et des tissus sains peut être réalisée à partir d'images scintigraphiques. Les détecteurs utilisés fonctionnent sur le principe de la caméra de Anger [49, 50].

a. Principe de la caméra de Anger

La figure 1.3 présente le principe d'une caméra de type Anger, ou gamma caméra.

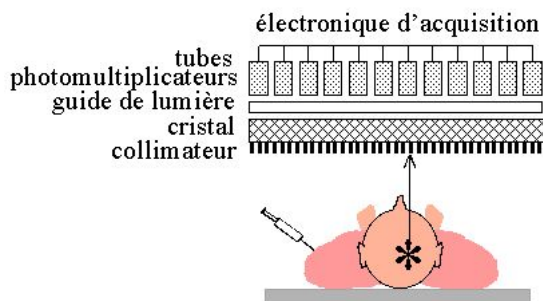


FIG. 1.3 – Principe et composants d'une gamma caméra

Le collimateur, composé de canaux (septas) parallèles, en éventails ou coniques, permet de ne comptabiliser que les photons arrivant de façon parallèle aux septas. Le cristal scintillant convertit l'énergie des photons γ en photons visibles ou UV. Les photomultiplicateurs transforment les photons issus du cristal, et conduits par le guide de lumière, en signal électrique amplifié. Les signaux sont recueillis et traités par une électronique d'acquisition. Les gamma caméras de ce type sont utilisées dans les services de médecine nucléaire (figure 1.4) en mode planaire ou en mode tomographique.



FIG. 1.4 – Gamma caméra TEMP Millennium VG-hawkeye (General Electric Medical System) utilisée dans le service de médecine nucléaire du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) René Gauducheau de Loire Atlantique. Cette caméra est pourvue d’un scanner RX.

b. Mode planaire

La quantification de l’activité cumulée doit tenir compte de toutes les régions fixant le radiopharmaceutique, ce qui sous-entend, dans la plupart des cas, la détermination de l’activité au niveau du corps entier. Cette nécessité oriente généralement vers des protocoles d’imagerie planaire [51]. Ce mode d’acquisition est en effet le plus simple et le plus rapide, ce qui est plus confortable pour les patients. Le plus souvent, les images correspondent aux projections antérieures et postérieures de la biodistribution. Ensuite, la quantification est généralement réalisée à partir de la moyenne géométrique [52] ce qui permet de s’affranchir de la profondeur de la source au sein du patient dans le cas d’une source ponctuelle. En mode planaire, les activités cumulées sont déterminées pour des régions d’intérêt, correspondant généralement aux organes sources.

c. Tomographie d’Emission MonoPhotonique (TEMP)

L’imagerie quantitative en tomographie d’émission monophotonique [53, 54, 55, 56] est plus complexe qu’en mode planaire. En effet, cette méthode nécessite l’utilisation d’un algorithme de reconstruction adapté. Elle est aussi plus longue et donc contraignante pour les patients. Cependant, elle présente un avantage majeur par rapport au mode planaire : elle s’affranchit du problème de la superposition des sources. Cette méthode permet ainsi de calculer l’activité cumulée dans chaque voxel de l’image. Bien que la résolution spatiale des images TEMP soit de l’ordre du cm, la précision gagnée par rapport à une quantification à l’échelle des organes est importante puisque les fixations

sont généralement hétérogènes dans les tumeurs ou organes sources [57, 58, 59, 60]. Il est également possible avec cette méthode de réaliser la quantification sur des régions d'intérêt.

d. Limites des méthodes avec imagerie scintigraphique

La quantification et la localisation des sources par imagerie scintigraphique consiste à détecter uniquement les photons primaires émis parallèlement à l'axe des trous du collimateur. Cette détection est perturbée par plusieurs phénomènes (figure 1.5) :

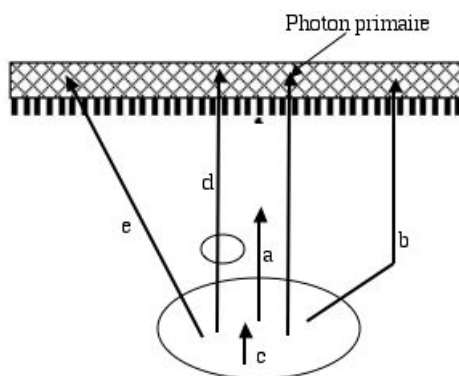


FIG. 1.5 – Illustration des différents phénomènes perturbant la détection des rayonnements avec une gamma caméra

- l'absorption dans le patient (a)
- la diffusion dans le patient (b)
- l'auto-absorption dans les sources épaisses (c)
- la superposition de plusieurs sources en mode planaire (d)
- la pénétration septale à travers le collimateur (e)
- la variation de la résolution spatiale de la caméra en fonction de la profondeur
- l'effet de volume partiel
- le bruit de fond
- et le temps mort de l'électronique de comptage de la caméra, lorsque le taux de comptage est élevé.

Afin de parvenir à une quantification satisfaisante, il est indispensable de corriger ces phénomènes, particulièrement les phénomènes d'absorption et de diffusion. La présence d'un scanner (CT) sur certaines caméras (figure 1.4) permet d'obtenir une carte d'atténuation du patient qui est ensuite utilisée pour corriger le phénomène d'absorption.

1.3.2.2 Méthodes sans imagerie

a. Comptage externe

Le taux de rayonnements émis par un patient au cours du temps peut être mesuré avec un compteur externe. La réalisation d'une mesure juste après l'injection, avant que le patient n'ait uriné, permet d'étalonner la réponse du détecteur. Ce type de comptage permet uniquement d'estimer la fixation corps entier et non celle d'un organe précis. Ces mesures ne peuvent donc pas remplacer les sessions d'imagerie.

b. Prélèvements sanguins et biopsies

Les échantillons de sang prélevés lors des traitements sont comptés dans des activateurs constitués de chambre d'ionisation à puits pressurisée dans des passeurs d'échantillons. La détermination de la concentration de radioactivité présente dans le sang est nécessaire à l'estimation de la dose délivrée à la moelle osseuse [61]. Des échantillons de tissus peuvent être également obtenus par biopsies lorsque les tumeurs sont petites et facilement accessibles [20]. Les comptages de biopsies peuvent servir à valider les mesures effectuées par ailleurs.

c. Collecte des urines et des selles

Souvent l'activité excrétée par les selles est minime et la collecte n'est pas réalisée. Le recueil des urines permet d'estimer l'activité corps entier les premiers jours après l'injection thérapeutique lorsque les sessions d'imagerie ne sont pas encore possibles essentiellement pour des raisons de radioprotection du personnel médical et de saturation de l'électronique de détection de la gamma caméra. Cette collecte offre également la possibilité de vérifier l'activité corps entier estimée par imagerie. Cependant, le recueil des urines requiert une discipline très stricte des patients et est très difficile à mettre en oeuvre.

1.3.3 Conclusion

La quantification des radionucléides est réalisée à partir de méthodes de comptage et d'imagerie. Il s'agit d'une étape délicate mais essentielle de la dosimétrie. Les détecteurs doivent être adaptés au radionucléide mesuré. En radioprotection, la gamme des radionucléides susceptibles d'être à l'origine d'une contamination interne est étendue. En médecine nucléaire, les radionucléides choisis pour les applications thérapeutiques ne sont pas toujours adaptés à la quantification. L'iode 131 par exemple a une énergie γ élevée avec une raie principale à 364 keV et près de 10 % de photons émis à une énergie supérieure à 600 keV. Ces émissions de hautes énergies limitent la qualité des images. De plus, de nombreux phénomènes physiques (atténuation, diffusion, etc.) doivent être corrigés.

Par ailleurs, pour des raisons pratiques, la quantification est, le plus souvent, réalisée à partir d'images planaires. L'activité cumulée est alors déterminée dans des régions correspondant généralement aux organes sources. Une quantification à cette échelle ne permet pas de prendre en compte l'hétérogénéité de distribution de l'activité cumulée dans ces organes. L'imagerie en 3-dimensions TEMP, quant à elle, permet de réaliser la quantification à l'échelle tissulaire. Bien que cette approche soit difficile à mettre en place, elle est cependant nécessaire.

1.4 Détermination des facteurs S

D'après le formalisme du MIRD (équation 1.12), la détermination des facteurs S est nécessaire pour le calcul de la dose absorbée. Le calcul des facteurs S (équation 1.11) dépend du radionucléide, de la représentativité de la géométrie (modèle standard ou spécifique), de sa définition (mathématique ou voxélisée), et du mode de calcul (méthode de Monte-Carlo ou Point Kernel).

1.4.1 Représentativité de la géométrie : du standard au spécifique

Les facteurs S sont liés à la position relative, à la forme et à la masse des organes sources et cibles considérés. Ces paramètres varient pour chaque individu. Historiquement, le formalisme du MIRD a été développé pour les besoins de la radioprotection lors d'applications diagnostiques en Médecine Nucléaire. De plus, les méthodes de détermination des facteurs S nécessitent une puissance et un temps de calcul très important. Pour ces raisons, la première approche dosimétrique a consisté à utiliser des facteurs S calculés pour des géométries anthropomorphiques standards. Ces géométries sont des modèles simples, également appelés fantômes. De nombreuses tables de facteurs S standards sont disponibles pour différents modèles considérant des émissions photoniques et électroniques monoénergétiques et plusieurs radionucléides. L'avantage principal de cette approche est sa rapidité puisque les facteurs S n'ont pas à être calculés pour chaque étude dosimétrique. Cependant, cette approche n'est pas spécifique du patient, les facteurs S étant calculés pour des modèles. L'utilisation d'une géométrie spécifique d'un patient ou d'un sujet contaminé permet au contraire de réalisation de dosimétries personnalisées mais nécessite pour chaque étude un nouveau calcul dosimétrique.

1.4.2 Définition de la géométrie : mathématique vs. voxélisée

La première méthode utilisée pour la construction de géométries anthropomorphes consistait à définir mathématiquement les différentes régions par des équations complexes. Par la suite, grâce à l'évolution de la puissance des ordinateurs, une autre méthode est apparue, consistant à construire la géométrie à partir d'Images anatomiques tomodensitométriques (CT pour Computed Tomography) ou par Résonance Magnétique (IRM). Il s'agit d'images numériques composées d'éléments parallélépipédiques, appelés voxels pour VOLUME X ELEMENT, par analogie aux pixels (PICTURE X ELEMENT) (figure 1.6). Le format des images anatomiques conduit logiquement à définir des géométries anthropomorphes voxélisées. La résolution spatiale des géométries voxélisées est donc fixée par la taille des voxels. Le regroupement par paquets des voxels d'une seule couleur (segmentation) permet de définir un certain nombre de tissus ou organes. Une géométrie définie initialement de façon mathématique peut également être voxélisée, i.e. échantillonnée.

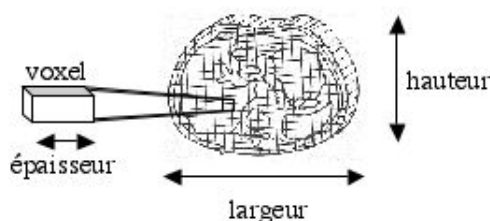


FIG. 1.6 – Définition du voxel.

1.4.3 Types de géométrie

Les géométries utilisées pour la détermination des facteurs S peuvent être des modèles standards mathématiques ou voxélisés. Elles peuvent également être spécifiques d'un patient ou d'un sujet contaminé si elles sont créées à partir de leurs images anatomiques CT ou IRM.

1.4.3.1 Modèles standards

Il existe de nombreux modèles standards mathématiques ou voxélisés.

a. Modèles mathématiques standards

En radioprotection, les modèles mathématiques généralement utilisés sont l'homme et la femme de référence définis par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) initialement dans la publication 23 [62] et plus récemment dans la publication 89 [63]. En médecine nucléaire, six modèles ont été définis par Cristy et Eckerman [64]. Ces modèles représentent un nouveau-né, des enfants de 1, 5 et 10 ans, un adolescent de 15 ans et un adulte (figure 1.7 a). Ils sont hermaphrodites, c'est à dire qu'ils possèdent les organes des deux sexes. Le modèle de l'adolescent de 15 ans était initialement utilisé pour représenter la femme adulte. En 1995, Stabin a défini quatre nouveaux modèles mathématiques : la femme adulte et la femme enceinte de 3, 6 et 9 mois (figure 1.7 b) [65].

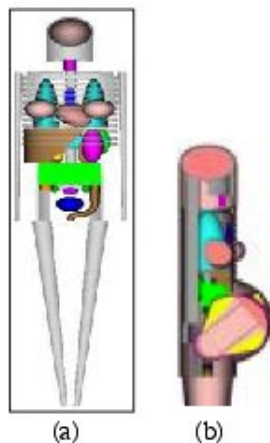


FIG. 1.7 – Modèle mathématique adulte de Cristy et Eckerman [64] (a) et modèle de la femme enceinte de 9 mois de Stabin [65] (b).

b. Modèles voxélisés standards

De nombreux laboratoires, en particulier dans le domaine de la radioprotection, ont créé des modèles voxélisés hommes et femmes [66]. Ces modèles présentent l'avantage d'être plus réalistes que les modèles mathématiques. Ils sont généralement segmentés avec beaucoup de détails. Le modèle de Zubal (figure 1.8) dont la taille et le poids sont proches de ceux du modèle mathématique adulte de Cristy et Eckerman, est une matrice de 128 x 128 x 243 voxels, composée de 68 tissus et organes [67]. Le laboratoire national allemand de radioprotection (GSF) a également créé une famille de modèles voxélisés (figure 1.9) [68, 69], d'âges et de morphologies différentes. Des laboratoires brésiliens (figure 1.10) [70, 71] et japonais (figure 1.11) [72] ont chacun développé des modèles voxélisés standards homme et femme, correspondant aux morphologies moyennes de ces pays. Contrairement à la plupart des modèles voxélisés obtenus à partir d'images CT ou IRM, le modèle voxélisé

VIP-man (figure 1.12) [73] a été créé à partir de photos des coupes transversales découpées dans un cadavre préalablement congelé.



FIG. 1.8 – Modèle voxelisé de Zubal [67].

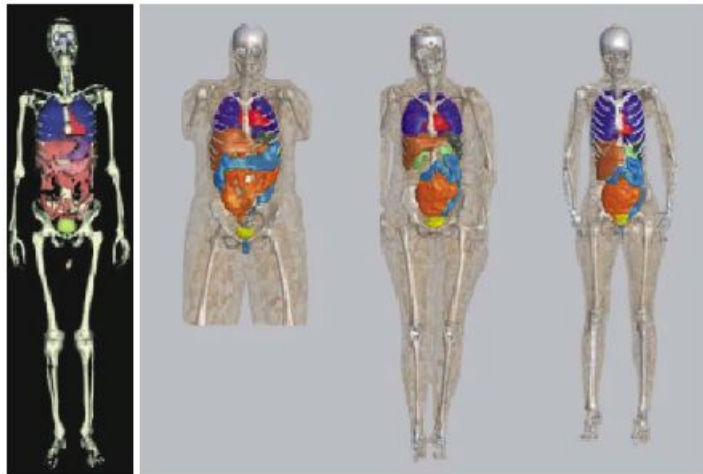


FIG. 1.9 – Famille de modèles voxelisés développée par l’Institut National Allemand de Radioprotection (GSF). Golem (à gauche) est un homme adulte et Holga, Donna et Irène (à droite) sont trois femmes adultes de morphologies différentes [68, 69].

1.4.3.2 Géométries voxelisées personnalisées

Les images CT ou IRM des patients ou personnes contaminées constituent une représentation numérique tridimensionnelle de leur anatomie qui peut être utilisée pour construire une géométrie spécifique de ces personnes. Généralement, la réalisation d’une imagerie CT à visée diagnostique est comprise dans le protocole thérapeutique des patients en médecine nucléaire. En radioprotection, on utilise davantage l’Imagerie par Résonance Magnétique pour limiter l’irradiation du sujet contaminé. Compte tenu de la nature numérique des images anatomiques CT et IRM, les géométries spécifiques sont logiquement voxelisées. Cependant, théoriquement, il est possible d’envisager la création de géométries spécifiques mathématiques.

La segmentation des modèles voxelisés standards est généralement très détaillée. Cette étape, longue et délicate, doit également être réalisée pour chaque géométrie spécifique.



FIG. 1.10 – Max (à gauche) et Fax (à droite), deux modèles voxélisés homme et femme développés par le Département d’Energie Nucléaire de l’Université de Recife (Brésil) [70, 71].

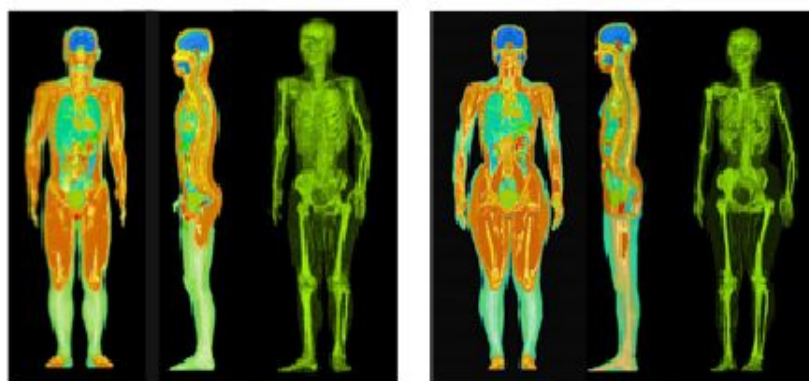


FIG. 1.11 – Modèles voxélisés homme (à gauche) et femme (à droite) japonais développés par l’Institut de Recherche en Energie Atomique du Japon [72].

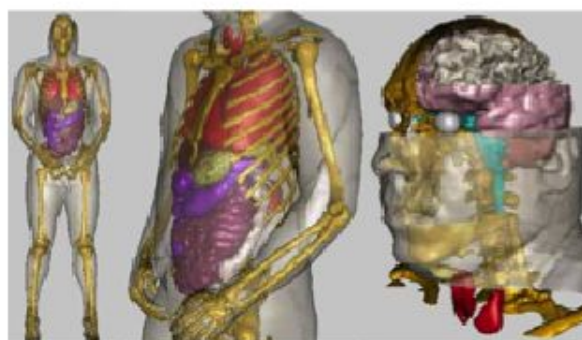


FIG. 1.12 – Modèle voxélisé VIP-man développé par Xu à l’Institut Polytechnique de New-York [73].

1.4.4 Choix d'un type de géométrie

Peter [78] et Xu [76] discutent dans leurs publications des avantages et inconvénients des définitions mathématiques et voxélisées des géométries pour les calculs dosimétriques interne. Selon eux, les géométries voxélisées, de part leur définition, présentent des inconvénients majeurs :

- La résolution spatiale d'une géométrie voxélisée est limitée par la taille des voxels. Les structures fines ou de petites tailles peuvent alors être mal définies ce qui n'est pas le cas pour les géométries mathématiques.
- Les surfaces quadratiques définies mathématiquement sont continues. Celles définies par des voxels présentent un aspect "en escalier" peu réaliste et qui peut avoir une influence sur le calcul dosimétrique.
- Les géométries voxélisées requièrent plus de puissance de calcul que les géométries mathématiques.

Cependant, l'utilisation de géométries voxélisées permet de calculer les distributions de dose à l'intérieur des organes, mais aussi de prendre en compte très facilement (i.e. sans définition supplémentaire de surfaces) la distribution hétérogène de la fixation radioactive au sein des tumeurs et organes sources ce qui est plus réaliste [57, 58, 59, 60]. Pour un calcul à l'échelle du voxel, l'équation générale (équation 1.13) du formalisme du MIRD devient :

$$\bar{D}_{\text{voxel}_k} = \sum_h \tilde{A}_{\text{voxel}_h} \cdot S(\text{voxel}_k \leftarrow \text{voxel}_h) \quad (1.15)$$

De par leur définition, les modèles mathématiques limitent les calculs de dose et la définition des sources au niveau des organes. Pour dépasser cette limite, des géométries mathématiques détaillées ont été définies pour des organes tels que le coeur [74] ou les reins [75].

Par ailleurs, les géométries spécifiques sont voxélisées du fait de la nature numériques des images anatomiques. Le choix d'une approche standard ou spécifique dépend de l'objectif de l'étude dosimétrique réalisée. Les modèles sont utiles, par exemple, pour évaluer la dose efficace E en radioprotection [76], comparer l'effet d'un radiopharmaceutique [77] ou évaluer différentes méthodes de reconstruction [78]. Au contraire, pour certains cas de contamination interne et lors d'applications thérapeutiques, l'anatomie du sujet doit être considérée.

1.4.5 Transport des rayonnements [79, 80, 81]

La représentation géométrique du patient est utilisée pour simuler le transport des rayonnements et calculer les facteurs S entre les régions sources et cibles. Deux méthodes de calcul sont détaillées ici. La première méthode, appelée méthode de Monte-Carlo, permet de simuler directement le transport des particules dans une géométrie complexe. La deuxième méthode, appelée Point Kernel, est indirecte. Les Points Kernels sont calculés pour une source isotrope dans un milieu homogène infini. La distribution tridimensionnelle d'activité cumulée spécifique au patient est ensuite prise en compte par convolution.

1.4.5.1 Méthode de Monte-Carlo

En dosimétrie interne, la géométrie considérée est le corps humain. Il s'agit d'un milieu complexe en terme de forme et de densité. Le calcul des doses délivrées dans un tel milieu est délicat. La méthode de Monte-Carlo est employée pour résoudre, par un artifice statistique, ce type de problèmes complexes pour lesquels les approches traditionnelles analytiques ou numériques s'avèrent insuffisantes. L'élément est suivi depuis sa formation jusqu'à sa disparition ainsi que tous les autres éléments qui sont engendrés par le premier. Pour utiliser une méthode de Monte-Carlo, le problème doit être reformulé en termes de probabilités. Les processus stochastiques considérés sont alors décrits par des lois de probabilité échantillonnées à partir de nombres aléatoires équidistribués issus d'un générateur. L'incertitude du calcul est liée au nombre de tirages de nombres aléatoires. Ce principe lui a valu son nom, par analogie avec le caractère aléatoire de la roulette du Casino de Monte-Carlo.

La méthode de Monte-Carlo, apparue dès les années 40, constitue aujourd'hui l'outil de base des statisticiens. Elle est utilisée dans de nombreux domaines pour simuler les phénomènes obéissant à des lois statistiques. Le transport des particules dans la matière étant par nature stochastique, il est aisé de lui trouver un équivalent exploitable : chaque "histoire" correspond au suivi de la cascade de particules engendrée par une particule primaire. Les variables aléatoires sont les paramètres d'interaction (nature de l'interaction, type de particule créée, transfert d'énergie, etc...). Les distributions de probabilité correspondent, quant à elles, aux différentes sections efficaces d'interaction. Le développement particulièrement important de la simulation du transport des particules par la méthode de Monte-Carlo est dû, d'une part, à l'essor de la physique quantique qui a permis de calculer les sections efficaces d'interaction des particules avec la matière, et d'autre part, à l'accroissement des performances des ordinateurs.

En 1963, Berger [82] présente dans un article les principes de la méthode de Monte-Carlo et les premières applications en physique médicale. Depuis, l'utilisation de la méthode de Monte-Carlo dans ce domaine s'est largement généralisée [83, 84, 79, 85]. De nombreux codes Monte-Carlo ont été développés tels que les codes MCNP(X) (Monte-Carlo -Particles)[86], EGS (Electron-Gamma Shower) [87], GEANT (<http://www.info.cern.ch/asd/geant4/geant4.html>), TRIPOLI [89], PENELOPE (PENetration and Energy LOSS of Positrons and Electrons) [88], etc.

Dans ce paragraphe sont cités les principes généraux de la méthode de Monte-Carlo, communs à tous les codes. Les particularités du code MCNPX, utilisé pour le développement de notre méthode de dosimétrie personnalisée seront détaillées dans le chapitre suivant.

a. Méthodes d'échantillonnage : directe ou par réjection

La méthode de Monte-Carlo consiste à échantillonner les lois de probabilité décrivant un processus stochastique en utilisant des nombres aléatoires équidistribués. Cette échantillonnage est réalisé à partir de deux méthodes : le méthode directe (ou d'inversion) et la méthode de réjection. Soit $f(x)$ la fonction de densité de probabilité de la variable aléatoire x à échantillonner sur un intervalle $[a,b]$ (figure 1.13), et $F(x)$ la fonction de densité de probabilité cumulée (figure 1.14) correspondante :

$$F(x) = \int_a^x f(x)dx \quad (1.16)$$

$(a \leq x \leq b)$ avec $F(b) = 1$

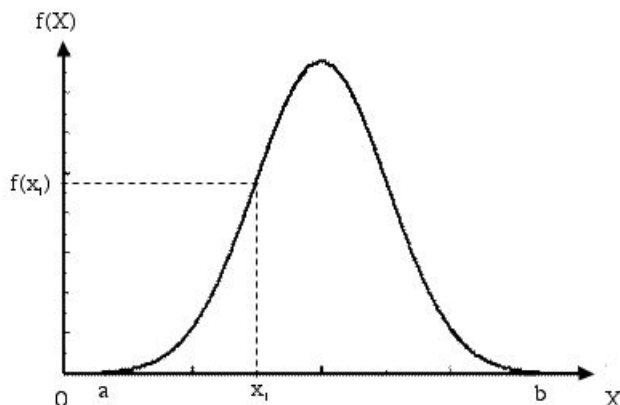


FIG. 1.13 – Fonction de densité de probabilité $f(X)$ de la variable aléatoire x .

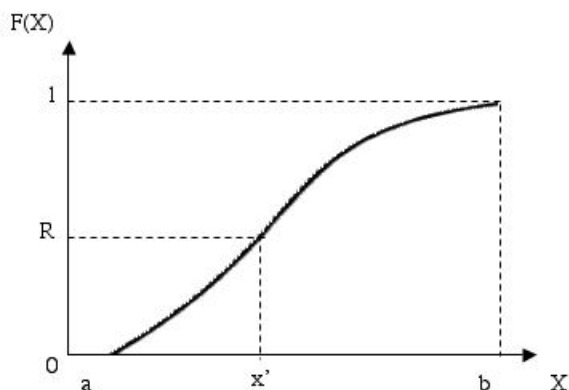


FIG. 1.14 – Densité de probabilité cumulée $F(X)$ obtenue en intégrant la densité de probabilité $f(X)$.

$F(x)$ variant entre 0 et 1 pour $x \in [a, b]$, il est possible de générer un nombre aléatoire R compris entre 0 et 1 tel que $R = F(x)$. C'est ce que l'on appelle l'égalité des fonctions de répartition. La valeur échantillonnée x' est alors obtenue en résolvant l'équation $x' = F^{-1}(R)$. Ceci n'est possible que si la fonction de densité de probabilité $f(x)$ est intégrable et si la fonction de densité de probabilité cumulée $F(x)$ ainsi obtenue est réversible.

Ces deux conditions étant rarement réalisées, la méthode de réjection [90] a été développée. Elle comporte trois étapes :

- La fonction de densité de probabilité $f(x)$ est normalisée par sa valeur maximale pour obtenir une nouvelle densité de probabilité $f'(x)$. Ceci implique que $f(x)$ soit bornée entre $x = a$ et $x = b$ et complètement définie sur l'intervalle et que sa valeur maximale f_{max} soit connue.
- Un nombre R_1 est tiré aléatoirement dans l'intervalle $[0, 1]$ et une valeur aléatoire x' est calculée dans l'intervalle $[a, b]$ de sorte que $x' = a + (b - a).R_1$.
- Un deuxième nombre R_2 est tiré aléatoirement et la condition $R_2 < f'(x')$ est testée. Si cette condition est satisfaite, x' est accepté, sinon, il est rejeté de nouvelles valeurs sont testées.

b. Les générateurs de nombres aléatoires

La génération de nombres aléatoires joue un rôle fondamental pour l'application de la méthode de Monte-Carlo. La précision de la simulation dépend directement de la qualité du générateur de nombres aléatoires utilisé. La méthode de Lehmer, également appelée méthode de résidus de congruence, est la plus communément utilisée. Les générateurs de ce type fournissent des nombres pseudo-aléatoires à partir d'une graine ξ_0 et de la relation suivante :

$$\xi_i = (A.\xi_{i-1} + B) \text{ modulo } M \quad (1.17)$$

où A et B sont des constantes et $i = 1, 2, 3, \dots$. La valeur modulo M est généralement égale à 2^b , b étant le nombre de bits codant un entier pour l'ordinateur utilisé. Dans la mesure où la série obtenue est périodique, on parle de nombre pseudo-aléatoires. Une même graine conduira toujours à la même série de nombres pseudo-aléatoires. Pour modifier la série, la graine doit être changée. La connaissance des distributions à échantillonner permet d'utiliser des générateurs uniformes sur l'intervalle $[0,1[$. Les tests de χ^2 et Kolmogorov-Smirnov permettent de tester la qualité du générateur en vérifiant cette uniformité.

c. Estimation de l'erreur

Une quantité x calculée par méthode de Monte-Carlo n'a de signification que si elle est associée à une erreur. Il existe différentes méthodes pour estimer cette erreur. La démarche adoptée par les codes MCNP et MCNPX est la suivante :

- Soit N le nombre total d'histoires que l'on souhaite simuler, la valeur moyenne \bar{x} est estimée suivant l'équation :

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (1.18)$$

où x_i est la valeur estimée pour la i^{eme} histoire.

- La variance associée est estimée à partir de la distribution de x_i :

$$s_x^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 \quad (1.19)$$

- Si les variables x_i suivent une distribution normale, la variance de \bar{x} est :

$$s_{\bar{x}}^2 = \frac{s_x^2}{N} \quad (1.20)$$

- La quantité moyenne calculée \bar{x} est présentée accompagnée de la valeur de déviation standard $s_{\bar{x}}$ de telle sorte que le résultat final qui doit être considéré est :

$$x = \bar{x} \pm s_{\bar{x}} \quad (1.21)$$

d. Transport des photons

Les photons subissent en moyenne un faible nombre d'interactions catastrophiques (i.e. interactions entraînant une modification radicale de la trajectoire et de l'énergie ou une

disparition). Le transport des photons dans la matière peut donc être traité événement par événement. De plus, les sections efficaces des différentes interactions des photons dans la matière sont aujourd'hui connues avec un haut degré de précision.

e. Transport des électrons

Un électron peut subir jusqu'à 10^4 collisions élastiques au cours d'un ralentissement entre 1 MeV et 1 keV. Un traitement "événement par événement" du transport des électrons, tel qu'il est pratiqué pour les photons, n'est donc pas envisageable compte tenu du temps de calcul qui serait nécessaire. La simulation est alors traitée de façon à ce que chaque étape d'une histoire soit composée d'une suite d'événements condensés.

Une classification établie par Berger [82] distingue deux classes de codes : les codes de classe I et les codes de classe II.

- Dans un code de classe I, l'histoire d'un électron est divisée en plusieurs étapes. L'énergie perdue au cours de chaque étape est calculée à partir du pouvoir de ralentissement total. Cette énergie est alors déposée en fin ou en milieu d'étape et le changement de direction est échantillonné suivant une théorie de diffusion multiple.
- Le principe des codes de classe II, appelé également procédure mixte, consiste à prendre en compte les événements catastrophiques événement par événement, tandis qu'un schéma de classe I est appliqué pour les autres collisions. L'intérêt majeur des codes de classe II par rapport aux codes de classe I réside dans une meilleure prise en compte des fluctuations de pertes d'énergie. Ils permettent également d'assurer correctement la génération des particules secondaires. Les codes de classe II sont en contrepartie plus coûteux en temps de calcul.

Une présentation plus détaillée du transport des photons et des électrons par le code MCNPX est présentée dans le chapitre suivant (chapitre 2).

1.4.5.2 Méthode Point Kernel [91]

La méthode Point Kernel est basée sur la distribution de dose autour d'un point source isotrope, dans un milieu homogène infini (généralement de l'eau). A l'origine de ce concept, on trouve les travaux de Berger [92] qui introduisit en 1968 la notion de "point isotropic specific absorbed fraction" pour les émissions de photons monoénergétiques. Plus tard, il a étendu cette notion à des émetteurs β [93]. Il est alors possible de convoluer la distribution des activités par le Point Kernel correspondant au milieu et aux émissions considérées. Cette opération peut être accélérée par l'utilisation de méthodes de convolution rapides, comme les transformations de Fourier ou Hartley [94, 95, 96]. Le Point Kernel peut être évalué pour tous les types de particules (photons, électrons, alpha) et tous les milieux (eau, tissus, os, ...). Il est également possible de définir des Points Kernels en intégrant toutes les émissions d'un même type pour un radionucléide donné. Cependant, les Points Kernels étant calculés dans un milieu homogène infini, cette méthode ne permet pas de prendre en compte les différentes densités du corps humain.

a. Points Kernels pour les électrons

Les Points Kernels pour les électrons monoénergétiques sont fréquemment utilisés pour les calculs de dose, dans les cas où la géométrie du système considéré est dans l'échelle de

grandeur du parcours maximal des électrons et où le milieu peut être considéré comme homogène sur ce parcours. Les Points Kernels pour les électrons monoénergétiques ont été calculés pour la première fois par Spencer à la fin des années 50 à l'aide d'une résolution numérique des équations de transport des électrons suivant le principe d'approximation du ralentissement continu [97, 98]. Par la suite, Cross et Williams [99, 100] réalisèrent des études de mesure et calcul de Points Kernels (source planaire ou ponctuelle) basées sur la méthode de Spencer. Une importante avancée a été réalisée avec le développement du code de Monte-Carlo ETRAN (Monte Carlo Code System for Electron and Photon Through Extended Media) qui permet d'éviter l'approximation de ralentissement continu [101]. Ce code fut utilisé pour le calcul de Points Kernels pour des électrons monoénergétiques [102]. Ces résultats furent intégrés pour le spectre bêta de 6 radionucléides potentiellement intéressants pour la radioimmunothérapie [103]. En 1991, des Points Kernels pour les électrons monoénergétiques furent calculés avec une version améliorée du code ETRAN [104] (révisions des pouvoirs d'arrêts des électrons et des sections efficaces du rayonnement de freinage). D'autres codes Monte-Carlo ont également été utilisés pour le calcul des Points Kernels. En 1990, Simpkin [105] publie des Points Kernels pour des électrons monoénergétiques et pour 8 radionucléides potentiellement intéressants en radioimmunothérapie (^{32}P , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{186}Re et ^{188}Re) calculés avec le code EGS4. Plus récemment, des Points Kernels pour 147 radionucléides émetteurs bêta, ont été calculés à l'aide du code ACCEPT, dérivé du code ETRAN [106]. Quelque soit la méthode de calcul utilisée, les résultats obtenus sont suffisamment concordants pour que les Points Kernels soient considérés comme des données fiables, utilisables comme données d'entrée pour des géométries plus complexes.

b. Point Kernel pour les photons

Les Points Kernels peuvent également être calculés dans le cas d'émissions photoniques (pour des émissions monoénergétiques ou des radionucléides). Par exemple, le rapport MIRD N° 2 [92] présente les fractions absorbées massiques $\Phi(x)$ à une distance x d'une source ponctuelle de photons monoénergétiques dans un milieu homogène aqueux, calculées analytiquement telles que :

$$\Phi(x) = \left[\frac{\mu_{en}}{\rho} \cdot \frac{1}{4\pi x^2} \cdot e^{-\mu x} \right] B_{en}(\mu x) \quad (1.22)$$

où μ et μ_{en} sont respectivement le coefficient d'atténuation linéique et le coefficient d'absorption linéique des photons d'énergie donnée, ρ la densité du milieu et B_{en} le facteur d'accumulation de dose (build-up factor) qui tient compte de la contribution des photons diffusés pour l'énergie déposée sur le libre parcours moyen μx depuis le point source.

D'autres Points Kernels générés par le code de Monte-Carlo EGS4 ont été proposés par Furhang et al [107] pour 14 radionucléides en milieu aqueux (^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{111}In , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{117m}Sn et ^{99m}Tc). Lechner [108] propose une approche commune pour la dosimétrie des photons et des particules bêta, basée sur un ajustement des tables de Berger pour les photons [92] et les électrons [93]. La fonction empirique proposée est également valable les particules bêta. Comme dans le cas des électrons, les Points Kernels pour les photons peuvent être aisément inclus dans des programmes de calcul plus complexes.

c. Facteurs S dans des voxels

La rapport MIRD N° 17 [57] présente des facteurs S calculés dans des voxels cubiques de 6 et 3 mm de coté composés de tissus mous, considérant cinq radionucléides utilisés en médecine nucléaire (^{32}P , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{99m}Tc et ^{131}I). Différentes distances entre les voxels sources et cibles ont été considérées. La distribution d'activité cumulée peut être convoluée avec ces facteurs S.

1.4.6 Association transport/modèle

Des outils dosimétriques ont été développés en associant des géométries mathématiques ou voxélisés, standards ou spécifiques, aux méthodes de calculs détaillées ci-dessus [109, 85].

1.4.6.1 Dosimétrie standard

Les facteurs S standards calculés pour une géométrie fixe sont tabulés pour de nombreux radionucléides. Ces bases de données peuvent être utilisées directement pour le calcul dosimétrique. C'est le principe de la dosimétrie standard.

Les résultats ainsi obtenus correspondent à un modèle standard fixe. Connaissant les masses réelles des organes d'un patient, il est possible de corriger les valeurs standards manuellement [110]. Par exemple, dans une évaluation dosimétrique du traitement radioimmunothérapeutique des lymphomes non-Hodgkiniens à l'iode 131, Rajendra [111] corrige les valeurs standards par le ratio des masses standards et spécifiques de cinq régions sources (poumons, foie, rate, reins, et corps entier). Yamaguchi [112] présente une méthode de transformation tenant compte de la masse des organes sources et de la distance entre source et cible. Différents logiciels de dosimétrie ont été développés à partir des bases de données standards.

a. Logiciel MIRDOSE

Le logiciel MIRDOSE [113], développé par Stabin, est le premier outil dosimétrique mis à la disposition de la communauté internationale. De ce fait, il est considéré comme l'outil de référence et est le plus utilisé actuellement en médecine nucléaire. Différentes versions ont été développées. MIRDOSE3 est la version la plus récente. Dans cette version, 10 modèles géométriques [64, 65] et 223 radionucléides sont disponibles. Les facteurs S sont obtenus selon la méthodologie proposée par le rapport MIRD N° 11 [42], à partir des données de désintégration de Weber [114] et de fractions absorbées massiques (FAMs), calculées à partir de différentes méthodes selon le type de rayonnement.

Pour les rayonnements non pénétrants (électrons et bêta), les FAMs sont généralement calculées selon le formalisme du MIRD [39] : $\Phi(r_k \leftarrow r_h) = 1/m$ lorsque la source r_h et la cible r_k sont confondues (m étant la masse de l'organe source-cible), et $\Phi(r_k \leftarrow r_h) = 0$ lorsque source et cible sont distinctes. Trois configurations font exception à cette règle :

- Lorsque la région source est le contenant et la région cible est la paroi d'un même organe : la FAM est alors prise comme $\frac{1}{2m_h}$, m_h étant la masse du contenant de l'organe.

- Lorsque la source est le corps entier : la FAM est extrapolée linéairement à partir de $\frac{1}{m_{TB}}$, où m_{TB} est la masse du corps entier.
- Lorsque l’on considère l’irradiation de la moelle osseuse par l’os : le modèle d’Ecckerman [115] est alors utilisé pour tenir compte de la fraction de moelle active présente dans les différents os.

Pour les rayonnements pénétrants (photons) [64], le code Monte Carlo ALGAMP [116] a été utilisé avec 60000 particules simulées. Pour ces calculs, le théorème de réciprocité défini par Loewinger dans le rapport N°1 du MIRD [37] a été appliqué. Selon le théorème de réciprocité :

$$\Phi_i(r_1 \leftarrow r_2) = \Phi_i(r_2 \leftarrow r_1) = \Phi_i(r_1 \leftrightarrow r_2) \quad (1.23)$$

où $\Phi_i(r_1 \leftarrow r_2)$ est la fraction absorbée massique (FAM) dans la région cible r_1 considérant une irradiation de type i provenant de la région source r_2 , $\Phi_i(r_2 \leftarrow r_1)$ est la FAM dans la région cible r_2 considérant une irradiation de type i provenant de la région source r_1 . La double flèche indique que les régions r_1 et r_2 peuvent être considérées indifféremment comme source et cible.

Les modèles mathématiques ORNL [64] sont composés de différents tissus (os, poumons et tissus mous) et sont entourés de vide, ce qui introduit une interface tissus-vide. Par conséquent, le théorème de réciprocité ne devrait pas être applicable. Cependant, Cristy [117] a montré que pour la plupart des paires d’organes d’un modèle hétérogène, les FAMs obtenues par le théorème de réciprocité étaient quasiment égales pour une irradiation photonique. Ceci est vrai, en particulier, quand les organes source et cible sont composés de tissu mou. Dans ce cas, le théorème de réciprocité a été appliqué. Dans les autres cas, des facteurs correctifs ont été appliqués. Ces facteurs sont déterminés par simulation Monte-Carlo pour une configuration donnée et appliqués à d’autres configurations. Les cas pour lesquels le théorème de réciprocité ne s’applique pas sont :

- Lorsque l’un des organes est le squelette pour des photons d’énergie inférieure à 200 keV.
- Lorsque l’un des organes est le poumon pour des photons d’énergie inférieure à 100 keV.
- Lorsque l’un des organes est le corps entier pour des photons inférieurs à 200 keV

Lorsque l’un des organes est proche de l’interface tissus-vide, aucun facteur correctif n’a été appliqué car l’écart entre les FAMs obtenues par le théorème de réciprocité calculées par Cristy [117] est inférieur à 10%.

Lorsque l’incertitude statistique des calculs Monte-Carlo dépasse 50%, une méthode Point Kernel est appliquée [118], à partir des données publiées par Berger [92]. En général, ce cas apparaît pour des organes cibles de petite taille, distants de l’organe source et pour les énergies de photons les plus faibles ou les plus élevées. Le calcul des Points Kernels est réalisé pour un milieu homogène infini (eau). L’hétérogénéité du corps humain n’est donc pas prise en compte directement. Des facteurs correctifs ont été évalués pour la prendre en compte indirectement. Ces facteurs sont évalués pour des photons monoénergétiques entre 10 et 4000 keV par comparaison avec des simulations Monte Carlo pour quelques cas représentatifs. Les cas considérés sont pour une irradiation entre :

- des organes composés de tissus mous,

- la peau et les tissus mous,
- le cerveau et les tissus mous,
- le squelette et les tissus mous,
- et les poumons et les tissus mous

Les tumeurs sont considérées indépendamment du reste du corps et sont modélisées par des sphères de masses différentes (de 0,01 g à 6 kg). Les fractions auto-absorbées dans ces sphères pour les photons sont issues des rapports MIRDOSE N° 3 et 8 [119, 120] et des travaux de Siegel [121] pour les électrons et les émissions bêta.

Les résultats sont exprimés en terme de dose par activité administrée. Les temps de résidence τ_{h_i} dans les différentes régions sources sont fournies par l'utilisateur ou proviennent des modèles implémentés dans le logiciel, tels que les modèles du trajet gastro-intestinal [122] et de la vessie [123].

Bien que très utilisé, le logiciel MIRDOSE3 n'a pas reçu l'aval de la Food and Drug Administration (FDA).

b. Logiciel MABDOSE

Le logiciel MABDOSE développé par Jonhson [124, 125], utilise également des bases de données de fractions absorbées calculées pour des modèles mathématiques standards. Cependant, ce logiciel permet d'introduire des tumeurs et métastases sous forme de sphères dans le modèle mathématique. La nouvelle géométrie est prise en compte par un calcul direct de type Monte-Carlo.

c. Logiciel DOSE3D

Le logiciel Dose3D, développé par Clairand [126, 127, 128], utilise des bases de données de facteurs S calculés entièrement avec le code Monte-Carlo EGS4. La représentativité des modèles géométriques est également améliorée avec notamment une meilleure prise en compte des variations morphologiques interindividuelles caractérisant la population adulte. Pour cela, plusieurs classes de modèles mathématiques modélisant des hommes et des femmes de différentes tailles ont été créées à partir de données anthropométriques issues d'autopsies médico-légales.

d. Logiciel OLINDA

Les facteurs S standards sont calculés pour des organes sources et cibles ayant un poids, une forme et une position fixe. Les masses réelles des organes des patients peuvent être évalués à partir des images scanner ou IRM. Les valeurs standards peuvent alors être corrigées pour se rapprocher d'une dosimétrie personnalisée. Le logiciel OLINDA, développé par Stabin [129], intègre une correction automatique en fonction de la masse réelle des organes des patients. Ce logiciel est une extension du logiciel MIRDOSE3. Il a reçu une exemption de la FDA.

Lorsque les organes source et la cible sont confondus, la position n'influent pas le calcul, une correction de la masse de l'organe est efficace. Dans le cas d'émissions non-pénétrantes (électrons et alpha), le facteur correctif appliqué correspond au rapport des

masses selon l'équation 1.24. Dans le cas d'émissions pénétrantes (photons), l'équation 1.25 est appliquée.

$$S_{(r\leftarrow r)}(patient) = S_{(r\leftarrow r)}(standard) \cdot \frac{M_r(standard)}{M_r(patient)} \quad (1.24)$$

$$S_{(r\leftarrow r)}(patient) = S_{(r\leftarrow r)}(standard) \cdot \left[\frac{M_r(standard)}{M_r(patient)} \right]^{\frac{2}{3}} \quad (1.25)$$

où $S_{(r\leftarrow r)}(standard)$ et $S_{(r\leftarrow r)}(patient)$ sont les facteurs S auto-absorbés dans l'organe r , respectivement calculés pour le modèle standard et ajusté pour le patient considéré, $M_r(standard)$ et $M_r(patient)$ sont les masses de l'organe r du modèle standard et du patient considéré.

Cependant, il n'existe pas de correction efficace lorsque les organes source et cible sont distincts. Le logiciel OLINDA utilise donc dans ces cas là, les facteurs S standards pour l'évaluation dosimétrique.

e. Logiciel SEECAL

Le logiciel SEECAL, développé par Cristy et Eckerman [130], est l'équivalent du logiciel MIRDOSE3 pour la radioprotection. Il permet de calculer les doses équivalentes H dans des organes cibles et la dose efficace E dans le corps entier à partir des Fractions Absorbées Massiques Φ tabulées pour la famille de modèles mathématiques du Laboratoire National Oak Ridge (ORNL) [64]. Cependant, pour les modèles de l'homme et de la femme adulte, l'homme et la femme de référence [62] ont été substitués aux modèles ORNL. Les modes de calcul des FAMs pour les électrons et les photons sont identiques à ceux du logiciel MIRDOSE3. Les données de désintégrations nucléaires sont issues du rapport N° 38 de la CIPR [131] et de Weber [114].

1.4.6.2 Dosimétrie personnalisée par méthode Point Kernel

La convolution des valeurs d'activités cumulées par des Points Kernels pré-calculés permet de réaliser un calcul dosimétrique personnalisé. Différents logiciels ont été développés sur ce principe :

- **Voxeldose** développé par le laboratoire universitaire QUANT.I.F (Rouen) [138].
- **3D-ID** (initialement IDTP) développé par le Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New-York) [132, 133].
- **DOSEFFT** développé par le centre Anderson (Texas) [134],
- **"Royal Marsden Dosimetry Package" (RMDP)** développé par le département de physique du Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer research (Sutton) [135, 136].
- **"Radionuclide Treatment planning and absorbed Dose estimation System" (RTDS)** développé par le centre médical national " City of Hope " (Californie) [137].

Ces logiciels permettent de réaliser à la fois la quantification de la distribution des activités cumulées dans le patient et l'estimation dosimétrique correspondante. Selon les logiciels, le calcul dosimétrique se fait à partir de Points Kernels et/ou de facteurs S

calculés dans des voxels cubiques composés de tissus mous (cf. 1.4.5.2.c). Le logiciel RMDP propose les deux approches. Ces logiciels permettent d'obtenir une distribution spatiale de dose à l'échelle du voxel tout en prenant en compte l'hétérogénéité de distribution de l'activité cumulée dans les organes sources.

Cependant, les Points Kernels et facteurs S à l'échelle du voxel sont calculés pour un milieu homogène (généralement du tissus mous) et les hétérogénéités de densité et de composition ne peuvent pas être prises en compte directement.

1.4.6.3 Dosimétrie personnalisée par méthode de Monte-Carlo

La méthode de Monte-Carlo simule le parcours des particules dans une géométrie complexe. L'association d'un code Monte-Carlo avec une géométrie spécifique à l'anatomie du patient obtenue par imagerie CT ou IRM permet la réalisation d'une dosimétrie personnalisée. Cette association est réalisée par l'intermédiaire d'une interface graphique (figure 1.15). La dosimétrie personnalisée par méthode Monte-Carlo permet d'obtenir une distribution spatiale de dose à l'échelle du voxel (figure 1.16) tout en prenant en compte l'hétérogénéité de distribution de l'activité cumulée dans les organes sources. Par ailleurs, cette méthode permet de considérer l'hétérogénéité de densité et de composition du corps humain, contrairement à la méthode Point Kernel.

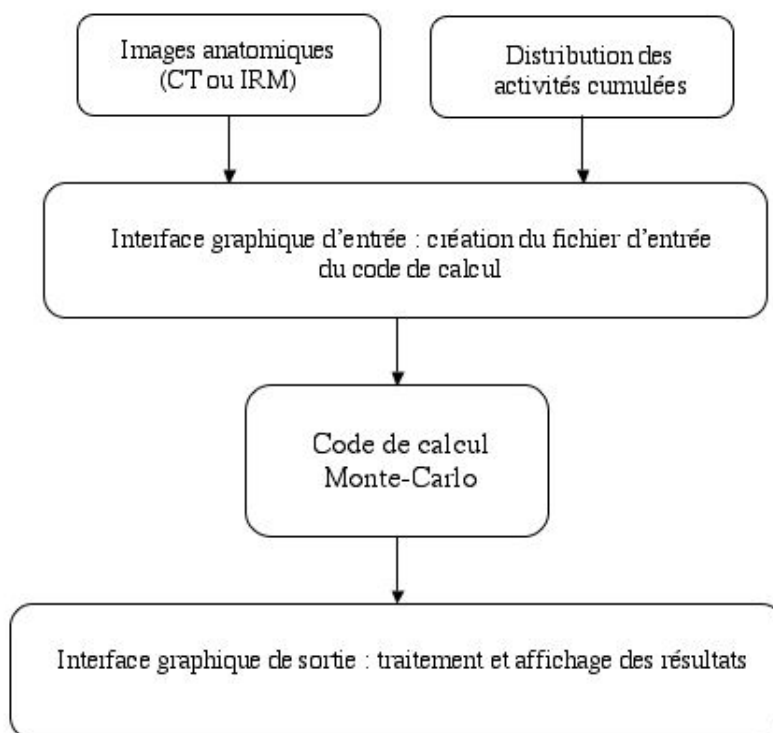


FIG. 1.15 – Principe général de la dosimétrie personnalisée par méthode Monte-Carlo

Des logiciels basés sur ce principe ont été développés pour différents codes Monte-Carlo :

- **MINERVA**, développé par le laboratoire National Livermore (Californie) [139], est basé sur un code Monte-Carlo créé dans le laboratoire,
- **SIMDOS**, développé par l'université de Lund (Suède) [140, 141], utilise le code Monte-Carlo EGS4. Ce logiciel permet également de réaliser la quantification des distributions d'activités cumulées à partir des images TEMP des patients.
- **MrVoxel**, développé par McKay à l'hôpital St. George (Sydney) [142], regroupe la quantification et le calcul dosimétrique. Celui-ci peut être réalisé avec une méthode Point Kernel ou à partir du code Monte-Carlo "EGS Nova".
- **SCMS** [143], développé par les universités de Sao Paulo et Recife (Brésil), est basé sur le code Monte-Carlo MCNP4B.

La principale limitation de cette approche est le temps de calcul généralement prohibitif requis par la méthode de Monte-Carlo. De ce fait, les logiciels de dosimétrie personnalisés développés ont montré la faisabilité de la méthode mais n'ont pas été appliqués en routine clinique.

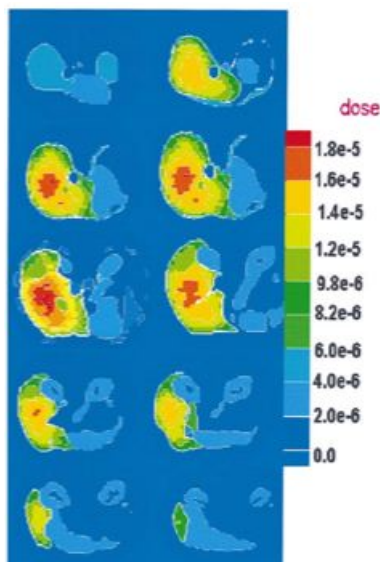


FIG. 1.16 – Distribution de facteurs S ($mGy.MBq^{-1}.s^{-1}$) dans le foie obtenue avec le code Monte-Carlo MCNP-4B à partir du logiciel SCMS pour des photons de 1 MeV [143].

1.4.7 Conclusion

Différents outils permettent de déterminer les facteurs S nécessaires au calcul dosimétrique. Parmi ces outils, on distingue trois approches :

- Une approche standard, avec l'utilisation de modèles standards mathématiques ou voxelisés. Ces modèles ne sont pas représentatifs de l'anatomie d'un patient considéré. Cette approximation géométrique introduit un biais dans l'évaluation dosimétrique.
- Une approche personnalisée indirecte qui consiste à convoluer la distribution d'activité cumulée spécifique au patient considéré par des Points Kernels ou des facteurs S calculés à l'échelle du voxel pour un milieu homogène (tissus mous). Cette méthode

ne permet pas de considérer les hétérogénéités de densité et de composition du corps du patient.

- Une approche personnalisée directe qui consiste à associer des modèles voxélisés spécifiques de l'anatomie des patients à un code de calcul de type Monte-Carlo. Cette méthode est théoriquement la plus précise puisqu'elle permet de prendre en compte l'anatomie des patients y compris au niveau des tumeurs et métastases ainsi que la densité et la composition des tissus. L'importance des temps de calcul limite cependant l'application de cette approche dosimétrique en routine clinique.

1.5 Conclusion

L'incorporation accidentelle, incidentelle ou délibérée de radionucléides dans l'organisme nécessite la réalisation d'études dosimétriques. Il existe différentes approches dosimétriques basées sur le formalisme du MIRL. La dosimétrie personnalisée par calcul Monte-Carlo est théoriquement la plus précise mais son utilisation est limitée par la puissance et les temps de calculs requis. Du fait de ces contraintes, les méthodes standards et Points Kernels ont été développées. Ces méthodes sont plus rapides mais sont basées sur des approximations.

Le travail présenté ici a pour objectif le développement d'un outil de dosimétrie personnalisée, basé sur la méthode de Monte-Carlo associée à un modèle voxélisé spécifique de l'anatomie du sujet considéré, applicable aux domaines de la radioprotection et de la radiothérapie vectorisée. Cet outil doit permettre de réaliser une dosimétrie personnalisée à l'échelle des organes et tissulaire (voxel). De tels outils ont déjà été développés par différents laboratoires, montrant ainsi la faisabilité de la méthode. Cependant, les temps de calculs requis par les codes Monte-Carlo ne permettent pas la réalisation de dosimétries personnalisées à l'échelle tissulaire en routine clinique. L'outil développé doit donc être adapté aux contraintes de temps de la radioprotection et de la radiothérapie vectorisée. Pour cela, les temps de calculs ne doivent pas excéder quelques jours.

Bibliographie

- [1] ICRP Publication 60. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection *Oxford : International Commission on Radiological Protection*, 1990
- [2] Chaleton-de Vathaire C, Boisson P, Dubuquoy E, Bourguignon M, Valero M and Biau A. Incidents de radioprotection signalés à l'ex-OPRI en 1998 et 1999. *Radio-protection*, 39 : 389-402, 2004
- [3] Chatal JF and Hoefnagel CA. Radionuclide therapy. *Lancet*, 354 : 931-35, 1999
- [4] Chatal JF; Etat actuel et perspectives de la radiothérapie interne. *Med Nucl*, 18 :279-82,1994
- [5] Beierwaltes WH. The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. *Semin Nucl Med*, 8 : 79-94, 1978
- [6] Schlumberger M, Tubiana M, de Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, Fragu P, Lumbroso J, Caillou B, Parmentier C. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 63 :960-67, 1986
- [7] Britz-Cunningham SH and Adelstein SJ. Molecular targeting with radionuclides : states of the science. *J. Nucl. Med.*, 44, 12 :1945-61, 2003
- [8] Farzana D, Pashankar MD, Sue O'Dorisio M and Menda Y. MIBG and Somatostatin Receptor Analogs in children : current concepts on diagnostic and therapeutic use. *J Nucl Med*, 46 : 55s-61s, 2005
- [9] Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltes WH, Glowniak JV, Nakajo M, Mangner TJ, Carey JE, Swanson DP, Copp JE, Satterlee WG, Wiedland DM. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med*, 24 :197-206, 1984
- [10] Novel JR and Hilson AJ. Iodine-131-Lipiodol for hepatocellular carcinoma : the benefits of targeting. *J. Nucl. Med.* 35 :1318-20, 1994
- [11] Reubi JC. Regulatory peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Q J Nucl Med*, 41 :63-70, 1997
- [12] Reubi JC, Macke HR and krenning EP. Candidates for peptide receptor radiotherapy today and in the future. *J. Nucl. Med.* 46 :67s-75s, 2005
- [13] Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. *J Nucl Med*, 43 :693-713, 2002
- [14] Goldenberg DM. Advancing role of radiolabeled antibodies in the therapy of cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 52 :281-296, 2003
- [15] DeNardo SJ, Kroger LA and DeNardo GL. A new era for radiolabeled antibodies in cancer. *Cur Opin in Immuno*, 11 :563-69, 1999

- [16] Sharkey RM and goldenberg DM. Perspectives on cancer therapy with radiolabeled monoclonal antibodies. *J. Nucl. Med* 46 :115s-127s, 2005
- [17] Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 90 :2188-95, 1990
- [18] Friedberg JW. Radioimmunotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Cancer Res*, 10 :7789-91,2004
- [19] Kraeber-Bodéré F, Bardet S, Hoefnagel CA, Vieira MR, Vuillez JP, Murat A, Ferreira TC, Bardiès M, Ferrer L, Resche I, Gautherot E, Rouvier E, Barbet J and Chatal JF. Radioimmunotherapy in medullary thyroid cancer using bispecific and iodine 131-labeled bivalent hapten : preliminary results of phase I/II clinical trial. *Clin Cancer Res*, 5 :3190s-8s, 1999
- [20] Bardiès M, barbet S, Faivre-Chauvet A, Peltier A, Douillard J-Y, Mahé M, Fiche M, Lisbona A, Giacalone F, Meyer P, Gautherot E, Rouver E, Barbet J and Chatal J-F. Bispecific antibody and iodine-131-labeled bivalent hapten dosimetry in patients with medullary thyroid or small-cell lung cancer. *J. Nucl. Med.*, 37 :1853-9, 1996
- [21] Kraeber-Bodéré F, Faivre-Chauvet A, Cérato E, Devillers A, Sharkey RM, Chang K, Goldenberg DM, Barbet J and Chatal JF. Clinical optimization of two-step radioimmunotherapy using an iodine 131-labeled anti-CEA/anti-DTPA bispecific antibody and an iodine 131-labeled bivalent DTPA hapten in patients with CEA-expressing tumors. *J Nucl Med*, 42 :123, 2001
- [22] Boerman OC, van Schaijk FG and Oyen WJG. Pretargeted radioimmunotherapy of cancer : progress step by step. *J Nucl Med*, 44 :400-11, 2003
- [23] Chang CH, Sharkey RM, Rossi EA, Karacay H, McBride W, Hansen HJ, Chatal JF, Barbet J and Goldenberg DM. Molecular advances in pretargeting radioimmunotherapy with bispecific antibodies. *Mol Cancer Ther*, 1 :553-63, 2002
- [24] Goodwin DA and Meares CF. Pretargeting : general principles. *Cancer*, 80(12) :2675s-80s, 1997
- [25] Rao DV, Howell RW. Time-Dose-Fractionation in radioimmunotherapy : implications for selecting radionuclides. *J Nucl Med*, 34 :1801-1810, 1993
- [26] Mausner LF and Srivastava SC. Selection of radionuclides for radioimmunotherapy. *Med Phys*, 20 :503-9, 1993
- [27] Bardiès M et Faivre-Chauvet A. Radiopharmaceutiques : chimie des radiotraceurs et applications biologiques, chapitre Sélection des radionucléides pour la radiothérapie interne. *Cornet M et Vidal M, Presse Universitaire de Grenoble*, 1998
- [28] Sastry KS. Biological effects of the Auger emitter iodine-125 : a review. *Rapport technique, Report No. 1 of AAPM Nuclear Medicine Task Group, Med. Phys.*19, 6 :1361-70, 1992
- [29] Vaidyanathan G and Zalutsky MR. Targeted therapy using alpha emitters. *Phys. Med. Biol.*, 41 :1915-31, 1996
- [30] McDevitt MR, Sgouros G, Finn RD, Humm JL, Larson SM and Scheinberg DA. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur. J. Nucl. Med.*, 25 :1341-51, 1998

- [31] Sgouros G, Ballangrud AM, Jurcic JG, McDevitt MR, Humm JL, Erdi YE, Metha BM, Finn RD, Larson SM and Scheinberg DA. Pharmacokinetics and dosimetry of an α -particle emitter labeled antibody : ^{213}Bi -HuM195 (Anti-CD33) in patients with leukemia. *J. Nucl. Med.*, 40 :1935-46, 1999
- [32] DeNardo GL, Kubis DL, Shen S, DeNardo DA, Meares CF and DeNardo SJ. 67-Cu versus 131-I-labeled Lym-1 antibody : comparative pharmacokinetics and dosimetry in patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin. Cancer Res.*, 5 :533-41, 1999
- [33] Anderson-Berg WT, Squire RA and Strand M. Specific radioimmunotherapy using ^{90}Y -labeled monoclonal antibody in erythroleukemic mice. *Cancer Res.*, 47 :1905-12, 1987
- [34] Yorke ED, Beaumier PL, Wessels BW, Fritsberg AR, Morgan AC. Optimal antibody-radionuclide combinations for clinical radioimmunotherapy : a predictive model based on mouse pharmacokinetics. *Nucl. Med. Biol.*, 18 :827-35, 1991
- [35] International Commission on Radiation Units and Measurements. Methods of assessment of absorbed dose in clinical use of radionuclides. ICRU Report 32. Washington, 1979
- [36] Marinelli LD, Quimby EH and Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes. II. Practical consideration in therapy and protection. *Am. J. Roentgenol, Radium Ther* 59 :260, 1948
- [37] Loevinger R and berman M. MIRd Pamphlet No. 1 : a schema for absorbed-dose calculations for biologically distributed radionuclides. *J. Nucl. Med.* 9 :7s-14s, 1968
- [38] Loevinger R, Budinger TF and Watson EE. MIRd primer for absorbed dose calculations. *New York : Society of Nuclear Medicine.* 1988
- [39] Loevinger R, Budinger TF and Watson EE. MIRd primer for absorbed dose calculations, Revised edition. *New York : Society of Nuclear Medicine.* 1991
- [40] Ellett WH, Callahan AB and Brownell GL. Gamma-ray dosimetry of internal emitters. I. Monte Carlo calculations of absorbed dose from point sources. *Br. J. Radiol.*, 37 :45, 1964
- [41] Ellett WH, Callahan AB and Brownell GL. Gamma-ray dosimetry of internal emitters. II. Monte Carlo calculations of absorbed dose from uniform sources. *Br. J. Radiol.*, 38 :541, 1965
- [42] Snyder WS, Ford MR, Warner GG and Watson SB. MIRd Pamphlet No 11 : "S", absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *Society of Nuclear Medicine.* 1975
- [43] Toohey R, Palmer E, Anderson L, Berger C, Cohen N, Eisele G, Wachholz B and Burr W. Current status of Whole-Body Counting as a means to detect and quantify previous exposures to radioactive materials. *Health Phys.*, 60 : 7s-42s, 1991
- [44] Newton D, Wells AC, Mizushita S et al. The Livermore phantom as a calibration standard in the assessment of plutonium in lungs, proceedings of the International Symposium on the Assessment of Radioactive Contamination in Man. Paris, 19-23 November 1984. *Vienna : International Atomic Energy Agency,* 1985
- [45] Spitz H, Glover S, Liu N, smith B, Hickman D, Kruchten D and Anderson L. Measurement of the attenuation-coefficient for Livermore thoracic phantom lungs fabricated using contemporary materials. *Health Phys.*, 67(1) : 39-46, 1994

- [46] Kramer GH, Burns L and Noel L. The BRMD BOMAB phantom family. *Health Phys.*, 61(6) : 895-902, 1991
- [47] de Carlan L, Aubineau-Lanièce I, Lemosquet A, Borisso N, Jourdain JR, Jeanbourquin D, Le Guen B and Franck D. Application of new imaging and calculation techniques to activity and dose assessment in the case of ^{106}Ru contaminated wound. *Radiat. Prot. Dosimetry*, 105(1-4) :219-23, 2003
- [48] Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, Robertson JS, Howell RW, Wessels BW, Fisher DR, Weber DA and Brill AB. MIRD Pamphlet N° 16 : Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates. *J. Nucl. Med.*, 40 :37s-61s, 1999
- [49] Anger HO. Scintillation camera. *Rev. Sci. Instrum.*, 29 :27-33, 1958
- [50] Anger HO. Scintillation camera with multichannel collimators. *J. Nucl. Med.*, 5 :515-31, 1964
- [51] Delpon G. Optimisation des protocoles d'imagerie quantitatives planaire pour la dosimétrie lors d'études cliniques de radioimmunothérapie à l'iode 131. *Thèse, Université Paul Sabatier, Toulouse, France, 2002*
- [52] Thomas SR, Maxon HR and Kereiakes JG. In vivo quantification using external counting methods. *Med. Phys.*, 3 :253-5, 1976
- [53] Zanzonico PB, Bigler RE, Sgouros G and Strauss A. Quantitative SPECT in radiation dosimetry. *Semin. Nucl. Med.*, 19 :47-67, 1989
- [54] Parker JA. Quantitative SPECT : basic theoretical considerations. *Semin. Nucl. Med.*, 19 :3-12, 1989
- [55] Rosenthal MS, Cullom J, Hawkins W, Moore SC, Tsui BMW and Yester M. Quantitative SPECT imaging : a review and recommendations by the Focus Committee of the Society of Nuclear Medicine Computer and Instrumentation Council. *J. Nucl. Med.*, 36 :1489-513, 1995
- [56] Tsui BMW, Frey EC, Zhao X, Lalush DS, Jonhson RE and McCartney WH. The importance and implementation of accurate 3D compensation methods for quantitative SPECT. *Phys. Med. Biol.*, 39 :509-30, 1994
- [57] Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, Howell RW, Erdi AK, Aydogan B, Costes S and Watson EE. MIRD Pamphlet N° 17 : The Dosimetry of Nonuniform Activity Distributions - Radionuclide S Values at the voxel level. *J. Nucl. Med.*, 40 :11s-36s, 1999
- [58] Humm JL. Dosimetric aspects of radiolabeled antibodies for tumour therapy. *J. Nucl. Med.*, 27 :1490-97, 1986
- [59] Humm JL and Cobb LM. Nonuniformity of tumour dose in radioimmunotherapy. *J. Nucl. Med.*, 31 :75-83, 1990
- [60] Howell RW, Rao DV and Sastry KSR. Macroscopic dosimetry for radioimmunotherapy : nonuniform activity distributions in solid tumours. *Med. Phys.*, 16 :66-74, 1989
- [61] Sgouros G. Bone marrow dosimetry for radioimmunotherapy : theoretical considerations. *J. Nucl. Med.*, 34 :689-94, 1993

- [62] Report on the task group on reference man. ICRP Publication 23. *Oxford : International Commission on Radiological Protection*. 1975
- [63] Basic anatomical and physiological data for the use in radiological protection : reference values. ICRP Publication 89. *New York : International Commission on Radiological Protection*. 2002
- [64] Cristy M and Eckerman KF. Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources. *ORNL/NUREG/TM-8381/V1. Oak Ridge, TN : Oak Ridge National Laboratories* 1987
- [65] Stabin MG, Watson EE, Cristy M, Ryman JC, Eckerman KF, Davis JL, Marshall D and Gehlen MK Mathematical Models and Specific Absorbed Fractions of Photon Energy in the Nonpregnant Adult Female and the End of Each Trimester of Pregnancy *ORNL/TM-12907. Oak Ridge, TN : Oak Ridge National Laboratories* 1995
- [66] caon M. Voxel-based computational models of real human anatomy : a review *Radiat. Environ. Biophys.* 42 229-35, 2004
- [67] Zubal IG, Harrel CR, Smith EO, Rattner Z, Gindi GR and Hoffer PB. Computerized Three-dimensional Segmented Human Anatomy. *Med. Phys.* 21(2) 299-302, 1994
- [68] Petoussi-Henß N, Zankl M, Fill Ute et Regulla D. The GSF family of voxel phantoms. *Phys. Med. Biol.* 47 :89-106, 2002
- [69] Zankl M and Wittmann A. The adult male voxel model "Golem" segmented from whole-body CT patient data. *Radiat. Environ. Biophys.* 40 :153-62, 2001
- [70] Kramer R, Vieira JW, Khoury HJ, Lima FRA and Fuelle D. All about MAX : a male adult voxel phantom for Monte Carlo calculations in radiation protection dosimetry. *Phys. Med. Biol.* 48 :1239-62, 2003
- [71] Kramer R, Khoury HJ, Vieira JW, Loureiro ECM, Lima VJM, Lima FRA and Hoff G. All about FAX : a Female Adult voXel phantom for Monte Carlo calculation in radiation protection dosimetry. *Phys. Med. Biol.* 49 :5203-16, 2004
- [72] Saito K, Wittmann A, Koga S, Ida Y, Kamei T, Funabiki J and Zankl M. Construction of a computed tomographic phantom for a Japanese male adult and dose calculation system. *Radiat. Environ. Biophys.* 40 :69-75, 2001
- [73] Xu XG, Chao TC and Bozkurt A. VIP-man : an image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the visible human project for multi-particle Monte Carlo calculations. *Health Phys.* 78(5) :476-86, 2000
- [74] Coffey JL and Watson EE. S-values for selected radionuclides and organs with the heart wall and heart contents as source organs. In : Watson EE, Shlafke-Stelson AT, Coffey JL, Cloutier RJ, eds. *Third International radiopharmaceutical dosimetry symposium*, FDA 81-8166. Rockville, MD : United States Department of Health and Human Services ; 563-594, 1981
- [75] Blanco P, Bouchet LG, Rajon D and Bolch WE. Considerations of suborgan dosimetry within the 1997 versions of the MIRD mathematical phantoms. In : Gieger D, Aletti P, eds. *World congress on medical physics and biomedical engineering*. Nice, France : International Federation for Medical and Biological Engineering. 11-18, 1997
- [76] Xu G Stylized versus tomographic : an experience on anatomical modelling at RPI Monte Carlo 2005 Topical Meeting, Chattanooga, Tennessee, April 17-21, *American Nuclear Society, LaGrange Park, IL*, 2005

- [77] Liu A, Williams LE, Lopatin G, Yamauchi DM, Wong YC and Raubitschek AA A radionuclide therapy treatment planning and dose estimation system *J. Nucl. Med.* 40 1151-53, 1999
- [78] Peter J, Tornai MP and Jaszczak RJ Analytical versus voxelised phantom representation for Monte Carlo simulation in radiological imaging *IEEE trans. On Med. Imag.* 5(19) 556-64, 2000
- [79] Zaidi H and Sgouros G. Therapeutic applications of Monte Carlo calculations in Nuclear Medicine. London : Institute of Physics Publishing, 2002
- [80] Bardiès M and Pihet P. Dosimetry and Microdosimetry of targeted radiotherapy. *Cur. Pharma. design.*, 6 :1469-1502, 2000
- [81] Bardiès M and Myers MJ. Computational methods in radionuclide dosimetry. *Phys. Med. Biol.*, 41 :1941-55, 1996
- [82] Berger MJ. Monte Carlo calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles. In : Alder B, Fernbach S, Rotenberg M, eds, *Methods in computational physics vol. 1.* New-York : Academic Press, 135-215, 1963
- [83] Raeside DE. Monte Carlo principles and applications. *Phys. Med. Biol.* 21(2) :181-97, 1976
- [84] Andreo P. Monte Carlo techniques in medical radiation physics. *Phys. Med. Biol.* 36(7) :861-920, 1991
- [85] Zaidi H. Monte Carlo techniques in diagnostic and therapeutic nuclear medicine. In : "Proceeding series : Standards and codes of practice in medical radiation dosimetry", volume 2 :29-44, IAEA-CN-96-65, Vienna, 2003
- [86] Briesmeister JF. *MCNPTM* - A general Monte Carlo N-particle transport code, version 4B. Report LA-12625-M. Los Alamos, NM : Los Alamos National Laboratory, 1997
- [87] Nelson WR, Hirayama H and Rogers DWO. The EGS4 Code System *SLAC-265, Stanford : Stanford Linear Accelerator Center*, 1985
- [88] Salvat F, Fernandez-Varea JM and Sempau J. PENELOPE- a code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. *Workshop Proceedings, ISBN 92-64-02145-0*, 2003
- [89] Both JP, Mazzolo A, Petit O, Penelhaul Y and roesslinger B. TRIPOLI 4.3 User Manual for version 4.3 of the TRIPOLI 4 Monte Carlo method particle transport computer code *CEA-R-6044, CEA/Saclay*, 2003
- [90] Butler JW. Symposium on Monte Carlo methods. J. Wiley and Sons, New York, 249, 1956
- [91] Bardiès M, Kwok C and Sgouros G. chapitre 7 : Dose point-kernels for radionuclide dosimetry. In : Zaidi H and Sgouros G. *Therapeutic Applications of Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine.* London : Institute of Physics Publishing, 2002
- [92] Berger MJ. MIRD Pamphlet N°2 : Energy deposition in water by photons from point isotropic sources. *J. Nucl. Med.*, 1 :15s-25s, 1968
- [93] Berger MJ. MIRD Pamphlet N°7 : Distribution of absorbed dose around a point beta source of electrons and beta particles in water and other media. *J. Nucl. Med.*, 12 :5-24, 1971

- [94] Erdi AK, Yorke ED, Loew MH, Erdi YE, Sarfaraz M and Wessels BW. Use of the fast Hartley transform for three-dimensional dose calculation in radionuclide therapy. *Med. Phys.*, 25(11) :2226-33, 1998
- [95] Giap HB, Macey DJ, Bayouth JE and Boyer AL. Validation of a dose-point kernel convolution technique for internal dosimetry. *Phys. Med. Biol.*, 40 :365-381, 1995
- [96] Akabani G, Hawkins WG, Eckblade MB and Lechner PK. Patient-specific dosimetry using quantitative SPECT imaging and three-dimensional discrete Fourier transform convolution. *J. Nucl. Med.*, 38(2) :308-314, 1997
- [97] Spencer LV. Theory of electron penetration. *Phys. Rev.*, 98 :1597-1615, 1955
- [98] Spencer LV. Energy dissipation by fast electrons, Monograph No. 1. *National Bureau of Standards*. Gaithersburg, MD, 1959
- [99] Cross WG and Williams G. The distribution of absorbed energy from a point beta source. *Canadian J. Phys.*, 45 :2021, 1967
- [100] Cross WG, Williams G, Ing H, Freedman NO and Mainville J. Tables of betaray dose distributions in water, air and other media. *Atomic Energy of Canada, AECL-7617*, 1982
- [101] Seltzer SM. An overview of ETRAN Monte Carlo methods. In : Jenkins TM, Nelson WR, Rindi A. eds. Monte Carlo transport of electrons and photons. New York : Plenum Press : 153-181, 1988
- [102] Berger MJ. Improved Points Kernels for electron and beta-ray dosimetry. NBSIR-73-107. *National Bureau of Standards*. Gaithersburg, MD, 1973
- [103] Prestwich WV, Nunes J and Kwok CS. Beta dose Points Kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy. *J. Nucl. Med.*, 30 :1036-46, 1989
- [104] Seltzer SM. Electron-photon Monte Carlo calculations : the ETRAN code. *Appl. Radiat. Isot.*, 42 :917-41, 1991
- [105] Simpkin DJ and Mackie TR. EGS4 Monte Carlo determination of the beta dose kernel in water. *Med. Phys.*, 17 :179-186, 1990
- [106] Cross WG, Freedman NO and Wong PY. Tables of beta-ray dose distributions in water. *AECL Report 10521*. Chalk River, Ontario : Atomic Energy of Canada, Ltd, 1992
- [107] Fuhang EE, Sgouros G and Chui CS. Radionuclide photon dose kernels for internal emitter dosimetry. *Med. Phys.*, 23 :759-64, 1996
- [108] Lechner PK. A unified approach to photon and beta particle dosimetry. *J. Nucl. Med.*, 35 :1721-29, 1994
- [109] Sgouros G. Dosimetry of Internal Emitters. *J. Nucl. Med.*, 46(1) :18s-26s, 2005
- [110] Williams LE, Liu A, Yamauchi DM, Lopatin G, Raubitschek AA and Wong JY. The two types of correction of absorbed dose estimates for internal emitters. *Cancer*, 94(4s) : 1231-4, 2002
- [111] Rajendra JG, Fisher DR, Gopal AK, Durack LD, Press OW and Eary JF. High-dose ^{131}I -Tositumomab (Anti-CD20) radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma : adjusting radiation absorbed dose to actual organ volumes. *J. Nucl. Med.* 45 :1059-64, 2004
- [112] Yamaguchi H, Kato Y and Shiragai A. The transformation method for the MIRD absorbed fraction as applied to various physics. *Phys. Med. Biol.* 20 :593-601, 1975

- [113] Stabin MG. MIRDOSE : personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J. Nucl. Med.*,37(3) :538-46, 1996
- [114] Weber D, Eckerman KF, Dillman LT and Ryman J. MIRD : radionuclide data and decay schemes. *New York : Society of Nuclear Medicine.* 1989
- [115] Eckerman KF. Aspects of dosimetry of radionuclides within the skeleton with particular emphasis on the active marrow. In : "Fourth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium". *Schlafke-Stelson AT and Watson EE, eds. CONF-851113, Oak Ridge, TN : Oak Ridge Associated Universities.* 514-34, 1986
- [116] Ryman JC, Warner GG and Eckerman KF. ALGAMP – a Monte Carlo radiation transport code for calculating specific absorbed fractions of energy from internal or external photon sources. *ORNL/TM-8377. Oak Ridge National Laboratory* 1987
- [117] Cristy M. Applying the reciprocal dose principle to heterogeneous phantoms : practical experience from Monte Carlo studies. *Phys. Med. Biol.*, 28 :1289-1303, 1983
- [118] Ryman JC, Warner GG and Eckerman KF. Computer codes for calculating specific absorbed fractions of energy from internal photon sources by the point-source kernel method. *ORNL/TM-8378. Oak Ridge National Laboratory,* 1987
- [119] Brownell G, Ellet W and Reddy R. MIRD Pamphlet No. 3 : absorbed fractions for photon dosimetry. *J. Nucl. Med.*, 27s, 1968
- [120] Ellet W and Humes R. MIRD Pamphlet No. 8 : absorbed fractions for small volumes containing photon-emitting radioactivity. *J. Nucl. Med.*, 13s, 1972
- [121] Siegel JA and Stabin MG. Absorbed fractions for electrons and beta particles in small spheres. *J. Nucl. Med.*, 29, 1988
- [122] ICRP Publication 30. Limits of intakes of radionuclides by workers. *Oxford : Pergamon Press.* 1979
- [123] Cloutier R, Smith S, watson E, Snyder W and Waener G. Dose to the fetus from radionuclides in the bladder. *Health Phys.*,25 :147-61, 1973
- [124] Johnson TK, McClure D and McCourt S. MABDOSE. I : Characterization of a general purpose dose estimation code. *Med. Phys.* 26 :1389-95, 1999
- [125] Johnson TK, McClure D and McCourt S. MABDOSE. II : Validation of a general purpose dose estimation code. *Med. Phys.* 26(7) :1396-403, 1999
- [126] Clairand I. Développement de nouveaux modèles physiques dédiés à la dosimétrie interne par l'utilisation du code Monte Carlo EGS4. *Thèse, Université Paul Sabatier, Toulouse, France,* 1999
- [127] Clairand I, Ricard M, Gouriou J Di Paola M and Aubert B. DOSE3D : EGS4 Monte Carlo code-based software for internal radionuclide dosimetry. *J. Nucl. Med.* 40 :1517-23, 1999
- [128] Clairand I, Bouchet LG, Ricard M, Durigon M, Di Paola M and Aubert B. Improvement of internal dose calculations using mathematical models of different adult heights. *Phys. Med. Biol.* 45 :2771-85, 2000
- [129] Stabin MG, Sparks RB and Crowe E. OLINDA/EXM : the second generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J. Nucl. Med.*, 46 :1023-27, 2005
- [130] Cristy M and Eckerman KF. SEECAL : program to calculate age-dependent specific effective energies. *Oak Ridge National Laboratory, ORNL/TM-12351,* 1993

- [131] ICRP Publication 38. Radionuclide Transformations : Energy and Intensity of Emissions *Annals of the ICRP 11-13. Oxford : Pergamon Press* 1983
- [132] Sgouros G, Barest G, Thekkumthala J, Chui C, Mohan R, Bigler RE and Zanzonico PB. Treatment planning for internal radionuclide therapy : three-dimensional dosimetry for nonuniformly distributed radionuclides. *J. Nucl. Med.* 31 :1884-91, 1990
- [133] Sgouros G, Chiu S, Pentlow KS, et al. Three-dimensional dosimetry for radioimmunotherapy treatment planning. *J. Nucl. Med.* 34 :1595-1601, 1993
- [134] Giap HB, Macey DJ and Podoloff DA. Development of a SPECT-Based three-dimensional treatment planning system for radioimmunotherapy. *J. Nucl. Med.* 36 :1885-94, 1995
- [135] Guy MJ. The application of quantitative single photon emission tomography to targeted radionuclide therapy. *PhD dissertation, University of London, UK*, February 2000
- [136] Guy MJ, Flux GD, Papavasileiou P, Flower MA and Robert JO. RMDP : a dedicated package for ^{131}I SPECT quantification, registration and patient-specific dosimetry. *Cancer Biother. and Radiopharma.* 18(1) :61-69, 2003
- [137] Liu A, Williams LE, Lopatin G, Yamauchi DM, Wong JYC and Raubitschk AA. A radionuclide therapy treatment planning and dose estimation system. *J. Nucl. Med.* 40 :1151-53, 1999
- [138] Gardin I, Bouchet LG, Assié K, Caron J, Lisbona A, Ferrer L, Bolch WE and Vera P. Voxeldose : a computer program for 3-D dose calculation in therapeutic nuclear medicine. *Cancer Biother. and Radiopharma.* 18(1) :109-115, 2003
- [139] Descalle MA, Siantar Hartmann CL, Dauffy L, Nigg DW, Wemple CA, Yuan A and DeNardo GL. Application of MINERVA Monte Carlo simulations to targeted radionuclide therapy. *Cancer Biother. and Radiopharma.* 18(1) :71-79, 2003
- [140] Tagesson M, Ljungberg M, Strand S-E. The SIMDOS Monte Carlo code for conversion of activity distributions to absorbed dose and dose-rate distributions. *In : Stelson A, Stabin M, Sparks R, eds. Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium Oak Ridge, TN : Oak Ridge Associated Universities*, 425-440, 1999
- [141] Ljungberg M, Sjögren K, Liu X, Frey E, Dewaraja Y and Strand SE. A 3-Dimensional Absorbed Dose Calculation Method Based on Quantitative SPECT for Radionuclide Therapy : Evaluation for ^{131}I Using Monte Carlo Simulation. *J. Nucl. Med.*, 43(8), 1101-09, 2002
- [142] McKay E. A software tool for specifying voxel models for dosimetry estimation. *Cancer Biother. and Radiopharma.* 18(3) :379-392, 2003
- [143] Yoriyaz H, Stabin MG and Dos Santos A. Monte Carlo MCNP-4B-based absorbed distribution estimates for patient-specific dosimetry. *J. Nucl. Med.* 42 :662-69, 2001

Chapitre 2

Code Monte-Carlo MCNPX et diminution des temps de calcul

2.1 Introduction

La méthode générale de dosimétrie personnalisée que nous avons adoptée consiste à associer un code Monte-Carlo, en l'occurrence le code MCNPX [1], avec une géométrie voxelisée personnalisée créée à partir des images scanner ou IRM des sujets. Le code MCNPX est un code généraliste. Il propose de nombreuses possibilités et options. Dans ce chapitre, nous détaillons tout d'abord ses caractéristiques pour une utilisation dans les domaines de la contamination interne et de la radiothérapie vectorisée.

La faisabilité de cette méthode dosimétrique a été démontrée par Yoriyaz [2] à partir du code Monte-Carlo MCNP4B [3]. Cependant, elle n'a jamais été appliquée en clinique du fait des temps de calculs prohibitifs requis par les codes Monte-Carlo. Les dernières versions du code MCNPX ont récemment été optimisées pour diminuer les temps de calcul. Cette optimisation, ainsi que d'autres méthodes de diminution des temps de calcul, sont détaillées dans la deuxième partie de ce chapitre.

2.2 Code Monte-Carlo MCNPX

Le code Monte-Carlo MCNPX est développé depuis 1994 par le Laboratoire National Los Alamos (LANL, Nouveau Mexique, Etats-Unis). Ce code représente une extension majeure du code MCNP (Monte-Carlo N-Particle) [4], permettant notamment la simulation de tous les types de particules au lieu des trois (électrons, photons et neutrons) proposés dans la version 4 du code MCNP. La version 5 du code MCNP présente également de nombreuses améliorations par rapport à la version 4 mais n'était pas disponible à l'époque où ont été réalisés ces travaux.

MCNPX est exploité par environ 800 utilisateurs dans 175 instituts de par le monde. Ces nombreux utilisateurs permettent d'améliorer les versions successives du code. MCNPX est un code généraliste utilisé dans de nombreux domaines de la physique nucléaire. De façon générale, l'ensemble des caractéristiques de la simulation souhaitée est décrit dans un fichier d'entrée avec un format propre au code. Les différentes caractéristiques de la simulation sont définies à partir de "cartes" qui portent sur :

- Le transport des particules ;
- La géométrie ;
- Les matériaux et sections efficaces ;
- La source ;
- Les résultats souhaités (Tallies) ;
- Les paramètres de la simulation.

Ces différents aspects sont développés dans ce chapitre pour une utilisation en dosimétrie interne des codes MCNP et MCNPX. Ces deux codes sont très proches et les caractéristiques propres au code MCNPX sont spécifiées.

2.2.1 Transport des particules

Les radionucléides les plus utilisés en radiothérapie interne sont des émetteurs β et électroniques. Certains comme l'iode 131 émettent également des photons X et γ . Une contamination interne peut quant à elle survenir avec n'importe quel radionucléide, y compris des émetteurs α . Cependant, les particules alpha ont un TEL très élevé sur un trajet de l'ordre de quelques nanomètres à quelques micromètres, ce qui est largement

inférieur à la résolution spatiale considérée pour la dosimétrie personnalisée à l'échelle tissulaire (de l'ordre du millimètre). Nous nous sommes donc intéressés uniquement à la simulation du transport des électrons et des photons.

Le transport des photons est indissociable de celui des électrons puisque leurs interactions respectives avec la matière entraînent la création ou mise en mouvement de particules secondaires électroniques ou photoniques. Ces particules secondaires interagissent à leur tour avec la matière. Ce processus se poursuit jusqu'à la perte totale de l'énergie de la particule primaire. Le code MCNPX considère par défaut qu'un électron ou un photon disparaît (i.e. est absorbé localement) lorsqu'il a atteint l'énergie de coupure de 1 keV. L'énergie maximale des photons et des électrons considérée par MCNPX est égale à 1 GeV.

2.2.1.1 Transport des photons

a. Interactions : généralités

Les photons transmettent la totalité ou une partie de leur énergie aux électrons du milieu lors d'interactions :

- **L'effet photoélectrique** résulte du transfert de la totalité de l'énergie du photon incident sur un électron d'une couche profonde (K ou L le plus souvent) de l'un des atomes du milieu. Cet effet se produit si l'énergie E_v du photon est supérieure à l'énergie de liaison E_L de l'électron. Ce dernier, appelé photoélectron, est alors éjecté du cortège électronique de l'atome avec une énergie cinétique $E_c = E_v - E_L$. L'électron expulsé laisse une place vacante ce qui place l'atome dans un état excité. Pour revenir à son état fondamental, l'atome peut soit combler la place vacante par un électron des couches externes, ce qui s'accompagne d'une libération d'énergie sous la forme d'un photon dit de fluorescence, soit expulser un électron périphérique, qui s'appellera alors électron Auger. L'effet Auger prédomine largement pour les éléments légers des milieux biologiques. L'effet photoélectrique est d'autant plus important que l'énergie des photons est basse, le matériau cible dense et son numéro atomique élevé.
- **L'effet Compton** résulte de l'interaction d'un photon incident d'énergie E_v avec un électron libre ou faiblement lié d'un atome du milieu, dont l'énergie de liaison ou l'énergie cinétique sont négligeables devant E_v . Au cours de cette interaction qui peut être décrite comme une collision, l'électron, dit électron Compton, acquiert une énergie cinétique E_e et un photon diffusé est émis avec l'énergie E'_v dans une direction faisant un angle θ compris entre 0° et 180° avec la direction du photon incident. Selon la loi de conservation de l'énergie, $E_v = E_e + E'_v$. L'électron Compton est projeté, quant à lui, suivant une direction faisant un angle θ' compris entre 0° et 90° avec la trajectoire du photon incident. L'effet Compton est d'autant plus important que le matériau cible est dense.
- **La création de paire** se produit pour des photons très énergétiques passant à proximité d'un noyau. Le photon incident se matérialise sous la forme d'un électron et d'un positon, de même masse m_0 et de même énergie cinétique E_e . Soit E_v l'énergie incidente, la conservation de l'énergie s'écrit : $E_v = 2m_0c^2 + 2E_e$. L'électron et le positon épuisent leur énergie cinétique en ionisations et excitations. A la fin de son

parcours, le positon se combine à un électron du milieu en une réaction d'annihilation qui donne naissance à deux photons de 511 keV émis dans des directions opposées.

De plus, les photons de faible énergie peuvent subir des diffusions cohérentes, appelées **diffusions Thomson**. Ces diffusions se produisent sans perte d'énergie. La contribution de cet effet au coefficient d'atténuation global est très faible.

Le coefficient d'atténuation global des photons μ comporte donc plusieurs termes correspondant aux différentes interactions :

$$\mu = \mu_C + \mu_{PE} + \mu_{PP} + \mu_T \quad (2.1)$$

où μ_C , μ_{PE} , μ_{PP} et μ_T sont respectivement les coefficients d'atténuation de l'effet Compton, de l'effet photoélectrique, de la création de paire et de la diffusion Thomson.

b. Interactions dans les tissus biologiques

Les tissus humains sont composés essentiellement d'atomes d'hydrogène ($Z = 1$), de carbone ($Z = 6$), d'azote ($Z = 7$) et d'oxygène ($Z = 8$). On distingue trois tissus principaux de densité distincte dans le corps humain : l'os dur, les tissus mous et le tissu pulmonaire. Leur composition et leur densité sont données dans la table 2.1, d'après le rapport 44 de l'ICRU (International Commission on Radiation Units and measurements) [5].

TAB. 2.1 – Compositions et densités des 3 principaux tissus humains chez l'adulte (os dur, tissus mous et poumons) d'après les données de l'ICRU 44 [5].

Tissus / Organes	densité (g/cm^3)	Composition élémentaire (pourcentage massique)				
		H	C	N	O	Autres
Os dur	1,92	3,4	15,5	4,2	43,5	0,1 Na, 0,2 Mg, 10,3 P, 0,3 S, 22,5 Ca
Tissus mous	1,05	10,1	11,1	2,6	76,2	-
Poumons (gonflés)	0,26	10,3	10,5	3,1	74,9	0,2 Na, 0,2 P, 0,3 S, 0,2 K

Les figures 2.1, 2.2 et 2.3 présentent les coefficients d'atténuation massique (cm^2/g) des différents types d'interaction pour ces trois tissus, en fonction de l'énergie du photon incident. La gamme d'énergie considérée, de 1 keV à 1 GeV, correspond à celle prise en compte, par défaut, par le code MCNPX pour le transport des photons.

Pour ces faibles numéros atomiques, les interactions prépondérantes sont :

- l'effet photoélectrique pour des énergies inférieures à 30 keV ;
- l'effet Compton pour des énergies comprises entre 30 keV et 10 MeV ;
- et la création de paire pour des énergies supérieures à 10 MeV.

L'iode 131, par exemple, possède de nombreuses raies d'émission γ . Les principales se situent entre 80 et 700 keV (Table 2.2), ce qui correspond pour les tissus biologiques à la gamme d'énergie où l'effet Compton est prépondérant. Les photons étant atténués dans le milieu, ils atteignent en fin de parcours la gamme d'énergie pour laquelle l'effet photoélectrique devient prépondérant. Par contre, la création de paire ne se produit jamais pour l'iode 131. De manière générale, les gammes d'énergies des photons émis par les radionucléides utilisés en médecine nucléaire se situent généralement en dessous du seuil d'apparition de la production de paire. Ce n'est pas toujours le cas en contamination interne.

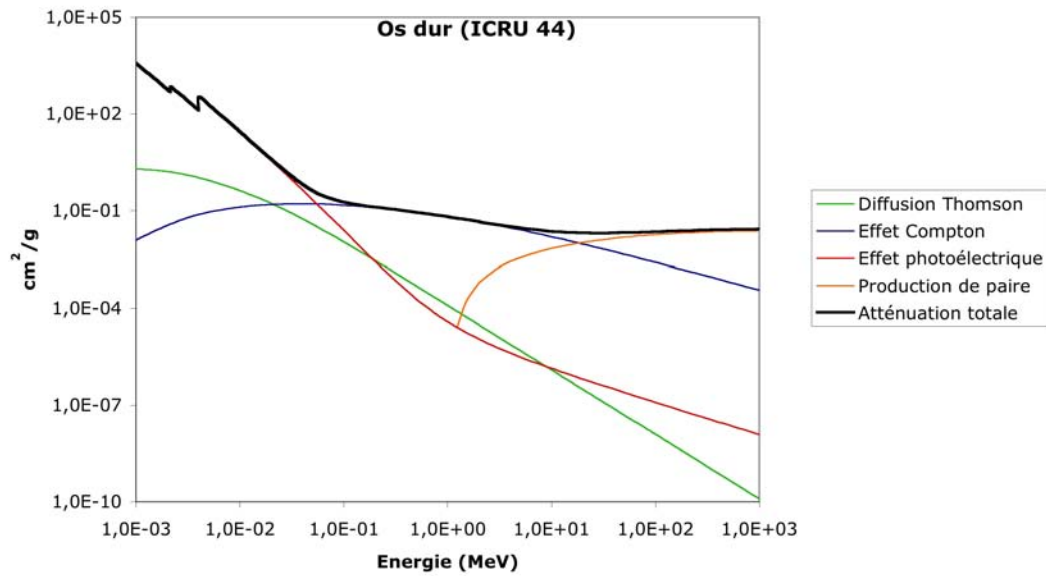


FIG. 2.1 – Coefficients d'atténuation massique (cm^2/g) total et pour chaque type d'interaction des photons dans l'os dur en fonction de l'énergie des photons incidents (Données extraites (en 2005) du site internet <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html>). La composition de l'os dur est issue de l'ICRU 44 [5].

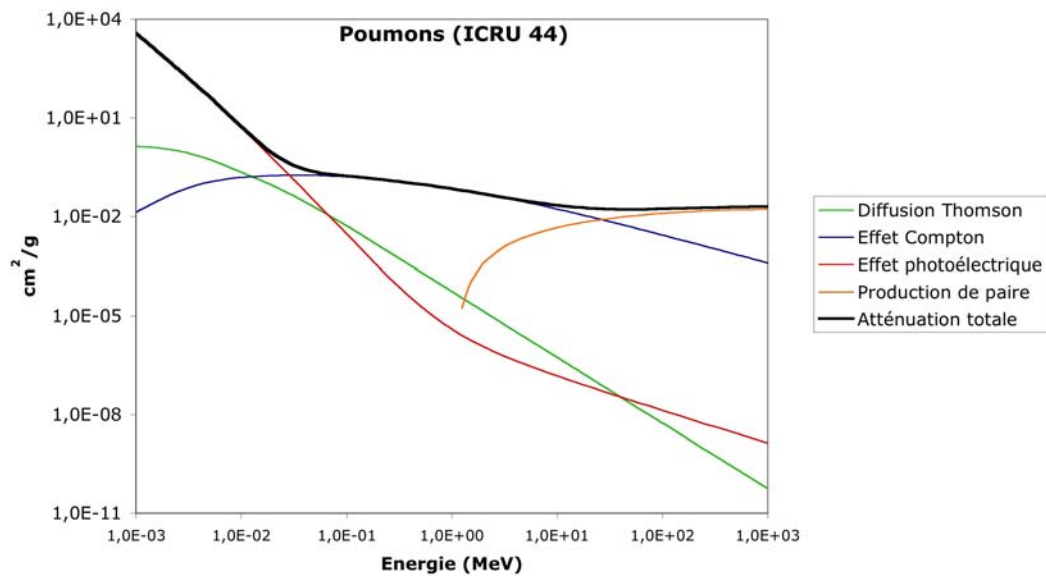


FIG. 2.2 – Coefficients d'atténuation massique (cm^2/g) total et pour chaque type d'interaction des photons dans les poumons en fonction de l'énergie des photons incidents (Données extraites (en 2005) du site internet <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html>). La composition des poumons est issue de l'ICRU 44 [5].

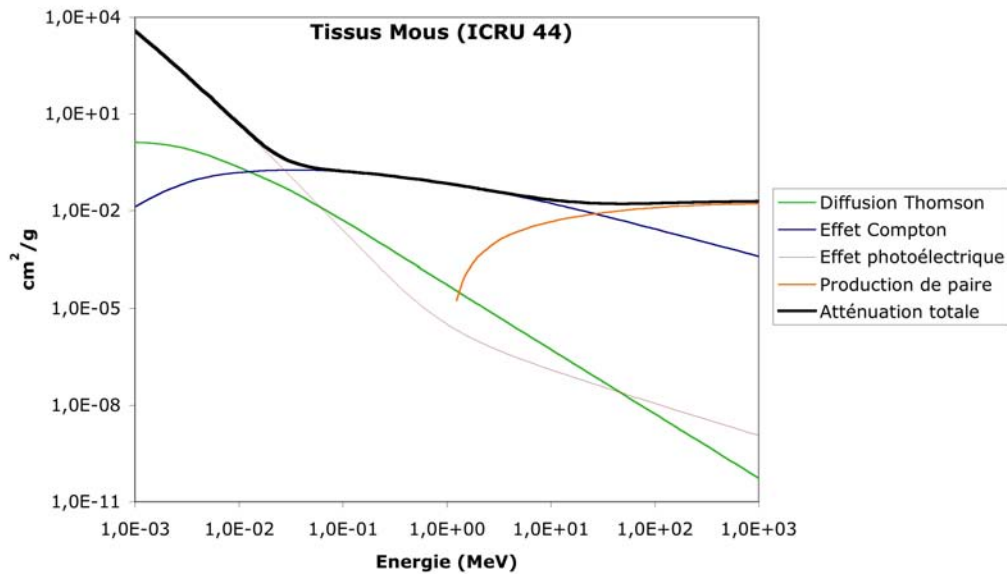


FIG. 2.3 – Coefficients d’atténuation massique (cm^2/g) total et pour chaque type d’interaction des photons dans les tissus mous en fonction de l’énergie des photons incidents (Données extraites (en 2005) du site internet <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html>). La composition des tissus mous est issue de l’ICRU 44 [5].

TAB. 2.2 – Principales émissions γ de l’iode 131, d’après la table des radionucléides du LNHB (Commissariat à l’Energie Atomique), 13/11/01-5/8/2004, données disponibles sur le site http://www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEPdata.htm.

Energie (keV)	Intensité (%)
80,185	2,607
284,305	6,06
364,489	81,2
636,989	7,26
722,911	1,796

c. Traitement du transport des photons par MCNPX

Les photons subissent en moyenne un faible nombre d’interactions catastrophiques. Leur transport est donc traité événement par événement. Le code MCNPX propose deux modes de traitement des photons :

- **Le mode physique simple** traite l’effet photoélectrique, la production de paire et l’effet Compton sur les électrons libres uniquement. La diffusion Thomson est ignorée. L’effet photoélectrique est considéré comme une simple absorption sans émission de photons de fluorescence.
- **Le mode physique détaillé** inclut la diffusion Thomson et prend en compte l’émission de photons de fluorescence après absorption photoélectrique.

Le mode physique détaillé sera utilisé pour les photons d'énergie inférieure à EMCPF. Cette valeur est une option de la carte PHYS : p et peut être modifiée par l'utilisateur. Par défaut, EMCPF est fixé à 100 MeV.

De plus, MCNPX propose trois possibilités pour la génération et le traitement des électrons secondaires :

- Si la simulation est en mode photons/électrons (MODE PE), toutes les collisions, exceptée la diffusion Thomson, peuvent entraîner la création d'électrons secondaires. Ils sont alors stockés et transportés ultérieurement.
- Si le transport des électrons est non fonctionnel (MODE P), le modèle "Thick-Target Bremsstrahlung" (TTB) est utilisé par défaut. Ce modèle génère des électrons secondaires mais considère qu'ils se déplacent dans la direction du photon incident.
- le modèle TTB peut être désactivé (IDES = 1 dans la carte PHYS : p). Dans ce cas, aucun électron secondaire n'est émis et l'énergie transmise aux électrons par les photons est déposée localement.

Pour tenir compte de la diffusion Thomson ainsi que de la création de photons de fluorescence, nous avons opté pour un traitement physique détaillé des photons. De plus, les électrons secondaires pouvant avoir une longueur de parcours supérieure à la résolution spatiale de nos calculs dosimétriques (de l'ordre du millimètre), nous avons opté pour une prise en compte totale de leur transport (MODE PE).

d. Sections efficaces

Les sections efficaces correspondant aux différentes interactions des photons dans la matière sont regroupées dans deux bibliothèques :

- dans la bibliothèque 01P, les tables d'interaction des photons de 1 keV à 5 MeV pour $Z=84, 85, 87, 88, 89, 91$ et 93 sont basées sur une compilation de Storm et Israel [6]. Pour tous les autres éléments de $Z=1$ à $Z=94$, les tables d'interaction des photons de 1 keV à 100 MeV sont basées sur les données de "Evaluated Nuclear Data Files" (ENDF) [7]. Les données de fluorescence sont issues des travaux de Everett et Cashwell [8]. Les tables d'énergies sont calculées spécialement pour chaque élément et contiennent de 40 à 60 points.
- dans la bibliothèque 02P, les énergies considérées vont jusqu'à 100 GeV. Les tables sont issues des données ENDF, à partir d'une adaptation de la bibliothèque "Livermore Evaluated Photon Data Library" (EPDL) [9]. Cependant, les sections efficaces des électrons n'étant disponibles que jusqu'à 1 GeV, il n'est généralement pas possible de considérer des photons d'une énergie supérieure à 1 GeV.

De plus, les distributions angulaires des photons secondaires sont issues de l'échantillonnage des formules de Thomson et de Klein-Nishina pour les diffusions cohérentes et incohérentes respectivement. La formule de Klein-Nishina est échantillonnée suivant la méthode de Kahn [10] pour les énergies inférieures à 1,5 MeV et suivant la méthode de Koblinger [11] pour les énergies supérieures, comme le recommandent Blomquist et Gelbard [12].

2.2.1.2 Transport des électrons

a. Interactions : généralités

Les électrons interagissent avec les électrons ou les noyaux du milieu traversé. Les trois principaux modes d'interaction des électrons avec la matière sont :

- **Les interactions avec les électrons du milieu** : les électrons incidents ayant la même masse que les électrons atomiques avec lesquels ils interagissent, ils sont fortement diffusés. De plus, une fraction importante de l'énergie de l'électron peut être perdue en une seule collision et l'énergie maximale transférable au cours d'une collision est égale à l'énergie de l'électron incident E_{inc} . Cependant, après la collision, les électrons diffusé et arraché étant indiscernables, il est d'usage de qualifier l'électron le plus rapide de diffusé, et l'électron le plus lent d'éjecté. De ce fait, le transfert d'énergie est compris entre 0 et $E_{inc}/2$.
- **La diffusion élastique sur les noyaux** : dans le champ coulombien d'un noyau de charge Ze , l'électron diffuse élastiquement sans perte d'énergie appréciable en raison de la grande différence de masses (rebondissement sur un obstacle fixe). La probabilité de diffusion augmente en Z^2 et est, pour un angle de diffusion donné, d'autant plus grande que l'énergie de l'électron est faible.
- **La diffusion inélastique sur les noyaux (Bremsstrahlung)** : un électron se déplaçant au voisinage d'un noyau est soumis à des forces d'accélération. Quand une particule chargée subit une accélération, elle rayonne de l'énergie sous forme d'une onde électromagnétique et se ralentit. La mécanique quantique lui fait correspondre l'émission de photons. La fraction de l'énergie de l'électron émise sous forme de rayonnement de freinage (Bremsstrahlung qui vient de l'allemand *bremsen* signifiant freiner et *strahlen* rayonner) augmente avec l'énergie de l'électron et est favorisée dans les milieux absorbeurs de numéro atomique élevé (dépendance en Z^2). Le spectre de photons émis est un spectre continu dont l'énergie maximale est égale à l'énergie cinétique des électrons. Cependant, l'énergie rayonnée par l'électron est surtout rayonnée en photons de faible énergie.

Il existe d'autres types d'interactions entre un électron et la matière, comme par exemple l'effet Cerenkov, qui entraîne l'émission d'un photon se situant dans la gamme d'énergie 1,5-3 eV. Cet effet contribue peu au ralentissement de l'électron. On peut caractériser la perte d'énergie des électrons dans la matière par le biais d'un pouvoir d'arrêt (dE/dx) avec dE la fraction d'énergie perdue au sein de la fraction d'épaisseur dx de matériau. Celui-ci tient compte, d'une part, de la contribution due à la collision proprement dite et, d'autre part, de la contribution due au rayonnement,

b. Interactions dans les tissus biologiques

Les figures 2.4, 2.5 et 2.6 donnent les pouvoirs d'arrêt des électrons pour les contributions dues à la collision et au rayonnement de freinage dans les trois principaux tissus biologiques : os dur, poumons et tissus mous définis par l'ICRU 44 [5] (table 2.1). On constate alors que la part du rayonnement de freinage ne devient effectivement importante que pour des énergies de l'ordre de ou supérieures à la dizaine de MeV.

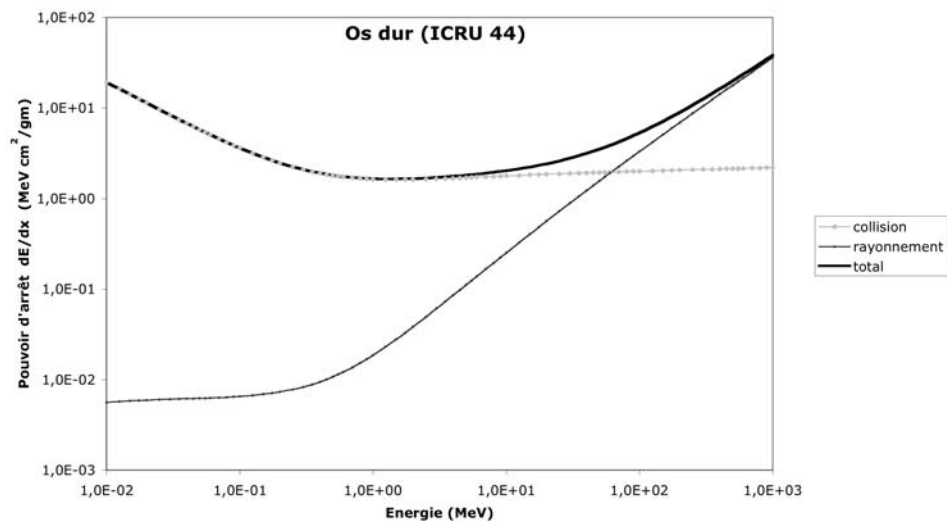


FIG. 2.4 – Pouvoir d’arrêt des électrons ($MeVcm^2/g$) due à la collision, au rayonnement de freinage et total dans l’os dur en fonction de l’énergie des électrons incidents. Ces données sont issues de la base de données ESTAR (2005) (<http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>). La composition de l’os dur est issue de l’ICRU 44 [5].

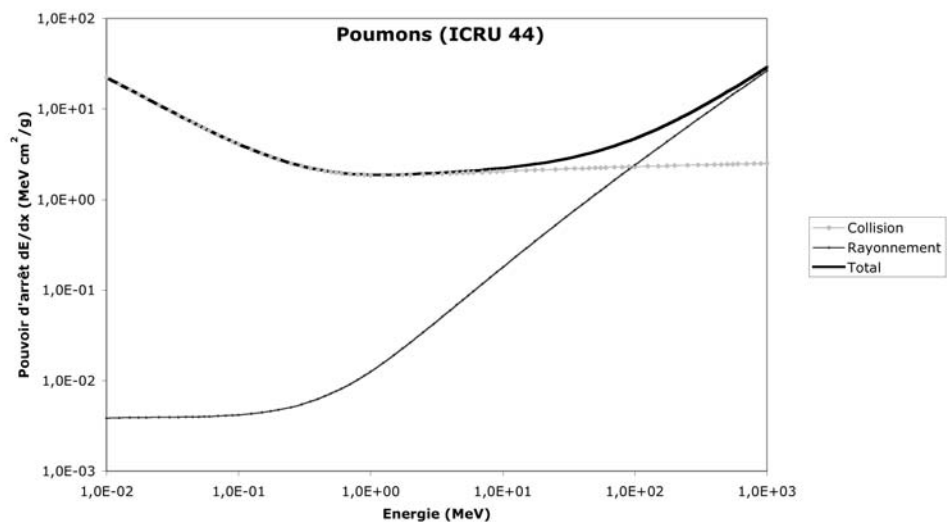


FIG. 2.5 – Pouvoir d’arrêt des électrons ($MeVcm^2/g$) due à la collision, au rayonnement de freinage et total dans les poumons en fonction de l’énergie des électrons incidents. Ces données sont issues de la base de données ESTAR (2005) (<http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>). La composition des poumons est issue de l’ICRU 44 [5].

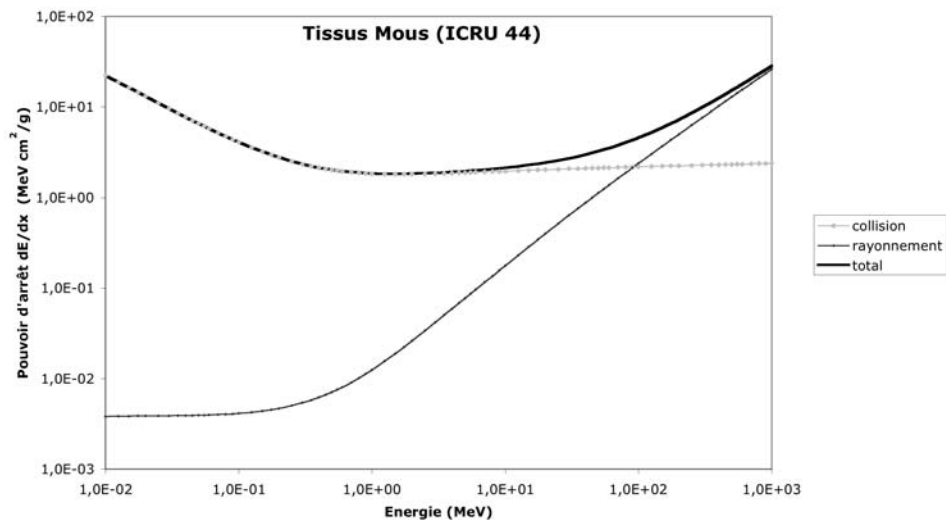


FIG. 2.6 – Pouvoir d’arrêt des électrons ($MeV cm^2/g$) due à la collision, au rayonnement de freinage et total dans les tissus mous en fonction de l’énergie des électrons incidents. Ces données sont issues de la base de données ESTAR (2005) (<http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>). La composition des tissus mous est issue de l’ICRU 44 [5].

Dans le cas de l’iode 131 et de l’yttrium 90, deux radionucléides émetteurs β^- couramment utilisés en radiothérapie vectorisée, l’énergie des particules émises est très inférieure à 10 MeV (Tables 2.3 et 2.4). Pour ces radionucléides, la contribution du rayonnement sur le pouvoir d’arrêt total reste très faible par rapport à la collision.

TAB. 2.3 – Principales émissions électroniques et β^- de l’iode 131, d’après la table des radionucléides du LNHB (Commissariat à l’Energie Atomique), 13/11/01-5/8/2004, données disponibles sur le site http://www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEPdata.htm.

	Energie (keV)	Intensité (%)
e^-	45,621	3,53
	329,926	1,55
β^-	max : 247,9	2,114
	moy : 69,35	
	max : 303,8	0,643
	moy : 86,94	
	max : 333,8	7,36
	moy : 96,61	
	max : 606,3	89,4
	moy : 191,59	
β^-	max : 806,9	0,396
	moy : 267,91	

TAB. 2.4 – Principales émissions β^- de l'yttrium 90, d'après la table des radionucléides du LMRI (Commissariat à l'Energie Atomique, ISBN : 2-906483-03-6)

	Energie (keV)	Intensité (%)
β^-	max : 523	0,016
	moy : 188	
	max : 2284	99,984
	moy : 939	

c. Traitement du transport des électrons par MCNPX

Le parcours des électrons dans la matière se caractérise par un très grand nombre d'interactions. De fait, le transport événement par événement des électrons n'est pas envisageable. Selon la classification de Berger, le code MCNPX est un code de classe I (cf. 1.4.3.1.e). L'histoire de chaque électron est divisée en plusieurs étapes. Cette méthode est également appelée méthode d'histoire condensée. L'énergie perdue au cours de chaque étape est calculée à partir du pouvoir d'arrêt total. Le changement de direction est échantillonné suivant une méthode de diffusion multiple.

- Théories de diffusion multiple et sections efficaces

Un grand nombre de travaux théoriques a été réalisé pour développer des théories analytiques et semi-analytiques de diffusion multiple pour le transport des particules chargées. Ces théories se basent sur les sections efficaces fondamentales et la nature statistique du processus de transport pour prédire les probabilités de distribution de quantités significatives telle que la diffusion angulaire. MCNPX utilise différentes théories :

- La théorie de Goudsmit-Saunderson [13] est utilisée pour le calcul de la diffusion angulaire.
- Les étapes divisant le trajet d'un électron regroupent l'effet cumulé de nombreuses collisions aléatoires. De ce fait, une fluctuation de perte d'énergie peut survenir. Cette fluctuation est prise en compte par l'intermédiaire des théories de Landau [14] et de Blunck-Leisegang [15].

Les sections efficaces fondamentales et les paramètres utilisés par ces différentes théories sont regroupées dans deux bibliothèques (el01 et el03) pour les éléments simples de numéros atomiques Z compris entre 1 et 94. La bibliothèque el03 est dérivée du code ITS3.0 [16]. Comme il a été vu précédemment, le pouvoir d'arrêt (dE/dx) tient compte, d'une part, de la contribution due aux collisions proprement dites et, d'autre part, de la contribution due aux rayonnements de freinage. Le pouvoir d'arrêt dû aux collisions est donné par Berger [17]. L'effet de densité est pris en compte selon la méthode de Sternheimer et Peierls [19] pour la bibliothèque el01 et selon la méthode de Sternheimer, Berger et Seltzer [18] pour la bibliothèque el03. Les sections efficaces des diffusions angulaires survenant lors des collisions électrons-électrons sont données par Moller [20]. Le pouvoir d'arrêt dû aux rayonnements de freinage est tiré des formules de Berger et Seltzer pour les deux bibliothèques. Les sections efficaces et les spectres énergétiques des rayonnements de freinage sont issus des travaux de Bethe-Heitler [21] pour la bibliothèque el01, et des travaux de Seltzer et Berger [22, 23, 24] pour la bibliothèque el03.

- Méthode d'histoire condensée

La principale référence sur la méthode d'histoire condensée est la publication de Berger [17]. A partir des travaux décrits dans cette publication, Berger et Seltzer ont développé la série des codes de transport électron/photon ETRAN [25]. Ces codes sont maintenus et améliorés depuis de nombreuses années par le "National Institute of Standards and Technology" (NIST). Les codes ETRAN sont à la base de la série de codes "Integrated TIGER" [16], développés par Halbleib et ses collaborateurs au Laboratoire National "Sandia" (Albuquerque, Nouveau Mexique). Le traitement du transport des électrons dans les codes MCNP et MCNPX est essentiellement basé sur la série de codes TIGER. Le transport des électrons est traité en terme de séquences ou étapes, regroupant un certain nombre de grandeurs :

$$(0, E_0, t_0, u_0, r_0), (s_1, E_1, t_1, u_1, r_1), (s_2, E_2, t_2, u_2, r_2), \dots$$

où s_n , E_n , t_n , u_n et r_n sont respectivement la longueur de parcours total, l'énergie, le temps, la direction et la position de l'électron à la fin de l'étape n . L'énergie et la longueur de parcours sont reliées par

$$E_{n-1} - E_n = - \int_{s_{n-1}}^{s_n} \frac{dE}{ds} . ds \quad (2.2)$$

où $-dE/ds$ est le pouvoir d'arrêt total en énergie par unité de longueur. Cette quantité dépend de l'énergie et du matériau traversé par l'électron. Pour les codes basés sur ETRAN, la séquence de longueurs de parcours s_n est habituellement choisie de sorte que :

$$\frac{E_n}{E_{n-1}} = k \quad (2.3)$$

avec k égal à $2^{-1/8}$ ce qui donne une énergie moyenne perdue égale à 8,3 %. La valeur de k ne peut être changée par l'utilisateur. Les étapes ayant une longueur de parcours $ds = s_n - s_{n-1}$, déterminée par les équations énergie perdue et 2.3, sont appelées étapes principales ou étapes d'énergie. La figure 2.7 donne la longueur des étapes principales considérées dans MCNPX pour des électrons d'énergie allant jusqu'à 100 MeV dans trois tissus biologiques (os, tissus mous et poumons) de densités respectives 1,92, 1,05 et 0,26 $g.cm^{-3}$. La longueur des étapes principales augmente avec l'énergie de l'électron et diminue lorsque la densité du milieu traversé augmente. Entre 0 et 2 MeV, gamme d'énergie des électrons émis par les radionucléides utilisées en radiothérapie vectorisée, les étapes principales ont une longueur maximale de 3,5 mm, 0,9 mm et 0,5 mm dans les poumons, les tissus mous et les os respectivement (Figure 2.8).

Toutes les données précalculées pour les électrons sont stockées dans un tableau pour des valeurs consécutives d'énergie obéissant à l'équation 2.3. De plus, les théories de Landau [14] et Blunck-Leisegang [15] sont appliquées à chaque étape principale pour le calcul des fluctuations de perte d'énergie.

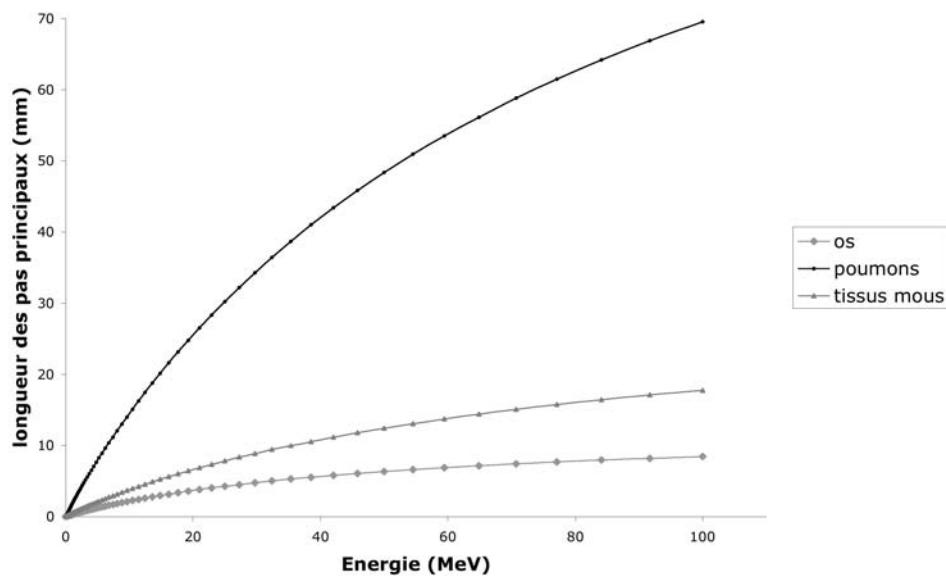


FIG. 2.7 – Longueur des étapes principales (mm) en fonction de l'énergie des électrons (MeV) pour trois matériaux traversés (os, tissus mous et poumons) de densités respectives 1,92, 1,05 et 0,26 $g.cm^{-3}$.

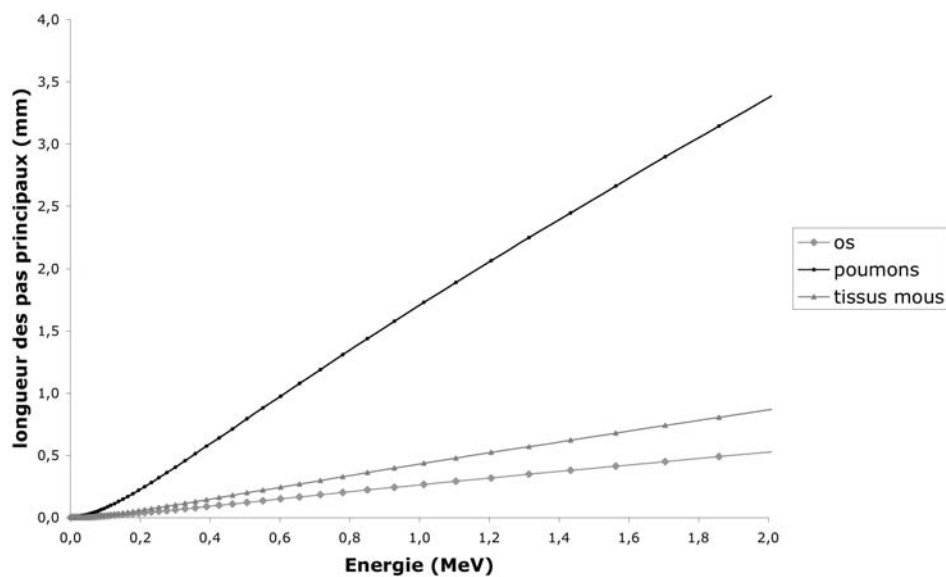


FIG. 2.8 – Longueur des étapes principales (mm) pour des électrons d'énergie comprise entre 0 et 2 MeV, considérant trois matériaux (os, tissus mous et poumons) de densités respectives 1,92, 1,05 et 0,26 $g.cm^{-3}$.

Pour pouvoir calculer la diffusion angulaire à partir de la théorie de Goudsmit-Saunderson [13], il est nécessaire de subdiviser les étapes principales en sous étapes plus petites. Une étape principale de longueur ds est divisée en m sous étapes, chacune d'une longueur ds/m . Les diffusions angulaires et la production de particules secondaires sont échantillonnées au niveau de ces sous étapes. La longueur des sous étapes dépend du matériau traversé par l'électron. Des valeurs appropriées de m ont été déterminées empiriquement de $m = 2$ pour $Z < 6$ à $m = 15$ pour $Z > 91$. La figure 2.9 donne la longueur des sous étapes

dans les poumons (densité de $0,26 \text{ g.cm}^{-3}$) considérant 3 valeurs de m (3, 15 et 100). La valeur $m = 3$ est appliquée par défaut par MCNPX pour les poumons. La longueur des sous étapes augmente avec l'énergie de l'électron. A 2 MeV, la longueur des sous étape dans les poumons est de 1,1 mm pour la valeur par défaut de m ($m=3$) et de 0,2 et 0,03 pour $m=15$ et $m=100$ respectivement (Figure 2.10)

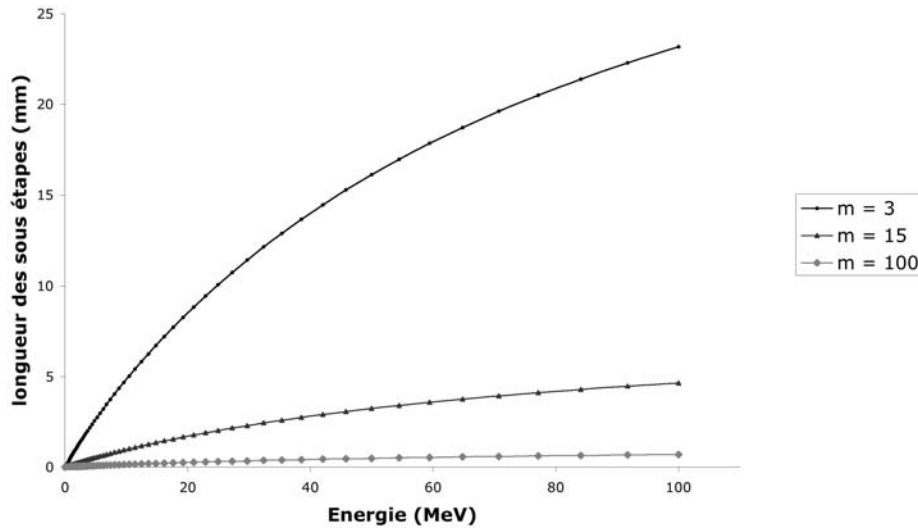


FIG. 2.9 – Longueur des sous étapes (mm) dans le tissu pulmonaire en fonction de l'énergie des électrons (MeV) pour trois valeurs de m (3, 15, 100). Par défaut, $m = 3$ dans MCNPX pour le tissu pulmonaire.

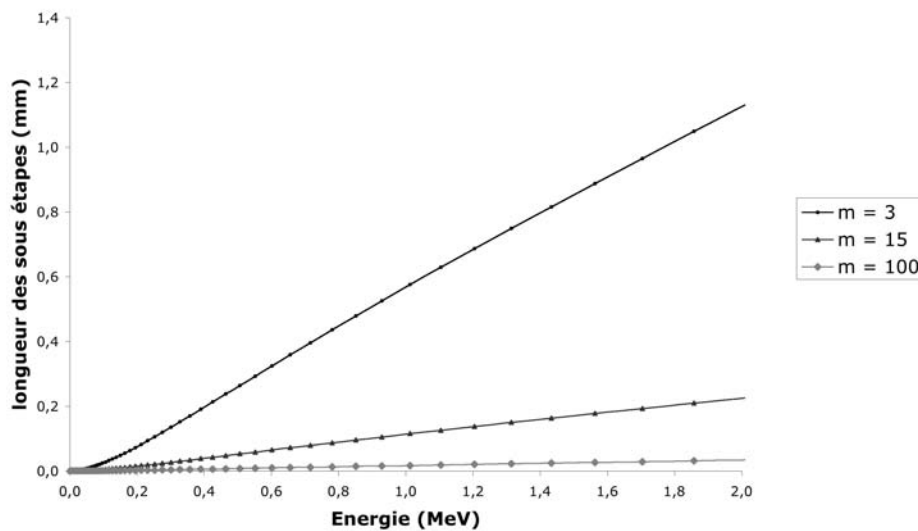


FIG. 2.10 – Longueur des sous étapes (mm) dans le tissu pulmonaire pour des électrons d'énergie comprises entre 0 et 2 MeV et considérant trois valeurs de m (3, 15, 100). Par défaut, $m = 3$ dans MCNPX pour le tissu pulmonaire.

Dans certaines circonstances, il peut être nécessaire d'augmenter la valeur de m pour un matériau donné. Cette action est possible grâce à l'option ESTEP de la carte matériaux

(MAT). Cependant, l'augmentation de m requiert des temps de calcul plus importants. Il est raisonnablement admis qu'un électron doit effectuer au moins 10 sous étapes dans toutes les régions d'intérêt du problème simulé.

- *Impact du nombre de sous étapes sur le calcul dosimétrique en radioprotection et radiothérapie vectorisée*

Nous avons réalisé une étude pour vérifier si la condition précédente, voulant qu'un électron effectue au moins 10 sous étapes dans chaque région d'intérêt, est respectée dans le cadre de notre méthode de dosimétrie personnalisée :

- Les matériaux traversés sont les tissus humains. Les principales densités sont l'os dur ($1,92 \text{ g.cm}^{-3}$), les tissus mous ($1,05 \text{ g.cm}^{-3}$) et les poumons ($0,26 \text{ g.cm}^{-3}$). Ces derniers ayant la densité la plus faible, ils constituent le milieu le plus critique. Par défaut, $m = 3$ pour les tissus mous et les poumons et $m = 5$ pour l'os.
- Les régions d'intérêt considérées sont les voxels. Ce sont des régions de petite taille. Les résolutions spatiales des coupes scanner communément rencontrées sont de 128×128 , 256×256 ou 512×512 pixels, ce qui correspond respectivement à des pixels de 4 mm, 2 mm ou 1 mm de côté. L'épaisseur des coupes est généralement supérieure ou égale à 4 mm.

La table 85 du fichier de sortie de MCNPX donne la valeur DRANGE en g.cm^{-2} qui correspond à la longueur d'une étape principale multipliée par la densité du matériau traversé ρ . DRANGE/ρ correspond alors à la longueur d'une étape principale en cm dans un matériau donné de densité ρ (g.cm^{-3}) et $\text{DRANGE}/(m\rho)$ correspond à la longueur d'une sous étape dans ce matériau. A partir des longueurs de sous étapes, il est possible de déterminer le nombre de sous étapes présentes sur une distance de 4 mm, 2 mm et 1 mm. La table 2.5 présente les énergies limites (MeV) à partir desquelles la condition admise d'avoir 10 sous étapes dans chaque région d'intérêt n'est plus respectée. Cette énergie limite augmente avec m .

TAB. 2.5 – Energies limites (MeV) à partir desquelles le nombre de sous étapes dans les trois matériaux considérés (poumons, tissus mous et os) est inférieur à 10. Les résultats sont obtenus pour trois valeurs de m .

Matériau	m	4 mm	2 mm	1 mm
Poumon	3	0,78	0,43	0,25
	15	4,05	2,03	1,01
	100	42,05	16,21	7,43
Tissu mou	3	3,13	1,56	0,78
	15	19,28	8,84	4,05
	100	> 100	> 100	38,56
Os	5	10,51	4,42	2,03
	15	50,00	17,68	7,43
	100	> 100	> 100	> 100

Nous avons considéré 2 radionucléides communément utilisés en radiothérapie vectorisée, l'iode 131 (Table 2.3) et l'yttrium 90 (Table 2.4). La table 2.6 présente le pourcentage de particules électroniques effectuant moins de 10 sous étapes pour ces deux radionucléides, considérant les valeurs par défaut de m et 3 matériaux (poumons, tissus mous et os). Ce pourcentage atteint 90 % dans le cas le plus critique (^{90}Y dans les poumons).

Les valeurs de m appliquées par défaut dans MCNPX ne sont donc pas suffisantes pour notre application. Les valeurs requises pour l'iode 131 et l'yttrium 90 sont données dans la table 2.7.

TAB. 2.6 – Pourcentage d'électrons de ^{131}I et ^{90}Y effectuant moins de 10 sous étapes dans les tissus mous, les poumons et les os pour les valeurs par défaut de m ($m = 3$ pour les poumons et les tissus mous et $m=5$ pour l'os dur).

	Matériau	4 mm	2 mm	1 mm
^{131}I	Poumon	0,0007	7	31
	Tissu mou	0	0	0,0007
	Os	0	0	0
^{90}Y	Poumon	60	81	90
	Tissu mou	0	22	60
	Os	0	0	0,05

TAB. 2.7 – Valeurs minimales de m permettant d'avoir au moins 10 sous étapes pour les particules électroniques de ^{131}I et de ^{90}Y dans un parcours de 4 mm, 2 mm et 1 mm pour 3 matériaux (poumons, tissus mous et os). * désigne les valeurs de m par défaut.

	Matériau	4 mm	2 mm	1 mm
^{131}I	Poumon	4	7	13
	Tissu mou	3*	3*	4
	Os	5*	5*	5*
^{90}Y	Poumon	9	17	33
	Tissu mou	3*	4	9
	Os	5*	5*	6

Cependant, les estimations précédentes supposent que tous les électrons ont une longueur de parcours dans les voxels égale à la longueur du côté du voxel. Or, l'émission de particules étant isotrope, cette configuration est un cas exceptionnel. Les pourcentages présentés dans la table 2.6 sont donc en réalité moins importants. De plus, l'augmentation des valeurs de m entraîne une augmentation des temps de calcul. Pour prendre en compte ces aspects, une source ponctuelle isotrope a été modélisée au centre d'une sphère de tissus mous de 10 cm de rayon. Le dépôt d'énergie a été calculé dans un voxel placé de sorte que le point source isotrope se trouve au centre d'une des faces du voxel, à une distance de 0,1 mm de la surface. Le point source isotrope a été placé à proximité du voxel cible afin d'obtenir toutes les trajectoires électroniques possibles (tous les angles) dans le voxel. Selon les cas considérés, le voxel est constitué de tissu pulmonaire, de tissu mou ou d'os et la longueur de son arête varie entre 4, 2 et 1 mm. (figure 2.11).

Les simulations ont été réalisées dans les cas où la valeur de m requise est supérieure à la valeur par défaut (table 2.7). Cela correspond à 4 cas pour ^{131}I et à 6 cas pour ^{90}Y . Dans chaque cas, une simulation a été réalisée pour la valeur minimale requise de m et pour la valeur par défaut. Pour chaque simulation, 100 000 particules ont été émises et tous les types d'émission ont été pris en compte.

Les résultats obtenus (tables 2.8 et 2.9) montrent que l'utilisation des valeurs de m garantissant 10 sous étapes dans tous les voxels à la place des valeurs par défaut modifie les résultats d'une façon négligeable (variation $< 1\%$) mais entraîne une augmentation

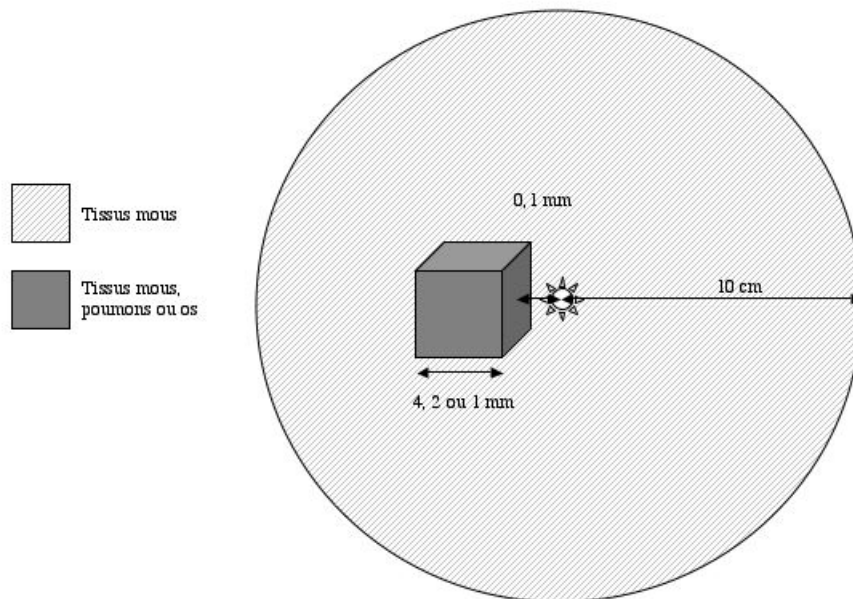


FIG. 2.11 – Configuration géométrique des simulations effectuées pour évaluer l’impact des valeurs de m du code MCNPX sur le calcul dosimétrique en radioprotection et radiothérapie vectorisée.

TAB. 2.8 – Comparaison des dépôts d’énergie (MeV/particule) et des temps de calcul CPU (minutes) obtenus dans différents cas pour les valeurs par défaut et requises de m considérant une source ponctuelle $d^{131}I$.

Matériau et taille du voxel	m	Dépôt (MeV/p)	e.r. (%)	Tps CPU (min)
Poumon 4 mm	3	1,5908e-01	0,32	1,75
	4	1,5972e-01	0,32	1,79
variation		0,40 %		2,23 %
Poumon 2 mm	3	1,22458e-01	0,32	1,75
	7	1,2251e-01	0,32	1,88
variation		0,04 %		6,91 %
Poumon 1 mm	3	1,2870e-01	0,31	1,74
	13	1,2881e-01	0,31	1,90
variation		0,08 %		8,42 %
Tissu mou 1 mm	3	1,1887e-01	0,32	1,74
	4	1,1898e-01	0,32	2,13
variation		0,09 %		18,30 %

non négligeable des temps de calculs (jusqu’à 58 %). La précision apportée par l’augmentation de la valeur m ne justifie pas le coût en temps de calcul résultant. Par conséquent, l’augmentation des valeurs par défaut de m semble inutile pour une utilisation en radioprotection et en radiothérapie vectorisée. Les valeurs par défaut de m fixées par MCNPX ont donc été utilisées pour l’ensemble des simulations que nous avons réalisées dans ces deux domaines.

TAB. 2.9 – Comparaison des dépôts d'énergie (MeV/particule) et des temps de calcul CPU (minutes) obtenus dans différents cas pour les valeurs par défaut et requises de m considérant une source ponctuelle d' ^{90}Y .

Matériau et taille du voxel	m	dépôt (MeV/p)	e.r. (%)	tps CPU (min)
Poumon 4 mm	3	8,5722e-01	0,20	8,38
	9	8,5788e-01	0,20	9,31
variation		0,07 %		9,98 %
Poumon 2 mm	3	8,9919e-01	0,19	8,40
	17	8,9942e-01	0,19	9,34
variation		0,02 %		10,06 %
Poumon 1 mm	3	9,1888e-01	0,18	8,42
	33	9,1885e-01	0,18	9,26
variation		-0,004 %		9,07 %
Tissu mou 2 mm	3	8,1160e-01	0,21	8,19
	4	8,1208e-01	0,21	10,11
variation		0,06 %		18,99 %
Tissu mou 1 mm	3	8,8111e-01	0,19	8,28
	9	8,8073e-01	0,19	19,72
variation		-0,04 %		58,01 %
Os 1 mm	5	8,4875e-01	0,20	8,76
	6	8,4925e-01	0,20	8,89
variation		0,06 %		1,46 %

- " Energy indexing algorithms " : MCNP et ITS

Les données relatives au transport des électrons sont précalculées pour une séquence de valeurs d'énergies suivant l'équation 2.3. Cette séquence est donc déterminée avant la simulation. Cependant, la séquence des énergies dévie de la séquence initiale du fait des fluctuations de pertes d'énergie, de la production de rayonnements de freinage et de l'interruption du parcours des particules électroniques aux interfaces des cellules. Pour un électron d'énergie donnée ne correspondant pas à la séquence initiale d'énergie, les données de transport sont assignées par un algorithme appelé "energy indexing algorithm". Bien que les données ainsi assignées ne soient pas exactement assorties à l'énergie de l'électron, un résultat moyen correct est attendu pour un nombre important de particules.

Les codes MCNP et MCNPX proposent 2 algorithmes. Par défaut, l'algorithme appelé "MCNP energy indexing algorithm" est appliqué, mais l'utilisateur peut choisir d'utiliser l'algorithme appelé "ITS energy indexing algorithm" (carte DBCN). L'algorithme MCNP assigne à une particule électronique d'une énergie donnée, située entre les bornes d'un intervalle, les paramètres de transport de cet intervalle. Par contre, l'algorithme ITS assigne les paramètres de transport de l'intervalle dont la borne supérieure est la plus proche de l'énergie de la particule électronique considérée. L'influence de ces algorithmes à été évaluée par Reynaert et Schaart [26, 27]. Ces articles montrent que l'algorithme ITS est plus précis que l'algorithme MCNP. Jeraj [28] a, par ailleurs, montré que l'utilisation de l'algorithme MCNP entraînait jusqu'à 15% d'erreur par rapport à la dose maximale.

Afin d'évaluer l'influence des algorithmes MCNP et ITS sur le calcul de la dose dans notre domaine d'application, un cas réaliste simple a été traité en utilisant successivement les 2 algorithmes. Le modèle voxelisé de Zubal tête et tronc [29], consistant en une matrice de 128 x 72 x 236 voxels cubiques de 4 mm de coté, a été considéré avec 5 organes et

tissus : tissus mous, os, foie, reins et poumons. Nous avons simulé toutes les émissions de l'iode 131 (photons, électrons et beta) d'après les données de la CIPR 38 [30]. La source a été répartie uniformément dans les tissus mous. L'énergie déposée par désintégration ($\text{MeV} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) a été calculée dans les 5 tissus et organes avec les deux algorithmes, ITS et MCNP, successivement. Les résultats ont été obtenus avec une incertitude statistique inférieure à 2% (10^6 histoires par simulation)

TAB. 2.10 – Comparaison des énergies déposées par désintégration ($\text{MeV} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) calculées successivement avec les algorithmes MCNP et ITS dans cinq organes et tissus du modèle de Zubal.

organes / tissus	MCNP ($\text{MeV} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)	ITS ($\text{MeV} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)	Rapport MCNP/ITS
Tissus mous	3,11e+05	3,11e+05	1,00
Os	2,40e+04	2,40e+04	1,00
Foie	3,44e+03	3,43e+03	1,00
Reins	1,28e+03	1,28e+03	1,00
Poumons	2,03e+03	2,02e+03	1,00

Les résultats présentés dans la table 2.10 montrent que pour cette étude, l'utilisation de l'un ou de l'autre des algorithmes influe très peu sur les doses calculées. Par ailleurs, l'utilisation de l'algorithme ITS entraîne une diminution du temps de calcul de 21 % par rapport à l'algorithme MCNP (de 34,12 min à 41,43 min). Du fait de ce gain de temps important et de la supériorité admise de l'algorithme ITS sur l'algorithme MCNP, nous avons opté pour une utilisation systématique de l'algorithme ITS.

2.2.1.3 Conclusion

Les codes MCNP et MCNPX permettent d'adapter le traitement du transport des photons et des électrons dans la matière aux besoins de la dosimétrie interne en radioprotection et radiothérapie vectorisée. Pour les deux types de particules émises, toutes les interactions sont prises en compte pour une large plage d'énergie. De plus, les particules secondaires sont créées et suivies indépendamment. Le traitement des électrons sous la forme d'histoires condensées permet de réduire les temps de calcul. Les différents calculs réalisés dans les tissus biologiques pour des radionucléides d'intérêt en radiothérapie vectorisée montrent, d'une part, que le nombre de sous étapes fixé par défaut dans les codes MCNP et MCNPX est satisfaisant et, d'autre part, que l'utilisation de l'algorithme 'ITS' est moins coûteux en temps de calcul pour une meilleure précision admise.

2.2.2 Définition de la géométrie

Les codes MCNP et MCNPX permettent une définition relativement aisée de tout type de géométrie complexe. Les géométries créées peuvent être visualisées en 2 dimensions. Deux formats sont disponibles : le format dit ici classique et le format des structures répétées.

2.2.2.1 Format classique

Les codes MCNP et MCNPX considèrent une géométrie comme un ensemble de volumes, appelés cellules, définis par intersection, union et complément de régions limitées par des surfaces. Les surfaces peuvent être définies par des équations. Certains volumes

simples sont prédéfinis. Ils sont appelés macrobodies et s'utilisent comme des surfaces. Ils permettent de simplifier la construction d'une géométrie en définissant en même temps plusieurs surfaces. Les macrobodies disponibles sont une boîte orthogonale orientée arbitrairement (BOX), un parallélépipède rectangle (RPP), une sphère (SPH), un cylindre circulaire droit (RCC) et un prisme hexagonal droit (RHP ou HEX).

Les cellules s'écrivent selon le format suivant : $Ncell\ Nmat\ d\ ss\ imp :n$ où

- $Ncell$ est le numéro identifiant la cellule ;
- $Nmat$ le numéro du matériau remplissant la cellule ;
- d la densité du matériau. Une valeur positive est interprétée comme une densité atomique (10^{24} atomes.cm⁻³) et une valeur négative comme une densité massique (g.cm⁻³) ;
- ss sont les numéros des surfaces limitant la cellule. L'intérieur est dissocié de l'extérieur par l'emploi du signe -. Soit $s = f(x, y, z)$ l'équation d'une surface. Si $s = f(x, y, z) = 0$, le point (x, y, z) est sur la surface. Un point (x, y, z) est considéré comme étant à l'intérieur de la cellule si $s = f(x, y, z) < 0$ et comme étant à l'extérieur si $s = f(x, y, z) > 0$;
- $imp : n$ permet de définir l'importance appliquée aux particules n dans la cellule. La valeur d'importance est comprise entre 0 et 1. Si $imp : n = 0$, les particules n entrant dans la cellule ne sont pas suivies et la valeur calculée dans cette cellule est nulle.

Dans le cas d'une géométrie voxélisée, chaque voxel correspond à une cellule à définir. Aussi, tous les plans en x, y et z séparant les voxels doivent être définis. Le macrobody RPP peut également être utilisé. Cependant, une géométrie ne peut contenir plus de 99999 cellules ce qui limite la définition d'une géométrie voxélisée à 99999 voxels. Or, les géométries issues d'images anatomiques sont composées de plusieurs millions de voxels et dépassent donc largement cette limite.

Pour résoudre ce problème, une première méthode, appelée "voxel coupling" [31] a été développée par l'IRSN. Cette technique consiste à regrouper, dans les 3 dimensions de l'espace, les cellules adjacentes de densité et composition identiques en une seule cellule (figure 2.12). Cette méthode ne permet pas toujours d'obtenir un nombre de cellules inférieur à la limite. De plus, la résolution spatiale initiale est dégradée et le calcul de la dose absorbée ne pourra plus être réalisé à l'échelle du voxel. L'utilisation d'un autre format, appelé structures répétées, a donc été adopté.

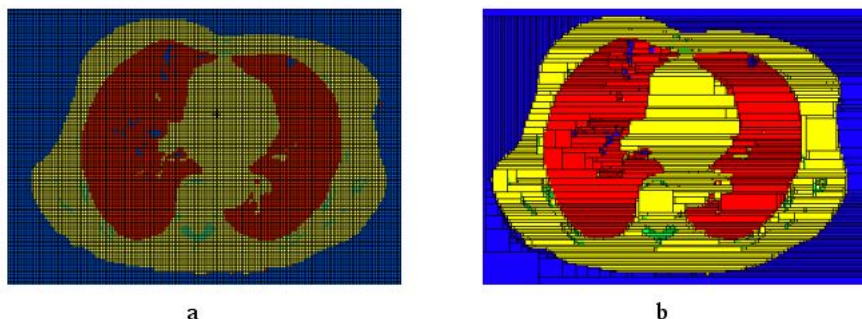


FIG. 2.12 – Illustration de la méthode du voxel coupling. La figure (a) représente la géométrie voxélisée initiale et la figure (b) la géométrie correspondante sur laquelle a été appliquée la méthode du "voxel coupling".

2.2.2.2 Structures répétées

Le format des structures répétées permet de ne définir qu'une seule fois les différentes cellules apparaissant plusieurs fois dans la géométrie. L'utilisateur crée ainsi des unités, composées d'une ou plusieurs cellules, qui sont répétées pour construire la géométrie finale. Les unités sont remplies par un "univers" (i.e. un matériau). La répétition des unités peut être réalisée de deux manières :

- la carte *like but* permet de reproduire une cellule déjà définie en modifiant certains paramètres tels que la position (TRCL) et l'orientation (TR) de la cellule ou encore la nature de l'univers qui la remplit.
- la carte LAT permet de définir un réseau infini hexagonal ou parallélépipédique appelé "lattice" (i.e. treillage ou maillage). Ce lattice est ensuite rempli (FILL) par les cellules ou unités élémentaires.

Le format des structures répétées est particulièrement bien adapté aux géométries voxélisées. En effet, celles-ci sont entièrement constituées de voxels de taille et de forme identiques, dont seule la composition change. Ainsi, une cellule élémentaire représentant un voxel sera définie pour chaque matériau présent dans la géométrie (figure 2.13 a). La géométrie voxélisée étant une matrice tridimensionnelle de voxels, l'utilisation d'un lattice parallélépipédique s'impose logiquement. Les cellules élémentaires sont disposées dans ce lattice pour former la géométrie finale (figure 2.13 b). Chaque élément du lattice correspondant à un voxel est repéré par ses coordonnées x, y, z (figure 2.14). De plus, le lattice est inclus dans un macrobody de format RPP qui limite sa taille en cm dans l'espace. La répétition des cellules élémentaires dans le lattice peut être écrite de façon compressée, ce qui permet de réduire la taille du fichier d'entrée. Par exemple, si 100 cellules élémentaires identiques appartenant à l'univers u se suivent, l'écriture " u 99R" équivaut à une liste de 100 u .

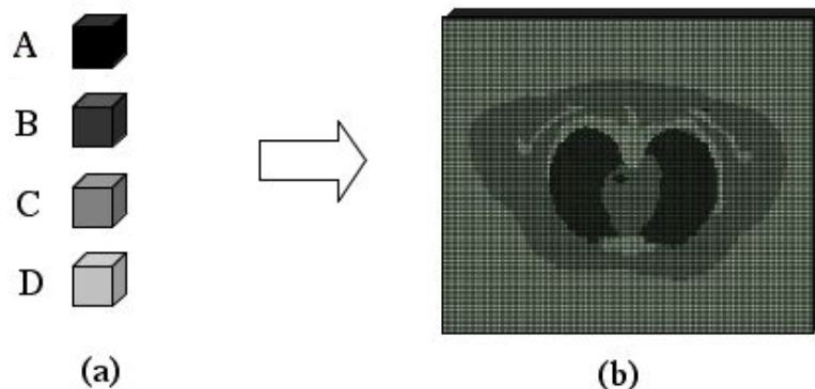


FIG. 2.13 – Illustration de la construction d'une géométrie à partir du format appelé structures répétées. Les voxels élémentaires définis pour chaque matériau de la géométrie (a) sont répartis dans un lattice parallélépipédique pour obtenir la géométrie finale (b).

L'avantage principal de ce format est que le nombre de cellules définies ne correspond plus au nombre de voxels de la géométrie mais au nombre de matériaux différents qui la composent. Le nombre des matériaux est généralement faible et ne dépasse jamais la limite de 99999. Ainsi, il est possible de construire des géométries voxélisées composées

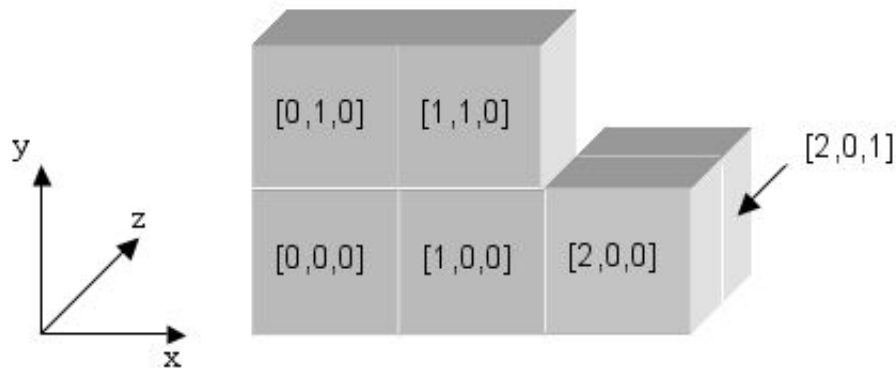


FIG. 2.14 – Chaque élément d'un lattice est repéré par ses coordonnées x, y z.

d'un nombre infini de voxels.

2.2.3 Définition des matériaux et sections efficaces

La carte matériaux (MAT) permet de spécifier la composition des matériaux remplissant les cellules ainsi que les sections efficaces à utiliser.

Elles se définissent comme suit : $Mn\ ZAID_i\ fraction_i$ avec $i = 1, 2, 3, \dots$, où :

- Mn est le numéro du matériau ;
- $ZAID_i$ équivaut à $ZZZAAA.nnX$ ou à $ZZZAAA$, ZZZ étant le numéro atomique et AAA la masse atomique du constituant i et nn est le numéro d'identification de la librairie de sections efficaces correspondant au type de particule X (cf. sections 2.2.1.1 et 2.2.1.2) ;
- $fraction_i$ est la fraction atomique (valeur positive) ou la fraction massique (valeur négative) du constituant i dans le matériau.

Un certain nombre de mots clés est disponible pour cette carte, tel que ESTEP (cf. sections 2.2.1.2.c).

2.2.4 Définition de la source

La carte SDEF permet de définir la forme et la position de la source ainsi que le type des particules émises, leur énergie et leur probabilité d'émission.

2.2.4.1 Forme et position

Une source peut être ponctuelle, surfacique ou volumique. De plus, sa définition est liée au format de la géométrie. Pour simuler les sources radioactives dans l'organisme définies au moyen des structures répétées, nous avons considéré trois types de sources :

- Source(s) ponctuelle(s) : le mot clé POS suivi des coordonnées du point source en cm. Plusieurs sources ponctuelles peuvent être définies avec des probabilités d'émission différentes.

- Source distribuée uniformément dans une ou plusieurs région(s) : l'utilisateur doit définir les bornes du voxel élémentaire en cm. De plus, le mot clé CELL suivi d'un numéro de cellule va permettre au code d'appliquer la méthode de réjection. Plusieurs régions sources, correspondant aux tissus ou organes, peuvent être définies avec des probabilités d'émission différentes.
- Source distribuée uniformément dans chaque voxel : l'utilisateur attribue à chaque élément du lattice repéré par ses coordonnées x, y, z une probabilité d'émission.

2.2.4.2 Emissions

Le code MCNPX, contrairement au code MCNP, permet de simuler différents types de particules dans un même problème. Cette caractéristique est importante puisque les radionucléides émettent généralement différentes particules : électrons, β , X et/ou γ . Le mot clé PAR peut être suivi d'un type de particule ou d'une distribution. Cette distribution permet d'attribuer une énergie (ERG) à chaque type de particules. Les émissions non monoénergétiques sont définies grâce à une distribution d'énergies (SI) et de probabilités d'émissions (SP) associées. Ces distributions sont définies par défaut sous forme d'histogramme (H). Le mot clé L permet de définir des émissions discrètes.

Ainsi, les émissions de l'iode 131 (cf. Annexe A) sont définies comme suit :

```
SDEF PAR = d1 ERG FPAR d2 ...
SI1 L p e e
SP1 1.05411 0.206774 0.996598
DS2 S 3 4 5
SI3 L énergies discrètes des photons
SP3 probabilités d'émissions discrètes des photons
SI4 L énergies discrètes des électrons
SP4 probabilités d'émissions discrètes des électrons
SI5 spectre énergétique des émissions  $\beta$  sous forme d'histogramme
SP5 probabilités des émissions  $\beta$ 
```

Trois types de particules (SI1) sont considérées. Les photons X et γ sont regroupés. A chaque type de particule est attribué une probabilité d'émission par désintégration (SP1) et une distribution d'énergie (DS2). Celle-ci est définie soit de façon discrète discrète (SP3 ou SP4), soit sous forme d'histogramme (SP5).

2.2.5 Tallies

Le terme tallies (i.e. scores) désigne les résultats attendus à l'issue du calcul des codes MCNP et MCNPX. Ces codes permettent de calculer différentes grandeurs dans une ou plusieurs cellules de la géométrie.

2.2.5.1 Grandeurs calculées

MCNP propose six sortes de résultats, appelés tallies, pour les photons et les électrons (table 2.11). Ils sont repérés par la lettre F suivie d'un chiffre correspondant à leur type. Plusieurs tallies peuvent être définis dans un même problème. Dans ce cas, le dernier chiffre correspondra au type du tally. Par exemple, les tallies F6 et F16 sont deux tallies différents, associés par exemple à des cellules différentes, tous deux de type 6. Tous les résultats fournis par MCNPX sont normalisés par le nombre de particules incidentes.

TAB. 2.11 – Liste des tallies pouvant être calculés par le code MCNP pour les photons (P) et les électrons (E) ($1 \text{ jerk} = 10^9 \text{ joules}$).

Tally	Particules	Description	F unité	*F unité
F1	P ou E	Nombre de particules ou énergie des particules traversant une surface	-	MeV
F2	P ou E	Nombre de particules à travers une surface	$1/\text{cm}^2$	MeV/cm^2
F4	P ou E	Nombre de particules à travers une cellule	$1/\text{cm}^2$	MeV/cm^2
F5	P	Flux de particules en un détecteur point	$1/\text{cm}^2$	MeV/cm^2
F6	P	Energie déposée par unité de masse dans une cellule	MeV/g	jerk/g
F8	P ou E ou P/E	Energie déposée dans une cellule	coups	MeV

Les tallies permettant de calculer la dose absorbée (F6) et le dépôt d'énergie (*F8) dans une cellule, en MeV/g et en MeV respectivement, sont particulièrement intéressants pour notre application. Le code MCNP n'autorise pas l'utilisation du tally F6 pour les électrons. Par contre, le code MCNPX le permet à partir de la version 2.5d [32].

2.2.5.2 Spécification des cellules

L'écriture des tallies dépend du format de la géométrie. Trois formats de tallies sont disponibles. Les formats appelés respectivement "lattice tally" et "mesh tally" sont adaptés à une géométrie voxélisée définie au format des structures répétées. Le troisième format, dit classique, est adapté à une définition classique de la géométrie (cf. section 2.2.2.1.). Il consiste à donner le numéro de toutes les cellules concernées par le calcul.

a. Lattice tally

Ce format consiste à utiliser le lattice définissant la géométrie au format des structures répétées (cf. section 2.2.2.2) pour spécifier les voxels concernés par le calcul, à partir des indices repérant chaque voxel dans le lattice (figure 2.14). Il est possible de réaliser le calcul sur tous les voxels, sur une partie des voxels ou sur des groupes de voxels appartenant au même univers.

b. Mesh tally

Ce format n'est proposé que par le code MCNPX. Il consiste à définir une grille virtuelle (Mesh) superposée à la géométrie. Le calcul est alors réalisé dans chaque maille de la grille. La grille peut être rectangulaire (RMESH), cylindrique (CMESH) ou sphérique (SMESH). La taille et la forme de la grille étant indépendantes de la géométrie, une maille peut contenir des matériaux de différentes densités. Ainsi, bien que le mesh tally corresponde au tally F6, la grandeur qu'il calcule est l'énergie déposée par unité de volume normalisée par le nombre de particules incidentes ($\text{MeV}/\text{cm}^3/\text{particule}$), et non par unité de masse.

Dans notre cas, comme nous souhaitons calculer la dose absorbée dans tous les voxels de la géométrie, le mesh est défini de façon rectangulaire et sa maille correspond au voxel.

2.2.6 Paramètres de la simulation

La carte NPS permet de spécifier le nombre d'histoires à suivre lors d'une simulation. De plus, la carte PRDMP permet de gérer la sauvegarde des données durant la simulation. Les résultats et paramètres de chaque simulation sont sauvegardés régulièrement dans le fichier RUNTPE en format binaire. Ainsi, si une simulation est interrompue, elle peut être relancée à partir des données sauvegardées. L'utilisateur peut spécifier le nombre de particules à suivre entre chaque sauvegarde grâce à la deuxième option (NDM) de la carte PRDMP. La sauvegarde régulière des données augmentant le temps de calcul, nous l'évitons volontairement en affectant le nombre total de particules incidentes à l'option NDM.

En fin de simulation, les résultats sont écrits en format texte dans le fichier de sortie (OUTPUT). Ce fichier rappelle le fichier d'entrée et donne de nombreuses informations sur les interactions ayant eu lieu lors de la simulation. Lorsque le calcul est réalisé dans un très grand nombre de voxels, le fichier de sortie peut être de très grande taille (plusieurs centaines de Mo). Dans ce cas, il est possible de demander l'écriture d'un fichier de taille réduite (MCTAL) ne contenant que les résultats, en affectant la valeur 1 à la troisième option (MCT) de la carte PRDMP. La réalisation de dosimétrie personnalisée à l'échelle tissulaire implique le calcul de la dose absorbée dans un grand nombre de voxels (plusieurs millions). Le fichier MCTAL est alors utilisé.

2.2.7 Conclusion

Les codes MCNP et MCNPX permettent de réaliser des calculs de dosimétrie interne personnalisée :

- toutes les interactions des photons et électrons dans la matière sont prises en compte dans une large gamme d'énergie (1 keV à 1 GeV).
- le format des structures répétées est particulièrement bien adapté pour définir une géométrie voxélisée.
- les définitions possibles des sources correspondent aux cas réels rencontrés en radioprotection et en radiothérapie vectorisée.
- les tallies F6 et *F8, permettent de calculer respectivement la dose absorbée et l'énergie déposée dans chaque voxel ou dans chaque organe ou tissu.
- les deux codes ont été testés et validés pour de nombreuses configurations et sont très utilisés.

Le code MCNPX présente cependant deux avantages majeurs par rapport au code MCNP. Ce code permet de simuler les différentes émissions d'un radionucléide dans une seule simulation. De plus, il permet d'utiliser le tally F6 pour les électrons. Le code MCNPX a donc été adopté.

2.3 Diminution des temps de calcul Monte-Carlo [33]

La méthode de Monte-Carlo, de par son principe, requiert généralement des temps de calcul importants. Une étude dosimétrique personnalisée post-thérapeutique peut être réalisée en plusieurs semaines. Cependant, lors d'une contamination interne ou pour une étude dosimétrique pré-thérapeutique, ce délai est ramené à quelques jours.

Le temps de calcul augmente avec le nombre de calculs demandés dans une même simulation. De plus, pour des raisons d'angle solide et de statistiques, le temps de calcul requis est d'autant plus important que la cible considérée est petite. De ce fait, un calcul dosimétrique dans chaque voxel de la géométrie constitue une configuration critique en terme de temps de calcul. Des évaluations préliminaires ont permis d'estimer ces temps de calculs à plusieurs mois. Le calcul dosimétrique à l'échelle de l'organe, i.e. dans des régions constituées d'un grand nombre de voxels, est moins coûteux en temps de calcul mais reste néanmoins important (de l'ordre de plusieurs jours).

Ainsi, bien que la faisabilité de la méthode générale de dosimétrie personnalisée à l'échelle tissulaire ait été démontrée, elle n'a pas été réellement appliquée. La réduction des temps de calcul a donc été une étape incontournable pour l'application de la dosimétrie interne personnalisée dans les domaines de la contamination interne et de la radiothérapie vectorisée. Trois méthodes ont été mises en place et évaluées : une méthode d'optimisation du code MCNPX, de parallélisation des calculs et la méthode dite Orange.

2.3.1 Optimisation du temps de calcul par le code MCNPX

Les calculs étaient tout d'abord réalisés avec le code MCNPX, version 2.4. Dans le but de diminuer les temps de calcul prohibitifs requis par cette version, nous avons entamé un dialogue avec les développeurs du code (Los Alamos National Laboratory). Ces derniers ont alors optimisé le code MCNPX suivant deux étapes :

- La première modification a consisté en une amélioration de l'algorithme de calcul. Cette optimisation fonctionne uniquement pour une géométrie définie sous forme de structures répétées et pour un lattice tally. De plus, le lattice tally doit couvrir l'ensemble de la géométrie, c'est à dire que le calcul doit être réalisé dans tous les voxels. Ces conditions sont donc adaptées à nos besoins. Après que nous l'ayons testée, cette optimisation a été intégrée à la version 2.5d du code [32] et est désormais disponible pour tous les utilisateurs.
- La seconde optimisation a concerné l'initialisation de la géométrie. L'optimisation de cette phase est très importante pour des géométries composées d'un très grand nombre de voxels, comme celles que nous utilisons pour représenter les patients. Cette amélioration a été intégrée à la version 2.5e [34] du code MCNPX.

Nous avons réalisé plusieurs études pour tester et évaluer cette dernière version MCNPX2.5e.

2.3.1.1 Comparaison par rapport à la version MCNPX2.4 pour différents formats

Le calcul dosimétrique à l'échelle du voxel étant la configuration la plus critique en terme de temps de calcul, nous avons tout d'abord testé l'optimisation du code dans ce cas de figure. Le calcul étant réalisé dans chaque voxel de la géométrie, le temps de calcul est directement dépendant du nombre de voxels la composant. Nous avons donc créé une série de géométries voxélisées composées d'un nombre croissant de voxels. La géométrie initiale a été obtenue à partir d'images scanner tomодensitométriques corps entier d'un patient. Cette géométrie correspond à une matrice de 256 x 256 x 157 voxels, composée de quatre matériaux : air, os dur, tissus mous et poumons (Figure 2.15). A partir de celle-ci, huit géométries ont été obtenues en extrayant un nombre croissant de coupes thoraco-abdominales. De la même manière, 7 autres géométries de tailles réduites ont été obtenues en considérant un échantillonnage de 128 x 128 voxels par coupes (Table 2.12). La matrice la plus grande considérée dans notre étude est composée de 256 x 256 x

54 voxels, ce qui correspond à une zone englobant le thorax et l'abdomen (Figure 2.15). Cette zone correspond généralement à la zone d'intérêt majeur lors de traitements de radiothérapie vectorisée.

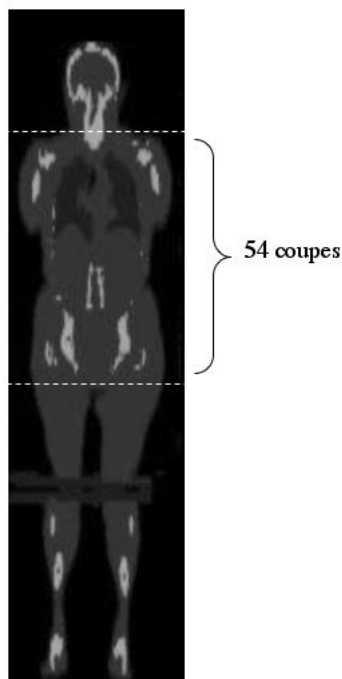


FIG. 2.15 – Géométrie initialisée voxélisée corps entier créée à partir des images tomodensitométriques d'un patient. Quatre matériaux sont considérés : air, os, tissus mous et poumons. 54 coupes englobent le thorax et l'abdomen.

TAB. 2.12 – Géométries, composées d'un nombre différent de voxels, créées pour évaluer les temps de calculs requis par les versions 2.4 et 2.5e du code MCNPX considérant différents formats.

Echantillonnage	Nombre de coupes	Nombre de voxels
128 x 128	1	16384
	2	32786
	3	49152
	4	65536
	5	81920
	6	98304
	48	786432
256 x 256	1	65536
	2	131072
	3	196608
	4	262144
	5	327680
	6	393216
	12	786432
	54	3538944

La source, correspondant aux émissions photoniques de l'iode 131 a été répartie de façon homogène dans les tissus mous. Pour chaque simulation, 1 million de rayonnements

photoniques ont été émis dans le volume source et la dose absorbée (tally F6) a été calculée dans chaque voxel. Pour la version 2.4 du code MCNPX, trois formats ont été considérés :

- une définition classique de la géométrie associée à un Tally Classique ;
- une définition de la géométrie par les structures répétées associée à un Mesh Tally ;
- une définition de la géométrie par les structures répétées associée à un Lattice Tally.

Pour la version 2.5e du code MCNPX, seul le troisième format, concerné par l'optimisation, a été considéré.

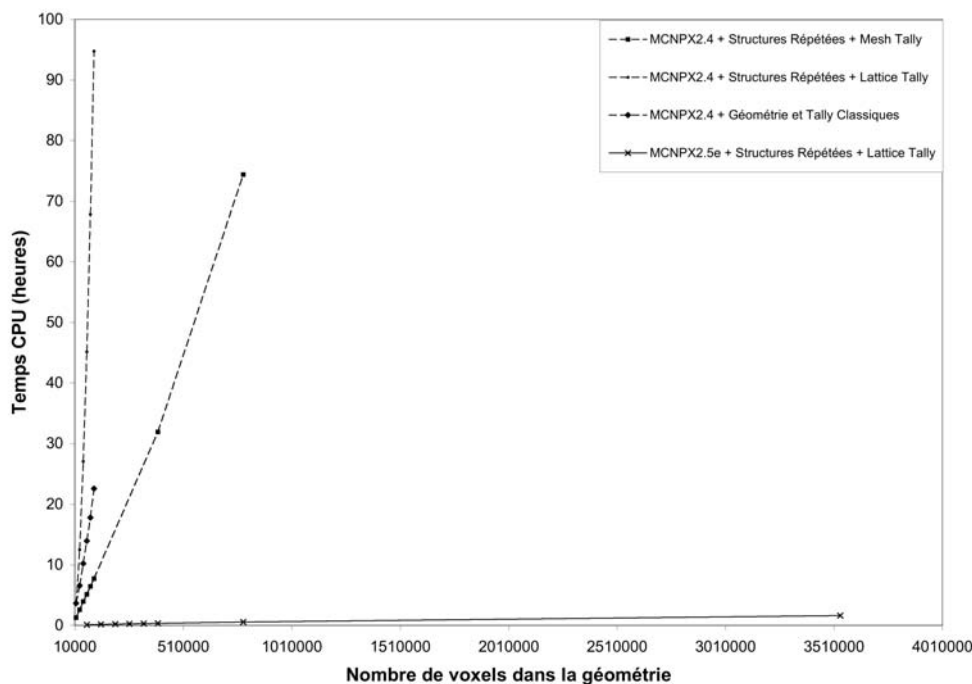


FIG. 2.16 – Temps de calcul (heures) requis en fonction du nombre de voxels constituant la géométrie pour les versions 2.4 et 2.5e du code MCNPX considérant différents formats de géométrie et de tally.

Les résultats obtenus (Figure 2.16) montrent que, pour la version 2.4 du code MCNPX, le format optimal en terme de temps de calcul est l'association des structures répétées et du Mesh tally. Cependant, ce format requiert déjà 75 heures de calcul pour seulement 12 coupes échantillonnées en 256 x 256 voxels. Par ailleurs, la limitation de la définition classique de la géométrie apparaît ici clairement puisqu'il n'est possible de définir qu'1 et 6 coupes avec un échantillonnage respectif de 256 x 256 et 128 x 128 voxels.

L'utilisation des structures répétées associées au format lattice tally pour la version optimisée 2.5e du code MCNPX permet d'obtenir un gain de temps très important par rapport au format optimal de la version 2.4. Celui-ci dépend du nombre de voxels composant la géométrie (Figure 2.17). Le gain de temps apporté par l'optimisation du code MCNPX2.5e dépasse la valeur 100 à partir d'environ 400000 voxels. Le gain de temps ainsi obtenu permet de calculer, pour notre cas d'étude, la dose absorbée dans chaque voxel d'une matrice de 256 x 256 x 54 voxels, correspondant au thorax et à l'abdomen d'un patient, en seulement 1,6 heures (Figure 2.18).

La configuration choisie pour cette étude comparative n'est pas réaliste. En effet, l'incertitude statistique associée aux résultats n'est pas considérée. Les temps de calcul nécessaires pour obtenir une incertitude statistique suffisante sont donc supérieurs à ceux

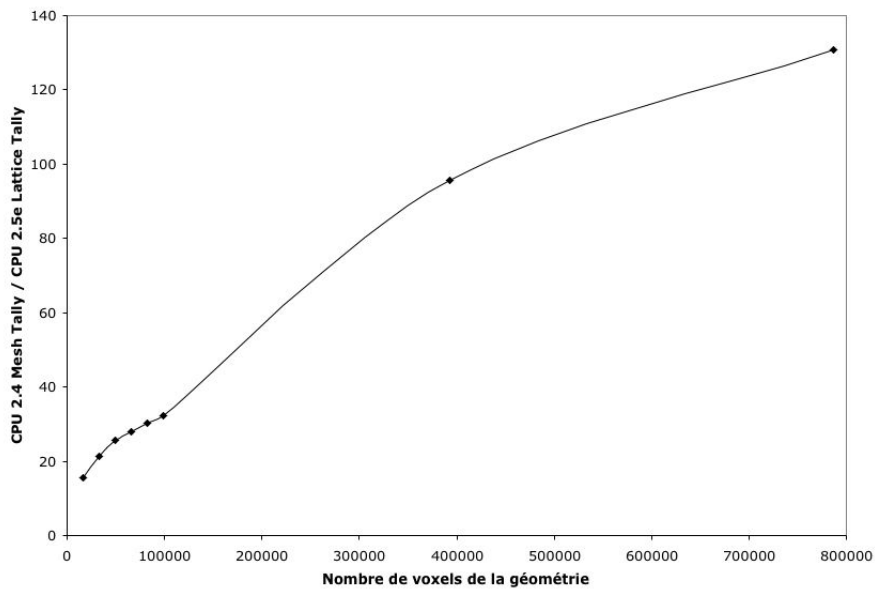


FIG. 2.17 – Facteur de gain de temps entre les format optimaux, Mesh et Lattice Tallies, des deux versions comparées de MCNPX, respectivement 2.4 et 2.5e, en fonction du nombre de voxels composant la géométrie.

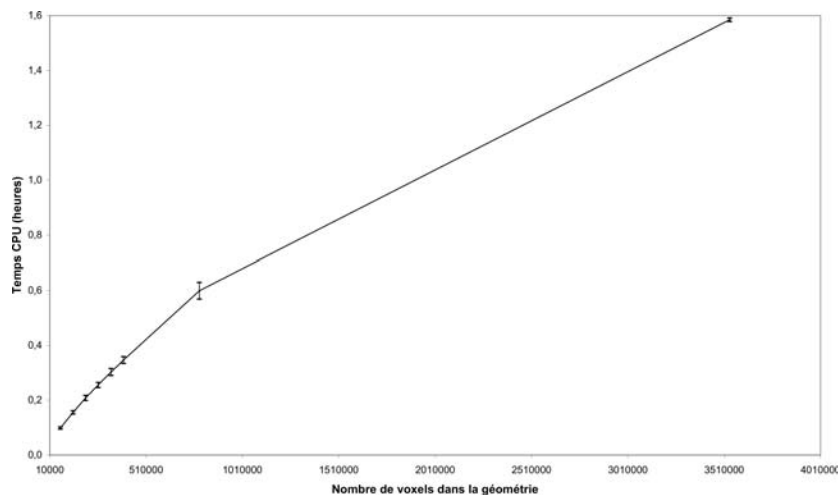


FIG. 2.18 – Temps de calcul (heures) requis en fonction du nombre de voxels de la géométrie considérant la version optimisée 2.5e du code MCNPX associée au format des structures répétées et du Lattice Tally.

que nous avons observés dans notre étude (cf. section 2.4). L'objectif de cette étude était de quantifier l'impact de l'optimisation du code MCNPX2.5e. Celui-ci est très important puisqu'il est supérieur à 100. Il permet d'envisager une utilisation clinique de la dosimétrie personnalisée.

2.3.1.2 Comparaison par rapport aux données de la littérature

Yoriyaz a développé une méthode dosimétrique personnalisée similaire à la notre, basée sur le code MCNP4B [3]. Il utilise le format des structures répétées associé au format Lattice tally. Cependant, le code qu'il utilise n'est pas optimisé. Dans une publication [2], Yoriyaz donne les temps de calcul requis par ce code pour différentes configurations,

considérant la tête du modèle voxelisé de Zubal [29]. Ce modèle correspond à une matrice de 128 x 128 x 42 voxels, composée de 27 régions distinctes. Yoriyaz considère 4 cas :

- Cas A : calcul réalisé dans un seul voxel
- Cas B : calcul des valeurs moyennes dans les 27 régions
- Cas C : calcul réalisé dans 125 voxels
- Cas D : calcul réalisé dans 1000 voxels

Dans chaque cas, 100000 photons monoénergétiques de 1 MeV ont été simulés et distribués uniformément dans les 27 régions de la tête du modèle en fonction de leur masse. Les calculs ont été réalisés avec une station DEC-ALPHA 3000 (Digital Corp.).

Nous avons réalisé des calculs identiques avec le code MCNPX2.5e et un ordinateur Power Mac G5 2x2GHz (Apple). De plus, nous avons considéré un cas supplémentaire, le cas E, pour lequel le calcul est réalisé dans tous les voxels du modèle. Dans sa publication, Yoriyaz ne précise pas s'il a utilisé les tally F6 ou *F8, calculant respectivement la dose absorbée (en MeV/g) et l'énergie déposée (en MeV). Nous avons donc considéré les deux tallies pour les calculs réalisés avec le code MCNPX2.5e.

TAB. 2.13 – Temps CPU (min) obtenus pour différentes configurations avec les codes MCNP4B (Yoriyaz) et MCNPX2.5e.

Cas	Nombre de tallies	CPU MCNP4B (min)	CPU MCNPX2.5e F6 (min)	CPU MCNPX2.5e *F8 (min)
A	1	35	13,80	13,61
B	27	39	-	14,29
C	125	169	14,65	16,83
D	1000	786	18,34	38,52
E	688128	-	16,48	47,19

Les résultats obtenus (Table 2.13) illustrent la puissance de l'optimisation réalisée sur la version 2.5e du code MCNPX. Les calculs ayant été réalisés avec des ordinateurs de puissance différente, les temps de calculs ne sont pas directement comparables. Cependant, il apparaît que l'impact de l'optimisation est maximal lorsque le calcul est réalisé dans tous les voxels de la géométrie (cas E). Pour ce cas, le temps de calcul requis par le code MCNPX2.5e est moins important que pour le cas D où seulement 1000 voxels sont concernés par le calcul. Bien que Yoriyaz n'ait pas réalisé le cas E avec le code MCNP4B, on peut supposer que pour ce cas, le temps de calcul aurait été très supérieur à celui du cas D (786 min). De plus, les gains de temps obtenus entre les données publiées par Yoriyaz et nos calculs atteignent 43 et 20 pour les tallies F6 et *F8 respectivement. L'optimisation est donc plus efficace pour une utilisation du tally F6.

Les calculs publiés par Yoriyaz ne tiennent pas compte de l'incertitude statistique liée aux résultats. Selon lui, pour obtenir une incertitude statistique inférieure à 10 % dans le cas B, 1 million de photons aurait dû être simulé ce qui aurait requis 4,5 heures de calculs. Pour limiter les temps de calcul, Yoriyaz propose dans sa publication de regrouper les voxels contigus par paquets, et donc de diminuer l'échantillonnage du calcul. Ce processus peut être réalisé à plusieurs degrés selon la zone considérée. L'optimisation du code MCNPX2.5e nous permet au contraire de conserver l'échantillonnage initial et donc un degré de précision important.

2.3.1.3 Impact de la voxélisation sur les temps de calcul

Les images tomodensitométriques (CT) et par Résonance Magnétique (IRM) des patients sont des images numériques. Leur utilisation en dosimétrie personnalisée conduit logiquement à définir des géométries voxélisées. Au contraire, certains modèles utilisés dans les méthodes standards non spécifiques sont définis mathématiquement. C'est le cas, par exemple, du modèle mathématique adulte défini par le Laboratoire National Oak Ridge (ORNL) [35] (Figure 2.21.a). Selon Peter et Xu [36, 37], une géométrie voxélisée requiert des temps de calcul plus importants qu'une géométrie mathématique.

Afin d'évaluer l'impact de l'utilisation d'une géométrie voxélisée sur le temps de calcul, nous avons discrétisé le modèle mathématique ORNL adulte.

a. Discrétisation du modèle mathématique adulte ORNL

Stéphanie Ménard et Christophe Furstoss du Service de Dosimétrie Externe (SDE) de l'IRSN ont écrit la géométrie mathématique du modèle adulte ORNL au format MCNP. A partir de cette géométrie, deux méthodes ont été utilisées pour discrétiser le tronc et la tête du modèle d'une part et ses jambes d'autre part.

La première méthode consiste à utiliser le visualiseur du code MCNPX qui affiche les géométries modélisées en 2D. Les images affichées par le visualiseur sont des images numériques. Elles sont donc composées de pixels bien que le modèle initial soit mathématique. Les coupes transversales du modèle mathématique ont été visualisées tous les 5 mm. Chaque image a été capturée (Figure 2.19) et l'ensemble des images a ensuite été lu et transformé en une matrice 3D binaire lisible par OEDIPE. La segmentation du modèle voxélisé a été réalisée à partir des couleurs des images, le visualiseur MCNPX affichant chaque organe et tissu avec une couleur qui lui est propre. De plus un repère, constitué d'une "tige" cylindrique verticale, a été rajouté au modèle mathématique initial. Chaque image possédait ainsi un voxel repère (Figure 2.19). A partir d'un programme développé sous IDL, chaque image a été recalée grâce à ces repères.

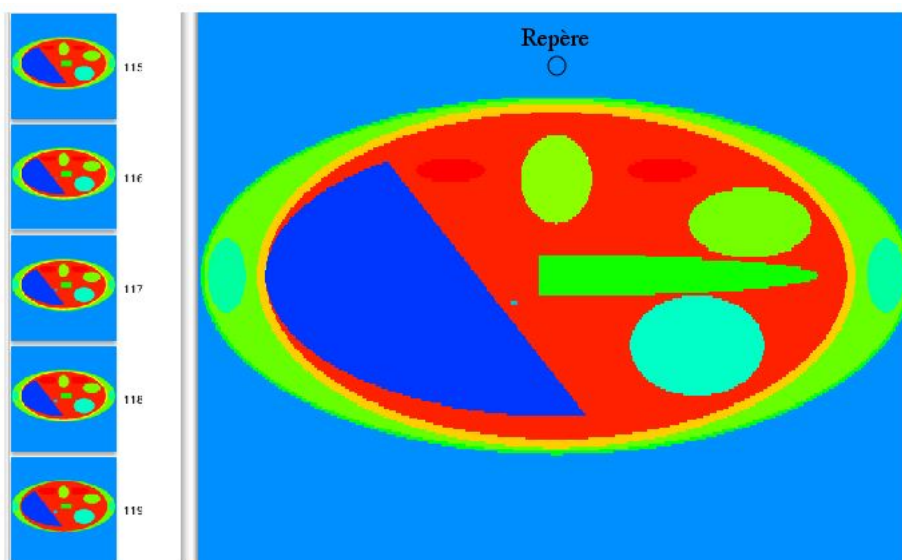


FIG. 2.19 – Etape de discrétisation du modèle mathématique adulte ORNL [35].

Cette méthode est longue et contraignante. Le modèle mathématique ayant une taille de 1,74 m, 348 coupes de 5 mm d'épaisseur sont nécessaires pour le représenter. Le tronc et la tête représentent 198 coupes (99 cm) et les jambes 150 coupes (75 cm). Une deuxième méthode plus rapide a été utilisée pour discrétiser les jambes du modèle. En effet, contrairement au tronc et à la tête du modèle qui sont complexes, les jambes sont définies par des cônes simples. Sur chaque coupe transversale, les jambes apparaissent donc comme des cercles concentriques représentant les os et les tissus mous. La peau est constituée par deux cercles décalés par rapport aux cercles des tissus mous. (Figure 2.20). Le centre et le rayon de chaque cercle ont été définis en fonction de l'indice de chaque coupe à partir d'équations linéaires.

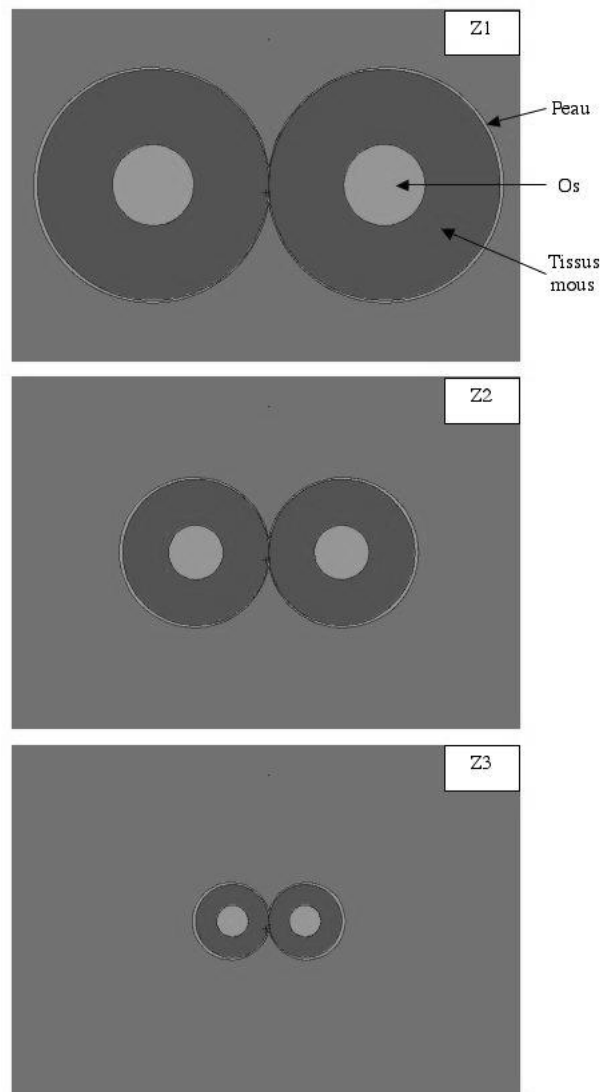


FIG. 2.20 – Coupes transversales des jambes du modèle mathématique adulte ORNL [35] à différentes hauteurs (indices Z1, Z2 et Z3).

Le modèle voxélisé obtenu initialement à partir des méthodes décrites ci-dessus correspondait à une matrice de 763 x 763 x 348 voxels. Afin de se rapporter à une configuration

réaliste en terme d'imagerie médicale, cette matrice à été rééchantillonnée en deux nouvelles matrices de :

- 256 x 256 x 348 voxels de $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$
- 128 x 128 x 348 voxels de $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$.

Nous avons ensuite supprimé dans les 3 dimensions les coupes ne contenant que de l'air pour obtenir deux matrices réduites de 254 x 145 x 348 voxels (Figure 2.21.b) et de 127 x 73 x 348 voxels (Figure 2.21.c).

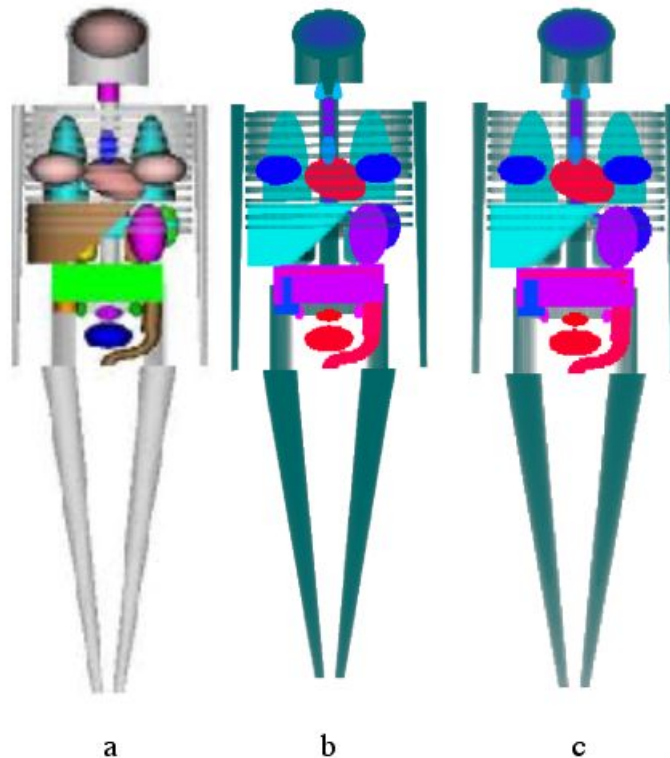


FIG. 2.21 – Modèle mathématique adulte ORNL (a) et modèles voxélisés correspondants définis pour deux échantillonnages : $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$ (b) et $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$ (c).

b. Résultats

Nous avons calculé avec le code Monte-Carlo MCNPX2.5e des facteurs S ($mGy.MBq^{-1}.s^{-1}$) pour le modèle mathématique et les deux modèles voxélisés. Nous avons simulé toutes les émissions de l'iode 131 (photons, électrons et beta) d'après les données de la CIPR 38 [30]. Les sources ont été distribuées uniformément dans les poumons des différents modèles et le calcul a été effectué dans 13 organes cibles avec une incertitude statistique inférieure à 5%. Pour cela, 10 à 15 millions d'histoires ont été simulées.

Comme attendu, les simulations réalisées pour le modèle voxélisé le mieux résolu ($1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$) et le moins bien résolu ($3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$) nécessitent respectivement 4 et 2 fois plus de mémoire que les simulations avec le modèle mathématique (Table 2.14). La taille des fichiers d'entrée est multipliée par environ 50 pour le modèle voxélisé le mieux résolu et environ 25 pour le modèle dégradé, par rapport au modèle mathématique

TAB. 2.14 – Quantité de mémoire (Mo), taille des fichiers d'entrée des simulations (Mo) et temps de calcul (heure) nécessaires pour calculer avec MCNPX les facteurs S dans 13 organes cibles du modèle ORNL adulte avec une incertitude statistique inférieure à 5% (utilisant un Power Mac G5 bi processeur). La source d'iode 131 est uniformément distribuée dans les poumons.

	Modèle mathématique	Modèle voxélisé 127 x 73 x 348 voxels	Modèle voxélisé 254 x 145 x 348 voxels
Mémoire (Mbytes)	57	106	252
Taille du fichier d'entrée (Mo)	0,028	0,696	1,5
Temps CPU (heures)	15,2	7	7,9

(Table 2.14). Contrairement aux études publiées par Peter et Xu [36, 37], nous constatons par notre étude que les temps de calcul sont environ 2 fois moins importants pour un modèle voxélisé que pour un modèle mathématique (Table 2.14). En effet, une définition mathématique de la géométrie ne permet pas d'utiliser le format des structures répétées, lié à l'optimisation du code MCNPX2.5e. Cet exemple illustre à nouveau la puissance de l'amélioration des algorithmes de calcul réalisée sur ce code.

2.3.1.4 Comparaison avec la méthode du voxel-coupling

La méthode du "voxel coupling" [31], développée par l'IRSN pour définir des géométries voxélisées composées de plus de 99999 voxels (cf. section 2.2.2.1), permet également de réduire les temps de calcul Monte-Carlo lors d'un calcul à l'échelle de l'organe. En effet, la méthode du "voxel coupling", qui consiste à regrouper les voxels contigus identiques (Figure 2.12), dégrade la résolution spatiale des calculs à l'intérieur des organes. Ceci n'est pas gênant dans le cas d'un calcul à l'échelle de l'organe où la valeur obtenue est la moyenne des valeurs calculées dans chaque région de l'organe.

Nous avons comparé les temps de calcul requis par le code MCNPX2.5e pour une géométrie définie par "voxel coupling", d'une part, et par structures répétées, d'autre part. Le modèle considéré est une matrice de 256 x 256 x 54 voxels de 2 x 2 x 5 mm de coté, correspondant à la géométrie d'un patient. Quatre densités ont été considérées : air, os, tissus mous et poumons. Une source de photons monoénergétiques de 1 MeV a été distribuée uniformément dans les tissus mous. Le temps de calcul nécessaire pour obtenir les énergies déposées dans les 4 matériaux considérés avec une incertitude statistique inférieure à 10 % est de 323,51 min avec le format «voxel coupling » et de 4,99 min avec le format des structures répétées.

L'utilisation de la méthode du "voxel coupling" pour les calculs dosimétriques à l'échelle de l'organe est donc inutile avec le code MCNPX2.5e puisqu'elle ne permet pas, là encore, d'utiliser l'optimisation du code MCNPX2.5e.

2.3.1.5 Conclusion

L'optimisation de l'algorithme de calcul du code MCNPX est très puissante. Les différentes études d'évaluation réalisées montrent que le temps de calcul est diminué d'un facteur supérieur ou égal à 100 pour le calcul dosimétrique à l'échelle du voxel qui constitue le cas le plus critique en terme de temps de calcul. Ces résultats permettent de conserver

l'échantillonnage initial des images anatomiques pour le calcul dosimétrique ce qui n'était pas envisageable avec les versions précédentes [2].

De plus, l'optimisation du code MCNPX s'applique également, dans une moindre mesure, aux calculs dosimétriques à l'échelle de l'organe. Ainsi, contrairement à ce qui était attendu [36, 37], les temps de calcul requis pour une géométrie voxélisée sont deux fois moins importants que pour une géométrie mathématique, et ceux pour des résultats dosimétriques équivalents comme il sera montré en section 4.4.3. La méthode du "voxel coupling" développée par l'IRSN devient dorénavant inutile.

2.3.2 Parallélisation des calculs

Le temps de calcul d'une simulation dépend de la puissance des ordinateurs utilisés. L'unité 601 de l'INSERM de Nantes possède un cluster de 15 ordinateurs G5 bi-processeurs 2x2 GHz (Apple). Le code MCNPX est installé sur chacun d'eux. Les ordinateurs possédant chacun 2 processeurs, il est possible de réaliser 30 calculs en même temps. Cette capacité peut être exploitée pour réduire le temps de calcul d'une simulation. En effet, le temps de calcul est proportionnel au nombre d'histoires considérées. Une simulation comportant N histoires peut être divisée en k simulations indépendantes comportant chacune $n = N/k$ histoires. Si les calculs sont réalisés en même temps, i.e. en parallèle, sur plusieurs ordinateurs, le temps de calcul global est divisé par environ k . Une très faible partie du temps de calcul liée à la lecture des paramètres d'entrée et à l'écriture des résultats reste cependant incompressible.

Les résultats des k simulations sont alors fusionnés en un résultat unique. Soit M_i les k résultats obtenus à partir de k simulations de N_i histoires chacune, et N le nombre total d'histoires simulées au cours des k simulations tel que :

$$N = \sum_{i=1}^k N_i \quad (2.4)$$

le résultat fusionné M est alors obtenu suivant l'équation :

$$M = \frac{\sum_{i=1}^k N_i * M_i}{N} \quad (2.5)$$

Si chacun des k fichiers comporte le même nombre d'histoires N_i , l'équation 2.5 peut être simplifiée. Le résultat fusionné M est alors obtenu suivant l'équation :

$$M = \frac{\sum_{i=1}^k M_i}{k} \quad (2.6)$$

Chaque résultat calculé par les codes MCNP et MCNPX est associé à une erreur statistique relative. Soit E_i les erreurs relatives associées aux résultats M_i , obtenus à partir de k simulations de N_i histoires chacune, l'erreur relative E associée au résultat fusionné M est obtenue par l'équation :

$$E = \frac{\sigma_{moy}}{M} \quad (2.7)$$

où σ_{moy} est la déviation standard moyenne de M . Celle-ci s'écrit suivant l'équation :

$$\sigma_{moy} = \frac{\sigma}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{\sigma^2}{N}} \quad (2.8)$$

où σ^2 est la variance associée à M . Soit $M2$ le second moment de M , alors, la variance s'écrit :

$$\sigma^2 = M2 - M^2 \quad (2.9)$$

L'équation 2.7 devient alors :

$$E = \sqrt{\frac{M2 - M^2}{N}} * \frac{1}{M} \quad (2.10)$$

Le second moment $M2$ de M correspond à la fusion des k seconds moments $M2_i$ des M_i résultats obtenus, suivant l'équation :

$$M2 = \frac{\sum_{i=1}^k N_i * M2_i}{N} \quad (2.11)$$

Comme précédemment, l'équation 2.11 peut être simplifiée si tous le N_i sont égaux :

$$M2 = \frac{\sum_{i=1}^k M2_i}{k} \quad (2.12)$$

Les codes MCNP et MCNPX ne donnent pas directement les seconds moments $M2_i$. Cependant, il est possible de les évaluer suivant l'équation :

$$M2_i = M_i^2 + \sigma_i^2 = M_i^2 + (N_i * \sigma_{moyi}^2) = M_i^2 + (N_i * E_i^2 * M_i^2) \quad (2.13)$$

Les équations 2.11 et 2.12 deviennent alors respectivement :

$$M2 = \frac{\sum_{i=1}^k N_i * [M_i^2 + (N_i * E_i^2 * M_i^2)]}{N} \quad (2.14)$$

et

$$M2 = \frac{\sum_{i=1}^k [M_i^2 + (N_i * E_i^2 * M_i^2)]}{k} \quad (2.15)$$

L'équation 2.7 devient alors respectivement :

$$E = \sqrt{\frac{\frac{\sum_{i=1}^k N_i * [M_i^2 + (N_i * E_i^2 * M_i^2)]}{N} - M^2}{N}} * \frac{1}{M} \quad (2.16)$$

et

$$E = \sqrt{\frac{\frac{\sum_{i=1}^k [M_i^2 + (N_i * E_i^2 * M_i^2)]}{k} - M^2}{N}} * \frac{1}{M} \quad (2.17)$$

Ainsi, l'erreur relative E associée au résultat fusionné peut être évaluée à partir des erreurs E_i et des résultats M_i des k simulations.

2.3.3 Méthode Orange

Le laboratoire Néerlandais "Product Group for Fuels, Actinides and Isotopes" (NRG, Petten) a modifié les codes MCNP et MCNPX dans le but de réduire les temps de calcul [38]. Leur méthode, appelée Orange, regroupe les trois méthodes suivantes :

- La réduction des calculs lors de la traversée de surfaces planes. Cette méthode implique l'utilisation de voxels rectangulaires. Elle a été testée par DeMarco [39] et permet de réduire les temps de calcul d'un facteur 3 pour les photons.
- La mise en ordre de la liste des voxels. DeMarco [39] a montré que cette méthode réduit le temps de calcul d'un facteur 500 pour les photons considérant un modèle voxelisé d'environ 10^4 voxels.
- La réduction du nombre de contributions à la dose moyenne résultante, grâce à la fonction "collision type estimator" décrite par Dubi [40]. Cette technique, couramment utilisée par les codes Monte-Carlo, n'avait pas été implémentée dans le code MCNPX.

Nous avons comparé les performances du code MCNPX et de la méthode Orange pour la réalisation d'une étude dosimétrique personnalisée à l'échelle du voxel et de l'organe dans le cas du traitement d'une tumeur hépatique par injection intra-artérielle de lipiodol marqué à l'iode 131. L'utilisation de la méthode Orange apporte un gain de temps d'un facteur 5,72 par rapport à une utilisation simple du code MCNPX2.5e. De plus, la modification de l'algorithme de calcul n'entraîne pas de biais dans le calcul. En effet, les doses absorbées moyennes (Gy) dans les organes et les incertitudes statistiques associées calculées avec la méthode Orange et le code MCNPX2.5e sont quasiment similaires (Table 2.15).

TAB. 2.15 – Comparaison des doses absorbées (Gy) dans l'air ou des organes et des incertitudes statistiques associées (e.r.), obtenues avec la méthode Orange, d'une part, et le code MCNPX2.5e, d'autre part, pour une simulation identique correspondant au traitement d'une tumeur hépatique par injection intra-artérielle de lipiodol marqué à l'iode 131.

Organes	Dose absorbée (Gy) Orange	e.r. (%)	Dose absorbée (Gy) MCNPX2.5e	e.r. (%)	Ecart (%)
Air	0,2284	57	0,2358	57	- 3,3
Os	0,5579	9	0,5577	9	0,0
Tissus Mous	0,6185	12	0,6187	12	0,0
Poumon droit	2,9018	9	2,9018	9	0,0
Poumon gauche	1,4779	13	1,4779	13	0,0
Foie	18,955	2	18,984	2	- ,0,2
Tumeur	475,016	0,4	475,295	0,4	0,0

De même, les doses absorbées (Gy) et les incertitudes statistiques calculées à l'échelle du voxel sont très proches pour les deux méthodes (Figure 2.22).

2.3.4 Conclusion

L'optimisation apportée au code MCNPX2.5e est très puissante puisqu'elle permet un gain de temps d'un facteur au moins égal à 100. De plus, cette optimisation est particulièrement adaptée aux géométries voxelisées de grandes tailles telles que celles utilisées pour représenter le sujet en radioprotection et en radiothérapie vectorisée. Les deux autres méthodes permettant de diminuer les temps de calcul, calcul parallélisé et méthode Orange,

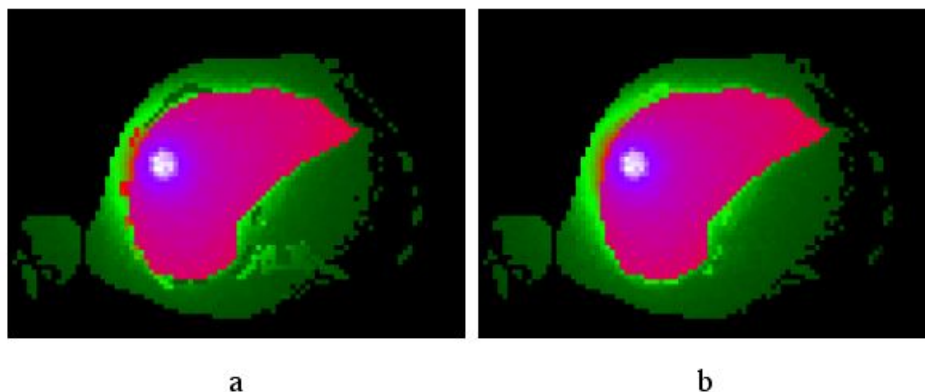


FIG. 2.22 – Cartographie de l'énergie déposée dans une coupe anatomique, calculée par MCNPX (a) et par Orange (b). La simulation correspond au traitement d'une tumeur hépatique par injection intra-artérielle de Lipiodol marqué à l'iode 131.

sont moins puissantes. Cependant, ces trois méthodes peuvent être associées pour un gain de temps optimal. Ces méthodes permettent d'envisager la réalisation de dosimétries personnalisées en routine, ce qui n'était pas le cas initialement.

2.4 Estimation des temps de calcul requis pour une étude dosimétrique corps entier

Les temps de calcul requis par une méthode de calcul Monte-Carlo sont très variables. Ils dépendent de la taille de la géométrie et de la complexité du problème simulé. Pour obtenir un ordre de grandeur de ces temps de calcul, nous nous sommes placé dans un cas réaliste de dosimétrie interne en considérant une géométrie critique en terme de taille et de complexité. Pour cela, nous avons considéré le fantôme de Zubal corps entier [29], représentant un homme adulte de 1,75 m. Il s'agit d'un modèle voxelisé composé de 145 x 83 x 487 voxels cubiques de 3,6 mm de côté. Il est initialement composé de 86 organes et tissus, dont une lésion au niveau du foie qui peut être assimilée à une tumeur hépatique. Il a été créé à partir du modèle de Zubal tête-torse auquel ont été rajoutés les bras et les jambes du modèle VIP Man [41]. 14 tissus et organes ont été considérés avec les densités et compositions du 44 rapport l'ICRU [5] (Figure 2.23) :

- l'air ($0,001205 \text{ g.cm}^{-3}$)
- les os ($1,92 \text{ g.cm}^{-3}$)
- les poumons ($0,26 \text{ g.cm}^{-3}$)
- les tissus mous, les reins, la thyroïde, les parois de la vessie, l'estomac et la tumeur hépatique ($1,05 \text{ g.cm}^{-3}$)
- le coeur, le foie et la rate ($1,06 \text{ g.cm}^{-3}$)
- le pancréas ($1,04 \text{ g.cm}^{-3}$)
- l'urine assimilée à de l'eau (1 g.cm^{-3})

Deux types de répartition de la source ont été considérées : une répartition homogène à différents niveaux dans plusieurs organes sources d'une part, et une répartition à l'échelle du voxel d'autre part. Dans chaque cas, toutes les émissions de l'iode 131 (photons, électrons et beta) ont été considérées d'après les données de la CIPR 38 [30].

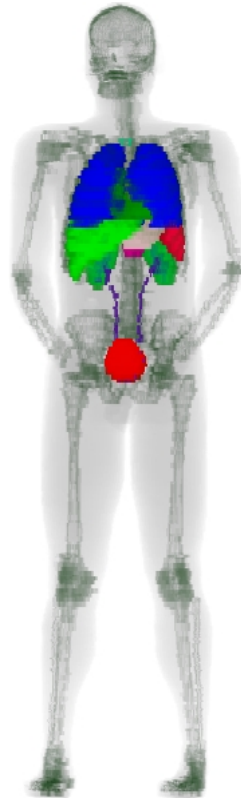


FIG. 2.23 – Représentation volumique du modèle voxelisé de Zubal segmenté avec 14 tissus et organes.

Dans le premier cas, la source d'iode 131 a été distribuée de façon homogène dans 5 organes sources avec différents niveaux d'activité cumulée :

- la tumeur hépatique : $3,64e+08$ MBq.s
- le foie sain : $5,40e+08$ MBq.s
- les poumons : $3,81e+07$ MBq.s
- l'urine : $1,27e+07$ MBq.s
- les tissus mous : $3,64e+08$ MBq.s

Dans le deuxième cas, l'activité cumulée a été répartie de façon aléatoire à l'intérieur des mêmes organes sources. L'activité cumulée totale dans chaque organe source correspond aux valeurs précédentes.

Pour cette étude, la méthode ORANGE n'a pas été utilisée car elle n'est actuellement pas disponible librement. De plus, les calculs ont été réalisés sur un seul processeur. En effet, le gain de temps apporté par la réalisation de calculs en parallèle étant proportionnel au nombre de processeurs utilisés, il est facile de l'évaluer. La version optimisée du code MCNPX a été quant à elle utilisée. Nous avons montré précédemment que cette méthode était la plus puissante en terme de réduction des temps de calcul. Par ailleurs, elle est aujourd'hui accessible à tous.

2.4.1 Calcul des doses absorbées moyennes aux organes

La dose absorbée a été calculée dans les 14 organes et tissus du modèle de Zubal corps entier pour deux échelles de définition de l'activité cumulée : homogènes dans les organes

sources (Table 2.16) et hétérogène à l'échelle des voxels (Table 2.17).

TAB. 2.16 – Incertitudes statistiques (%) associées aux valeurs de doses absorbées calculées par MCNPX dans 14 régions cibles du fantôme de Zubal corps entier en fonction du temps de calcul requis. L'iode 131 est répartie de façon homogène dans 5 organes sources (tumeur, foie sain, poumons, urine et tissus mous).

Régions cibles	Incertitudes statistiques (%)		
Air	12,59	3,79	0,98
Os	1,21	0,39	0,10
Tissus mous	0,54	0,17	0,04
Poumons	2,30	0,74	0,19
Coeur	4,14	1,31	0,34
Foie sain	0,62	0,20	0,05
Pancreas	10,02	3,34	0,87
Reins	3,49	1,06	0,27
Thyroïde	55,16	18,71	4,86
Rate	7,34	2,35	0,61
Vessie (paroi)	11,65	3,93	1,01
Tumeur	0,96	0,30	0,08
Vessie (contenant)	4,35	1,41	0,36
Estomac	5,28	1,65	0,43
Temps de calcul (heures)	0,12 (7,07 min)	1,1	16,4
Nombre d'histoires simulées	10^5	10^6	$1,5 \cdot 10^7$

Dans les deux cas, pour 10^5 histoires, 8 valeurs de doses calculées sur 14 sont associées à une incertitude statistique inférieure à 5%. L'incertitude statistique calculée dans une région est directement liée au nombre de particules qui l'atteignent. Ainsi, les organes de petite taille et/ou éloignés des organes sources présentent les incertitudes statistiques les plus élevées. Dans notre étude, la thyroïde représente donc un organe critique. En effet, pour 10^6 histoires, toutes les doses absorbées sont associées à une incertitude statistique inférieure à 4% excepté dans la thyroïde (environ 19%). Pour obtenir une incertitude statistique inférieure à 5% dans la thyroïde, $1,5 \cdot 10^7$ histoires doivent être simulées. Dans ce cas, les autres régions présentent des incertitudes inférieures ou égales à 1%.

Les incertitudes statistiques obtenues pour un nombre identique de particules simulées sont très proches pour les deux définitions d'activité cumulée. Cependant, les temps de calcul sont inférieurs lorsque l'activité est définie à l'échelle des voxels. L'écart entre les temps de calcul augmente avec le nombre d'histoires et atteint environ 40% pour $1,5 \cdot 10^7$ histoires (Figure 2.24). Ceci s'explique par la méthode de réjection utilisée par le code MCNPX pour déterminer l'origine des particules. En effet, lorsque l'activité cumulée est définie de façon homogène dans un organe, le test de réjection est réalisé sur l'ensemble de la matrice. Les points d'origines n'appartenant pas aux voxels sources sont alors rejetés, ce qui est coûteux en temps de calcul. Au contraire, lorsque l'activité est définie dans chaque voxel, la détermination des points d'origine est faite uniquement dans les voxels définis comme source. Ainsi, aucune particule n'est rejetée. Par ailleurs, le fait que les incertitudes statistiques soient identiques dans les deux cas alors que les temps de calcul diffèrent montre que le nombre d'histoires entrées par l'utilisateur pour une simulation correspond aux histoires effectivement simulées, sans tenir compte de celles rejetées.

TAB. 2.17 – Incertitudes statistiques (%) associées aux valeurs de doses absorbées calculées par MCNPX dans 14 régions cibles du fantôme de Zubal corps entier en fonction du temps de calcul requis. L'iode 131 est répartie aléatoirement à l'échelle du voxel dans 5 organes sources (tumeur, foie sain, poumons, urine et tissus mous).

Régions cibles	Incertitudes statistiques (%)		
Air	10,73	3,59	0,96
Os	1,22	0,38	0,10
Tissus mous	0,54	0,17	0,04
Poumons	2,35	0,74	0,19
Coeur	4,16	1,31	0,34
Foie sain	0,62	0,20	0,05
Pancreas	10,99	3,32	0,87
Reins	3,35	1,07	0,27
Thyroïde	54,87	18,94	4,84
Rate	7,83	2,37	0,61
Vessie (paroi)	12,77	3,93	1,01
Tumeur	0,96	0,30	0,08
Vessie (contenant)	4,36	1,40	0,36
Estomac	5,13	1,64	0,43
Temps de calcul (heures)	0,104 (6,22 min)	0,68	9,60
Nombre d'histoires simulées	10^5	10^6	$1,5 \cdot 10^7$

Ces résultats montrent qu'il est préférable, dans tous les cas, de définir l'activité cumulée à l'échelle des voxels. Lorsque seules les valeurs d'activité cumulée aux organes sont connues, il est néanmoins possible de choisir une définition à l'échelle des voxels en attribuant des valeurs identiques dans tous les voxels d'un même organe. Les calculs des doses moyennes aux organes ont été réalisées pour les deux définitions correspondant chacune à une distribution homogène de l'activité cumulée dans les 5 organes sources précédents. Les résultats obtenus sont identiques mais le temps de calcul est réduit pour la répartition de l'activité cumulée aux voxels (Table 2.18).

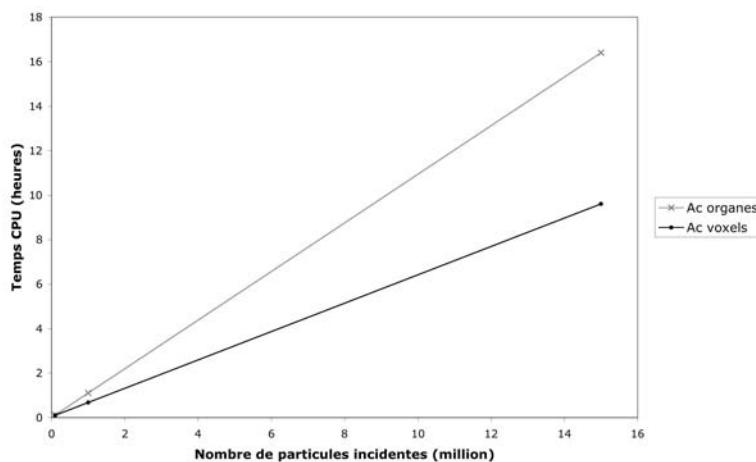


FIG. 2.24 – Temps de calcul (heures) obtenues avec un power mac G5 2x2 GHz (Apple) pour deux définitions de l'activité cumulée, en fonction du nombre d'histoires des simulations.

TAB. 2.18 – Comparaison des doses absorbées (Gy) dans 12 organes et tissus du modèle Zubal corps entier considérant des activités cumulées (Ac) uniformément réparties dans 5 organes sources (tumeur, foie sain, poumons, urine et tissus mous) pour 2 échelles de définitions : organes et voxels.

Régions cibles	Ac organes		Ac voxels		Rapports
	Doses (Gy)	e.r. (%)	Doses (Gy)	e.r. (%)	
Os	0,41	0,10	0,41	0,10	1,00
Tissus mous	0,46	0,04	0,46	0,04	1,00
Poumons	2,49	0,19	2,49	0,19	1,00
Coeur	0,97	0,34	0,98	0,34	0,99
Foie sain	17,14	0,05	17,17	0,05	1,00
Reins	1,86	0,27	1,86	0,27	1,00
Thyroïde	0,35	4,86	0,37	4,87	0,95
Rate	0,45	0,61	0,45	0,61	1,00
Vessie (paroi)	0,31	1,01	0,31	1,01	1,00
Tumeur	269,36	0,08	268,77	0,08	1,00
Vessie (contenant)	1,82	0,36	1,82	0,36	1,00
Estomac	1,12	0,43	1,12	0,43	1,00
Temps de calcul	16,4		9,69		1,69

2.4.2 Calcul de la distribution spatiale de dose à l'échelle du voxel

La dose absorbée a été calculée dans chaque voxel de la géométrie (environ $5,9 \cdot 10^6$ voxels) pour les deux définition d'activité cumulées. Comme pour le calcul des doses absorbées moyennes aux organes, les incertitudes statistiques obtenues en fonction du nombre d'histoires simulées sont très proches pour les deux définitions d'activité cumulée. Le nombre de valeurs à analyser étant très important, nous donnons ici le pourcentage de voxels correspondant à différents intervalles d'incertitudes statistiques (Figure 2.25). Par ailleurs, l'air entourant l'anatomie étant une zone de moindre intérêt, les voxels d'air ne sont pas pris en compte.

Nous avons considéré au maximum 300 millions d'histoires. Dans ce cas, le pourcentage de voxels ayant une incertitude $\leq 5\%$ reste faible (environ 5%). Cependant, environ 22% des voxels ont une incertitude statistique comprise entre 5 et 10% et 70% des voxels entre 10 et 20%. Si l'on considère un nombre d'histoires inférieures à 200 millions, une majorité de voxels du modèle est associée à une incertitude $> 20\%$ (Figure 2.25).

La distribution des incertitudes statistiques doit être prise en compte. Celle-ci dépend de la densité des tissus et de la concentration de l'activité cumulée dans les organes sources. Dans notre étude, la tumeur présente la concentration en activité cumulée la plus élevée. Viennent ensuite dans l'ordre le foie sain, les poumons, l'urine et les tissus mous. Ainsi, les premiers voxels dont l'incertitude est inférieure à 5% sont ceux de la tumeur. Ce résultat est obtenu pour 10 millions d'histoires simulées (Figure 2.26). Lorsque le nombre d'histoires augmente, cette zone s'étend au foie sain et aux poumons. Les voxels ayant une incertitude comprise entre 5 et 10% englobent la plus grande partie du thorax et de l'abdomen pour 300 millions d'histoires simulées (Figure 2.26). Dans ce cas, la majorité des autres voxels ont une incertitude statistique comprise entre 10 et 20% (Figure 2.25). Pour obtenir une incertitude statistique $< 5\%$ dans tous les voxels de la géométrie, le nombre de particule simulées doit être très supérieur à 300 millions de particules. Cependant, le thorax et l'abdomen sont le plus souvent la zone d'intérêt majeure pour le calcul dosimétrique en radioprotection et en radiothérapie vectorisée.

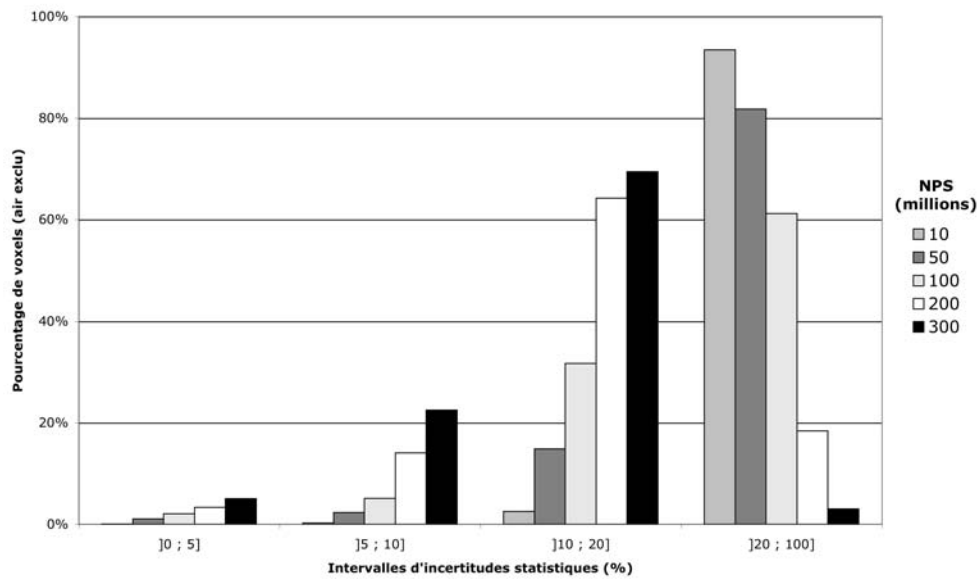


FIG. 2.25 – Pourcentage de voxels (air exclu) pour différents intervalles d'incertitudes statistiques en fonction du nombre d'histoires (NPS) des simulations.

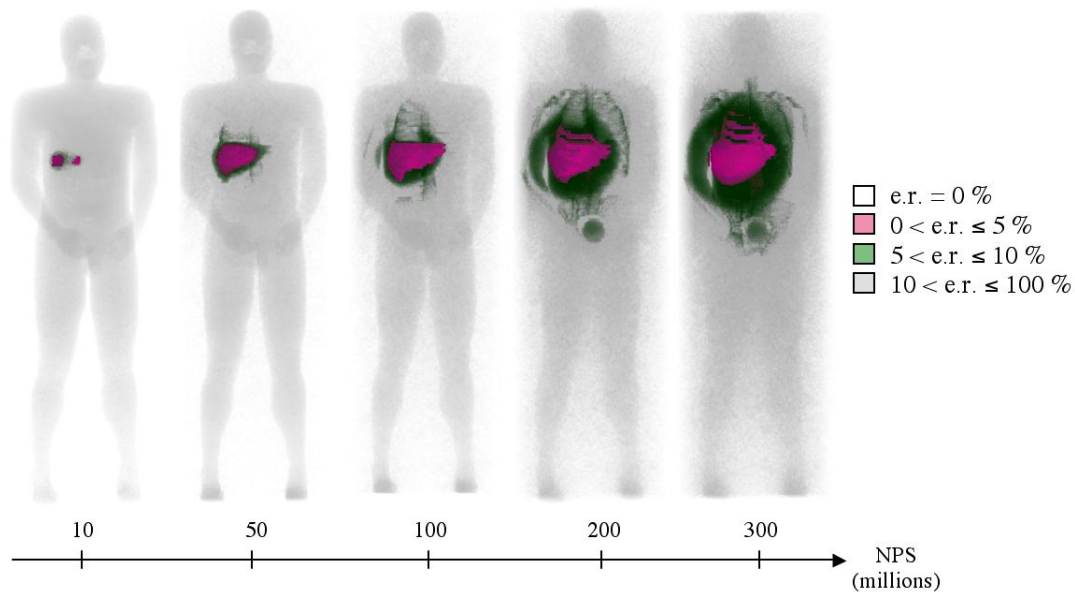


FIG. 2.26 – Visualisation 3D des incertitudes statistiques (e.r.) dans chaque voxels du modèle de Zubal en fonction du nombre d'histoires (NPS) simulées.

Le calcul de la dose absorbée dans chaque voxel d'une géométrie requiert un temps de calcul plus important que le calcul de dose à l'échelle des organes. Les temps de calcul sont ici donnés en jours.

Pour les mêmes raisons que dans le cas du calcul des doses moyennes aux organes, les temps de calcul sont différents selon la définition de l'activité cumulée, pour un nombre d'histoires identique (Table 2.19). Le rapport entre les temps de calcul est constant. Pour

notre étude, le fait de définir la source à l'échelle du voxel entraîne une diminution des temps de calcul d'un facteur 1,5 (environ 34%). Ainsi, environ 11 jours de calculs sont nécessaires pour calculer la distribution spatiale de dose dans le modèle de Zubal corps entier avec une incertitude statistique $< 10\%$ dans la zone de plus grand intérêt (Table 2.19).

TAB. 2.19 – Temps de calcul (jours) requis pour le calcul de la distribution spatiale de dose dans le modèle de Zubal corps entier en fonction du nombre d'histoires et de la définition de l'activité cumulée (Ac).

Nombre de particules incidentes (millions)	Ac définie aux organes	Ac définie aux voxels	Rapports (Ac organe / Ac voxel)
10	0,56	0,37	1,51
50	2,77	1,83	1,51
100	5,53	3,65	1,51
200	11,04	7,29	1,51
300	16,56	10,94	1,51

D'après ces résultats, on peut estimer qu'un mois de calcul environ est nécessaire pour calculer la dose absorbée dans tous les voxels du modèle de Zubal corps entier avec une incertitude statistique $< 10\%$ dans tous les voxels.

2.4.3 Conclusion

L'étude des temps de calcul montre que, du fait de la méthode de réjection utilisée par le code MCNPX, la répartition de l'activité cumulée à l'échelle du voxel est moins coûteuse en temps de calcul. Il est donc préférable d'opter pour cette définition. Lorsque les activités cumulées ont été déterminées à l'échelle des organes, cette définition reste utilisable en affectant une valeur identique d'activité cumulée dans tous les voxels d'un même organe. Les résultats obtenus sont alors identiques pour un temps de calcul inférieur.

La configuration choisie pour cette étude est une configuration critique en terme de taille et de complexité de la géométrie. Dans un tel cas, en utilisant le code MCNPX2.5e optimisé, les temps de calcul sont de l'ordre de :

- 10 heures pour calculer la dose moyenne aux organes avec une incertitude statistique $< 5\%$ pour tous les organes.
- 10 jours pour calculer la distribution spatiale de dose à l'échelle du voxel avec une incertitude statistique $< 10\%$ dans le thorax et l'abdomen.
- 1 mois pour calculer la distribution spatiale de dose à l'échelle du voxel avec une incertitude statistique $< 10\%$ dans tous les voxels.

Le temps de calcul requis à l'échelle des organes est satisfaisant et correspond aux attentes de la dosimétrie interne en radioprotection et radiothérapie vectorisée. A l'échelle des voxels, les temps de calcul restent cependant important par rapport à ceux attendus. L'utilisation de la méthode Orange permettrait de ramener ces temps de calcul à environ 2 et 10 jours selon l'incertitude statistique souhaitée. De plus, la réalisation des calculs en parallèle sur plusieurs processeurs permettrait dans ce cas de réduire le temps de calcul à quelques jours ou quelques heures.

Ainsi, pour le calcul des doses moyennes aux organes ou pour des configurations moins complexes que celle que nous avons étudiée, le code MCNPX2.5e requière des temps de calcul adaptés à la radioprotection et à la radiothérapie vectorisée (de l'ordre de quelques jours). Le calcul de la distribution spatiale de dose pour un corps entier nécessite l'utilisation d'autres méthodes de réduction des temps de calcul (méthode Orange et/ou calculs en parallèle). L'utilisation conjointe de ces méthodes permet alors d'atteindre les temps de calcul requis en radioprotection et radiothérapie vectorisée.

2.5 Conclusion

Les codes Monte-Carlo MCNP et MCNPX sont des codes généralistes. Leur utilisation pour la réalisation de dosimétrie interne personnalisée nécessite d'appliquer certains formats spécifiques. Nous avons sélectionné les formats et options les mieux adaptés d'après les études présentées dans ce chapitre. Ces formats sont :

- La prise en compte de toutes les interactions des photons et des électrons dans la matière et le suivi des particules secondaires créées. De plus, pour les électrons, l'algorithme ITS est utilisé et la taille par défaut des sous étapes est conservée.
- La géométrie voxélisée spécifique est définie avec le format des structures répétées.
- Les sources peuvent être ponctuelles, distribuées de façon homogène dans un ou plusieurs organe(s) ou définies à l'échelle du voxel. Leur définition est basée sur le format des structures répétées.
- Enfin, les calculs (tallies) peuvent être réalisés à l'échelle des organes ou des voxels et sont définis au format Lattice Tally.

Par ailleurs, nous avons choisi d'utiliser le code MCNPX2.5e car ce code permet, d'une part, de modéliser l'ensemble des émissions d'un radionucléide dans une même simulation et, d'autre part, de réduire les temps de calcul d'un facteur supérieur ou égal à 100. Grâce à l'optimisation du code MCNPX2.5e, les temps de calcul, estimés initialement à plusieurs mois, sont désormais réduits à quelques jours rendant ainsi possible la réalisation de dosimétrie personnalisées en routine clinique.

Le logiciel OEDIPE a été développé en tenant compte de ces paramètres.

Bibliographie

- [1] Waters LS MCNPXTM user's manual, version 2.3.0. *Report LA-UR-02-2607. Los Alamos, NM : Los Alamos National Laboratory*, 2002
- [2] Yoriyaz H, Stabin MG and Dos Santos A. Monte Carlo MCNP-4B-based absorbed distribution estimates for patient-specific dosimetry. *J. Nucl. Med.* 42 :662-69, 2001
- [3] Briesmeister JF. MCNPTM - A general Monte Carlo N-particle transport code, version 4B. *Report LA-12625-M. Los Alamos, NM : Los Alamos National Laboratory*, 1997
- [4] Briesmeister JF. MCNPTM - A general Monte Carlo N-particle transport code, version 4C. *Report LA-13709-M. Los Alamos, NM : Los Alamos National Laboratory*, 2000
- [5] International Commission on Radiation Units and Measurements. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement *ICRU report 44. Bethesda, MD*, 1989
- [6] Storm E and Israel HI. Photon cross section from 0.001 to 100 MeV for element 1 through 100. *Los Alamos Scientific Laboratory report LA-3753*, 1967
- [7] Hubbell JH, Veigele WJ, Briggs EA, Brown RT, Cromer DT and Howerton RJ. Atomic form factors, incoherent scattering functions, and photon scattering cross sections. *J. Phys. Chem. Ref. Data* 4, 471, 1975
- [8] Everett CJ and Cashwell ED. MCP code fluorescence-routine revision. *Los Alamos Scientific Laboratory report LA-5240-MS*, 1973
- [9] Cullen DE, Chen MH, Hubbell JH, Perkins ST, Plechaty EF, Rathkopf JA and Schfield JH. Tables and graphs of photon-interaction cross sections from 10 eV to 100 GeV derived from the LLNL Evaluated Photon Data Library (EPDL). *Livermore National Laboratory report UCRL-50400 6*, 1989
- [10] Khan H. Applications of Monte Carlo. *AEC-3259 The Rand Corporation*, 1956
- [11] Koblinger L. Direct sampling from the Klein-Nishina distribution for photon energies above 1.4 MeV. *Nucl. Sci. Eng.*, 56, 218, 1975
- [12] Blomquist RN and Gelbard EM. An assessment of existing Klein-Nishina Monte Carlo sampling methods. *Nucl. Sci. Eng.*, 83, 380, 1983
- [13] Goudsmit S and Saunderson JL. Multiple scattering of electrons. *Phys. Rev.*, 57, 24, 1940
- [14] Landau L. On the energy loss of fast particles by ionization. *J. Phys. USSR*, 8, 201, 1944
- [15] Blunck O and Leisegang S. Zum energieverlust schneller elektrnen in dünnen schichten. *Z. Physik*, 128, 500, 1950

- [16] Halbleib JA, Kensek RP, Mehlhorn TA, Valdez GD, Seltzer SM and Berger MJ. ITS Version 3.0 Integrated TIGER Series of coupled electron/photon Monte Carlo transport codes. *SAND91-1634*, 1992
- [17] Berger MJ. Monte Carlo calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles. in *Methods in computational physics, Vol. 1, edited by Alder B, Fernbach S and Rotenberg M, Academic Press, New York*, 135, 1963
- [18] Sternheimer RM, Berger MJ and Seltzer SM. Density effect for the ionization loss of charged particles in various substances. *Phys. Rev.*, B26, 6067, 1982
- [19] Sternheimer RM and Peierls RF. General expression for the density effect for the ionization loss of charged particles. *Phys. Rev.*, B3, 3681, 1971
- [20] Moller C. Zur thorie des durchgang schneller elektronen durch materie. *Ann. Physik.*, 14, 568, 1932
- [21] Bethe HA and Heitler W. On stopping of fast particles and on the creation of positive electrons. *Proc. Roy. Soc., London*, A146, 83, 1934
- [22] Seltzer SM. Cross sections for Bremsstrahlung production and electron impact ionization. in *Monte Carlo transport of electrons and photons, edited by Jenkins TM, Nelson WR and Rindi A, Plenum Press, New York*, 81, 1988
- [23] Seltzer SM and Berger MJ. Bremsstrahlung spectra from electron interactions with screened atomic nuclei and orbital electrons. *Nucl. Instr. Meth.*, B12, 95, 1985
- [24] Seltzer SM and Berger MJ. Bremsstrahlung energy spectra from electrons with kinetic energy 1 keV - 10 GeV incident on screened nuclei and orbital electrons of neutral atoms with $Z = 1$ to 100. *Atom. Data and Nuc. Data Tables*, 35, 345, 1986
- [25] Seltzer SM. An overview of ETRAN Monte Carlo methods. Dans : Monte Carlo transport of electrons and photons, édité par Jenkins TM, Nelson WR and Rindi A. *Plenum Press, New-York*, 153, 1963
- [26] Reynaert N, Palmans H, Thierens H and Jeraj R. Parameter dependence of the MCNP electron transport in determining dose distributions. *Med. Phys.* 29(10) :2446-54, 2002
- [27] Schaart DR, Jansen JT Zoetelief J and de Leege PFA. A comparison of MCNP4C electron transport with ITS3.0 and experiment at incident energies between 100 keV and 20 MeV : influence of voxel size, substeps and energy indexing algorithm. *Phys. Mes. Biol.* 47 : 1459-84, 2002
- [28] Jeraj R, Keall PJ and Ostwald PM. Comparisons between MCNP, EGS4 and experiment for clinical electron beams. *Phys. Med. Biol.*, 44, 705-17, 1999
- [29] Zubal IG, Harrel CR, Smith EO, Rattner Z, Gindi GR and Hoffer PB. Computerized Three-dimensional Segmented Human Anatomy. *Med. Phys.* 21(2) 299-302, 1994
- [30] ICRP Publication 38. Radionuclide Transformations : Energy and Intensity of Emissions *Annals of the ICRP 11-13. Oxford : Pergamon Press* 1983
- [31] Borissov N, Franck D, de Carlan L. et Laval L. A new graphical user interface for fast construction of computation phantoms and MCNP calculations : application to calibration of in vivo measurement systems. *Health Phys.* 83(2) :272-279, 2002
- [32] Hendricks JS. MCNPX, version 2.5d. *Report LA-UR-03-5916, Los Alamos, NM : Los Alamos National Laboratory*, 2003

- [33] Chiavassa S, Bardiès M, Franck D, Jourdain JR, Chatal JF and Aubineau-Lanièce I. Computer Time (CPU) comparison of several input file formats considering different versions of MCNPX in case of personalised voxel-based Dosimetry". *AMCTM book V. 7*, soumis
- [34] Hendricks JS. MCNPX, version 2.5e. *Report LA-UR-04-0569, Los Alamos, NM : Los Alamos National Laboratory*, 2004
- [35] Cristy M and Eckerman KF. Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources. *ORNL/NUREG/TM-8381/V1. Oak Ridge, TN : Oak Ridge National Laboratories*, 1987
- [36] Peter J, Tornai MP and Jaszczak RJ. Analytical versus voxelised phantom representation for Monte Carlo simulation in radiological imaging *IEEE trans. On Med. Imag.* 5(19) :556-64, 2000
- [37] Xu G. Stylized versus tomographic : an experience on anatomical modelling at *RPI Monte Carlo 2005 Topical Meeting, Chattanooga, Tennessee, April 17-21, American Nuclear Society, LaGrange Park, IL*, 2005
- [38] Van der Zee W, Hogenbirk A et Van der Marck SC. Orange, a Monte Carlo dose engine for radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 50 :1-17, 2005
- [39] DeMarco JJ, Stolberg TD and Smathers JB. A CT-Based Monte Carlo simulation tool for dosimetry planning and analysis. *Med. Phys.*, 25, 1-11, 1998
- [40] Dubi A. Monte Carlo calculations for nuclear reactors. *Handbook of Nuclear Reactor Calculations, vol. 2, Boca Raton, FL : CRC Press*, 1986
- [41] Xu XG, Chao TC and Bozkurt A. VIP-man : an image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the visible human project for multi-particle Monte Carlo calculations. *Health Phys.* 78(5) :476-86, 2000

Chapitre 3

Interface Graphique OEDIPE : Outil d'Evaluation de la Dose Interne Personnalisée

3.1 Introduction

Dans de nombreux cas, les codes Monte-Carlo peuvent ˆetre utilis es directement. En effet, si les paramètres d'entrée (physique, géométrie, matériaux, source, tallies) sont simples et les résultats à traiter peu nombreux, l'utilisateur peut écrire et analyser manuellement les données. Au contraire, un calcul dosimétrique personnalis e Monte-Carlo en radioprotection et radiothérapie vectorisée ne peut ˆetre r ealis e manuellement. En effet, les données d'entrée des simulations sont complexes, à commencer par la géométrie crée à partir des images anatomiques des sujets contamin es ou des patients. De plus, lorsque le calcul est r ealis e sur un grand nombre de voxels, les résultats, donn es sous forme de liste, ne peuvent pas ˆetre analys es directement.

Dans ce contexte, une interface graphique, baptisée OEDIPE, acronyme d'Outil d'Evaluation de la Dose Interne PErsonnalis ee a été développée. Cette interface a été construite notamment pour écrire le fichier d'entrée du code MCNPX2.5e suivant les formats d etaill es dans le chapitre 2.

3.2 Historique

3.2.1 Interface ANTHROPO et première version d'OEDIPE

OEDIPE a été d evelopp e à partir de l'interface ANTHROPO [1]. Cette interface, crée par le Service de Dosimétrie Interne (SDI) de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), était d ediee à l'étalonnage de systèmes anthroporadiam etriques dans les cas de contaminations internes. La toute première version d'OEDIPE correspondait à une extension directe, non optimisée, de l'interface ANTHROPO au calcul dosimétrique. Basée sur le code Monte-Carlo MCNP4c2, cette première version d'OEDIPE présentait des limites importantes pour le calcul dosimétrique :

- la géométrie était définie avec un format classique. Ainsi, elle ne pouvait pas comporter plus de 99999 voxels. La technique du "voxel-coupling" était alors utilisée pour les géométries de taille supérieure, ne permettant pas de conserver la résolution spatiale initiale pour le calcul dosimétrique.
- la base de données des radionucléides était restreinte. De plus, les calculs étant r ealis es avec le code MCNP4c2 [2], il n'était pas possible de considérer des émissions de différentes natures (électrons, β ou γ) dans une seule simulation.
- Les sources considérées étaient uniquement ponctuelles ou homogènes dans un organe.
- Enfin, le code MCNP4c2 n'étant pas optimis e, les temps de calculs étaient importants.

La première version d'OEDIPE a été utilisée pour l'étude dosimétrique d'une contamination interne par piqûre d'une pointe activée au ruthénium 106 et rhodium 106, du majeur gauche d'un travailleur [3]. Pour cette étude, la source était ponctuelle et par conséquent, la zone d'intérêt était de petite taille. La géométrie spécifique voxélisée du doigt a été crée par segmentation manuelle des images obtenues par Résonance Magnétique (IRM) de la main du sujet contamin e (Figure 3.1). Des mesures anthroporadiam etriques ont permis la localisation du point source et la quantification des radionucléides incorpor es. La zone d'intérêt étant de petite taille (décrite avec moins de 99999 voxels, à une résolution spatiale de 500 μ m), le format de définition classique de la géométrie

 tait utilisable et les temps de calculs relativement faibles. De plus, la zone d'intérêt étant relativement simple d'un point de vue anatomique, la segmentation des images pouvait être r alis e manuellement. La dose absorb e a été calcul e dans tous les voxels de la géométrie permettant d'obtenir la distribution spatiale de dose autour du point source (Figure 3.2).

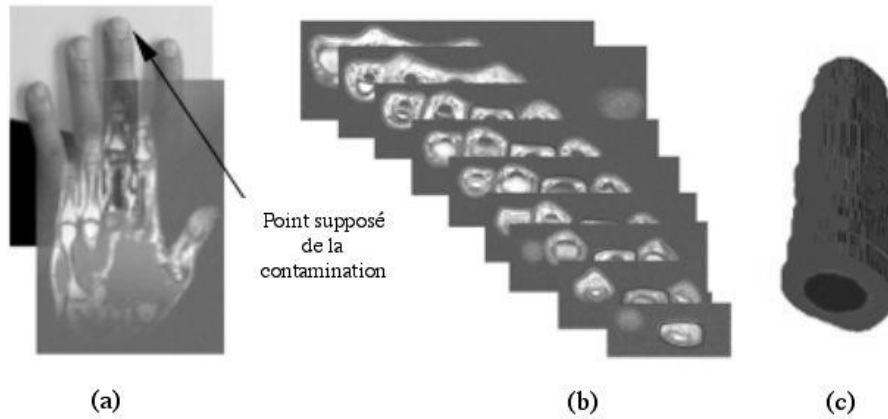


FIG. 3.1 – Images IRM de la main contamin e au ^{106}Ru et ^{106}Rh (a). Segmentation manuelle par contourage de la zone d'intérêt sur les images IRM (b). Géométrie vox lis e spécifique du sujet contaminé (c).

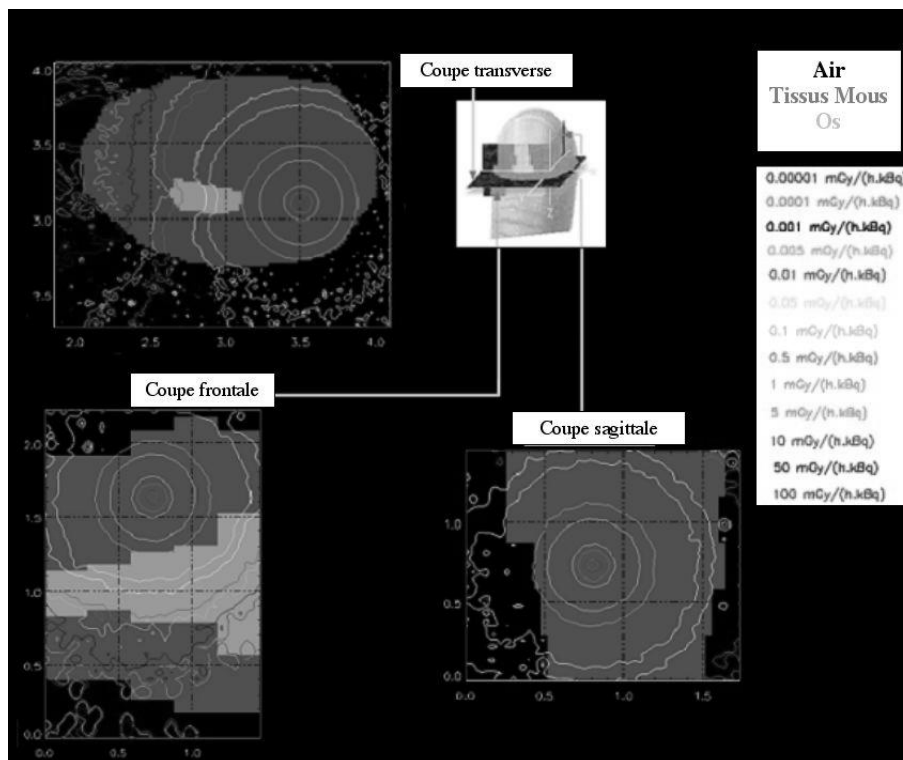


FIG. 3.2 – Iso débits de dose ($\text{mGy}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kBq}^{-1}$) obtenus avec la toute première version d'OEDIPE bas e sur le code MCNP4c2 dans le cas d'une contamination au ^{106}Ru et ^{106}Rh par piqûre du majeur gauche d'un travailleur.

La première version d'OEDIPE était donc adaptée à cette étude dosimétrique. Cependant, du fait des limites citées précédemment, le nombre d'études dosimétriques réalisables avec ce logiciel était restreint, et son utilisation en radiothérapie vectorisée impossible. Ce logiciel a donc été modifié et développé pour élargir son domaine d'application.

3.2.2 Langage de programmation

Initialement, les logiciels ANTHROPO et OEDIPE ont été développés en langage PV-Wave[®]. OEDIPE a ensuite été porté, sous la direction de l'IRSN, en langage IDL[®] (Interactive Data Language) par l'entreprise RSI[®]. Le langage IDL[®] présente plusieurs avantages. Il s'agit d'un langage orienté objet dédié à la création d'interfaces graphiques et à l'analyse d'images. Il possède de nombreuses bibliothèques de fonctions mathématiques, statistiques et de traitement d'images. Ce langage est très utilisé dans le domaine médical. Il permet notamment de lire différents formats DICOM, format courant des images médicales. De plus, il s'agit d'un langage multi-plateformes. Le logiciel OEDIPE est utilisable sur tous les systèmes d'exploitation (Window, MacOSX, Linux, ...).

3.3 Principe général

En plus des modules dédiés aux simulations antroporadiométriques, l'interface graphique OEDIPE comporte deux modules principaux pour le calcul dosimétrique. Le premier module permet de regrouper les données des études dosimétriques dans un fichier d'entrée écrit au format du code MCNPX. Ce premier module est divisé en trois sous-modules correspondant à la création de la géométrie, à la définition des sources et au choix des tallies. Ces trois sous-modules sont accessibles à l'utilisateur dans cet ordre uniquement. Le deuxième module permet de lire les résultats des simulations, de les traiter et de les afficher à l'écran de sorte que leur analyse soit simple pour l'utilisateur.

Le menu principal de l'interface OEDIPE comporte quatre onglets permettant d'accéder aux différents modules (figure 3.3) :

- le module de définition de la géométrie, intitulé "Fantôme" ;
- le module de définition des sources, intitulé "Source" ;
- le module du choix des tallies et de l'écriture du fichier d'entrée, intitulé "Fichier entrée" ;
- et le module de lecture, traitement et affichage des résultats, intitulé "Fichier sortie".

Afin de couvrir l'ensemble des configurations rencontrées en contamination et radiothérapie vectorisée, différentes possibilités sont offertes à l'utilisateur à chaque étape. Celles-ci sont détaillées dans la suite de ce chapitre.

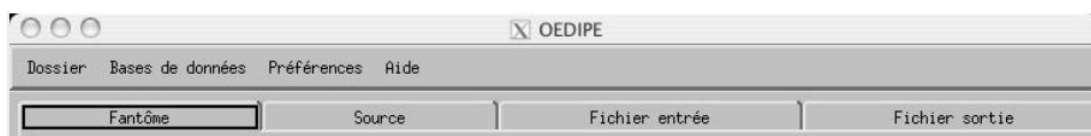


FIG. 3.3 – Menu principal de l'interface OEDIPE.

3.4 Bases de données

Outre les quatre principaux onglets, le menu principal (Figure 3.3) propose une aide à l'utilisateur, la possibilité de définir des préférences (langue, etc.), l'accès aux bases de données du logiciel et la possibilité de gérer les dossiers des sujets contaminés et des patients.

3.4.1 Gestion des sujets contaminés et des patients

A partir du menu "Dossier", l'utilisateur peut accéder à la base de données des sujets ayant fait ou faisant l'objet d'un calcul dosimétrique. Cette base est divisée en dossiers comportant une ou plusieurs études indépendantes (Figure 3.4). Généralement, un dossier est associé à un sujet contaminé ou à un patient.

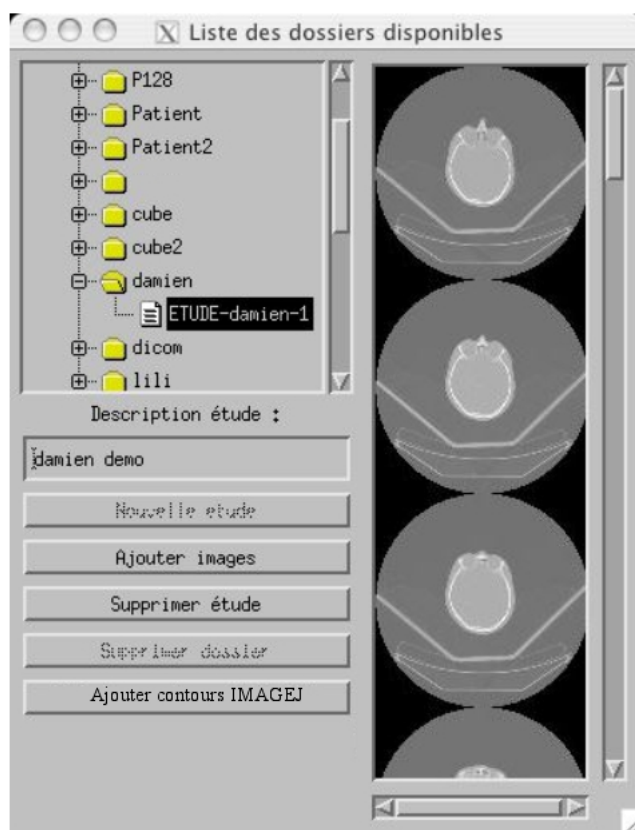


FIG. 3.4 – Structure de la base de données des sujets (personnes contaminées ou patients) dans l'interface OEDIPE.

A partir de cette interface, l'utilisateur peut accéder aux données d'une étude, créer ou supprimer une étude et ajouter les images anatomiques d'un sujet contaminé ou d'un patient. Chaque étude comprend 7 répertoires ainsi qu'un fichier descriptif (Figure 3.5) :

- "contoursimagej" regroupe les contours d'organes d'intérêts réalisés manuellement avec le logiciel ImageJ.
- "fant", "fantcol" et "fantseg" contiennent les géométries à différents stades de création.
- "images" contient les images anatomiques initiales du patient.
- "input" contient le(s) fichier(s) d'entrée créé(s) par l'utilisateur

- "output" contient le(s) résultat(s) des simulations.

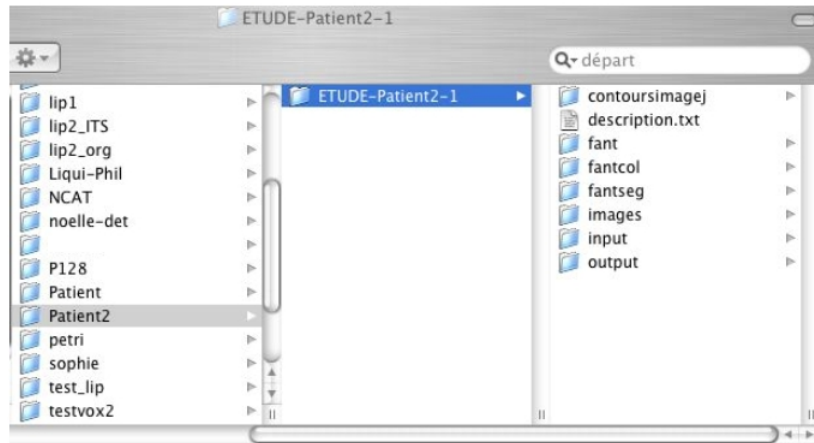


FIG. 3.5 – Répertoire composant une étude dans l'interface OEDIPE.

3.4.2 Matériaux et radionucléides

Le menu "Bases de donn es" comprend deux bases de donn es définissant les matériaux et les radionucléides utilisés par l'interface.

Les calculs dosimétriques dépendent directement de la densité et de la composition élémentaire des milieux traversés par les rayonnements et/ou les particules. Ces informations sont regroup es dans la base de donn es des matériaux. Les valeurs consid r es sont la densité massique ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) et les fractions massiques des constituants élémentaires. Actuellement, cette base comprend la plupart des tissus humains, mais l'utilisateur peut aisément créer de nouveaux matériaux (Figure 3.6).

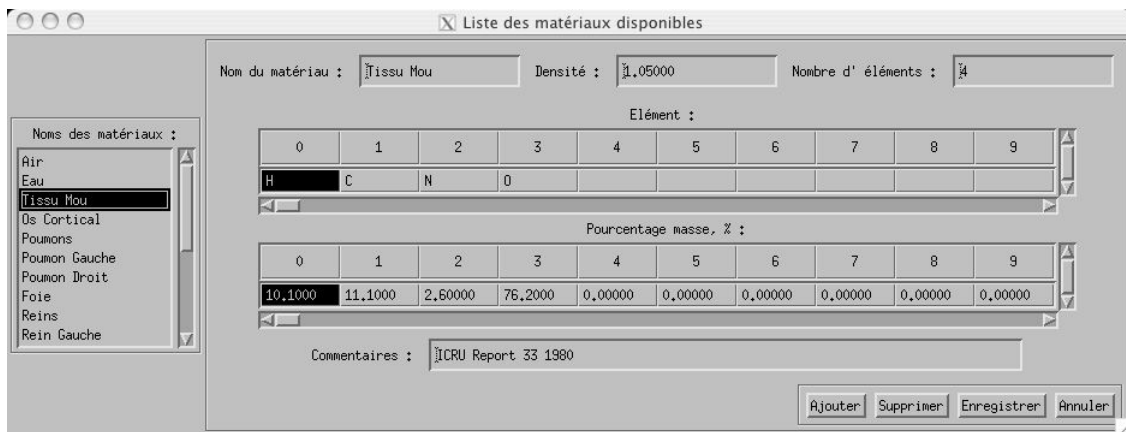


FIG. 3.6 – Gestion de la base de donn es des matériaux dans l'interface OEDIPE.

La base de donn es des radionucléides comprend 246 fichiers. Chaque fichier correspond à un radionucléide donné et donne les énergies et intensités pour toutes ses émissions d'après les donn es du rapport 38 de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) [4] (cf. Annexe A). Aucune interface n'a été crée pour modifier ou rajouter

un radionucléide mais l'utilisateur peut le faire manuellement en respectant toutefois le format des fichiers.

3.5 Ecriture du fichier d'entrée

L'écriture d'un fichier d'entrée est réalisée en trois étapes successives, associées chronologiquement à la création de la géométrie, à la définition des sources et au choix des tallies.

3.5.1 Données anatomiques

La création d'une géométrie spécifique est réalisée à partir des images anatomiques du sujet contaminé ou du patient. En radioprotection, le mode d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est privilégié pour éviter une exposition supplémentaire. En radiothérapie vectorisée, la réalisation d'images scanner tomodynamométriques (CT) diagnostiques fait partie du processus thérapeutique des patients. L'onglet "Fantôme" permettant de créer la géométrie comprend six boutons (Figure 3.7) correspondant aux étapes décrites dans ce chapitre.



FIG. 3.7 – Menu de définition des géométries dans l'interface OEDIPE.

3.5.1.1 Géométrie brute

Lors de la création d'une étude, des images anatomiques sont sauvegardées dans le répertoire "images". Ces images étant au format DICOM, elles sont composées d'une série d'images en 2 dimensions (2D). Le bouton "Création" permet de regrouper ces données en une matrice binaire à 3 dimensions (3D), appelée géométrie brute. Cette image numérique est composée de voxels. Elle est sauvegardée dans le répertoire "Fant" de l'étude et peut alors être visualisée (Figure 3.8).

Un curseur permet à l'utilisateur de se déplacer d'une coupe à l'autre. De plus, les images frontales et sagittales se recalent automatiquement en fonction du point de l'image cliqué par l'utilisateur (croix sur la figure 3.8).

3.5.1.2 Segmentation

La segmentation (bouton "Segmentation") consiste à regrouper des voxels en leur attribuant une même couleur. Ces groupes de voxels ont une signification anatomique. OEDIPE propose trois méthodes de segmentation : par seuillage, automatique et par contourage manuel.

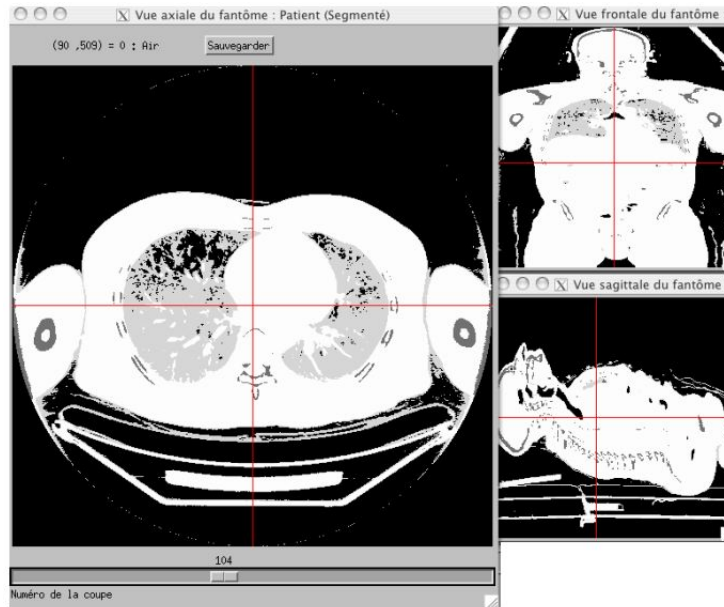


FIG. 3.8 – Affichage dans l'interface OEDIPE des images anatomiques transversales, frontales et sagittales d'un sujet contaminé ou d'un patient.

a. Segmentation automatique

L'outil de segmentation automatique est dédié aux images CT. En effet, celles-ci sont composées de nombres de Hounsfield directement liés à la densité électronique des tissus, elle-même liée à la densité massique des tissus. L'échelle de Hounsfield permet donc de relier des plages de nombres de Hounsfield à différentes densités et donc à différents tissus. Quatre plages ont ainsi été prédéterminées (Figure 3.9) :

- Air : $[-1000 ; -800]$
- Poumons : $[-800 ; -500]$
- Tissus mous : $[-500 ; +400]$
- Os : $[+400 ; +1000]$

L'interface de segmentation automatique (Figure 3.10) permet de visualiser l'histogramme des nombres de Hounsfield de l'image initiale, de modifier manuellement les plages des nombres de Hounsfield associées aux différents milieux et d'afficher le résultat de la segmentation automatique. Les images ainsi obtenues sont composées uniquement de 4 couleurs, correspondant visuellement aux quatre densités : air, poumons, tissus mous et os. Cependant, elles présentent des artefacts, notamment sur les zones d'interface entre l'air et le tissu mou (Figure 3.11). Ces artefacts devront être corrigés manuellement (cf. section 3.5.1.3)

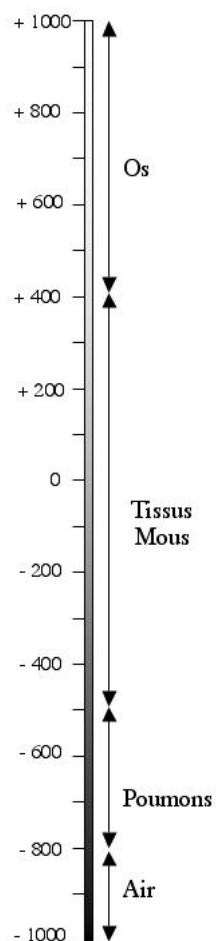


FIG. 3.9 – Association de différentes plages de l'échelle de Hounsfield à l'air et à 3 principales densités du corps humain (poumons, tissus mous et os).

b. Segmentation par seuillage

La segmentation par seuillage consiste à associer visuellement des plages de niveaux de gris ou de couleurs à des tissus ou organes particuliers, dans l'image initiale. Cette méthode peut être utilis e avec des images IRM et CT. Cependant, elle est davantage utilis e pour les images IRM pour lesquelles la détermination automatique de plages li es à la densité des tissus n'est pas possible.

Histogramme des nombres de Hounsfield des images tomodynametriques initiales

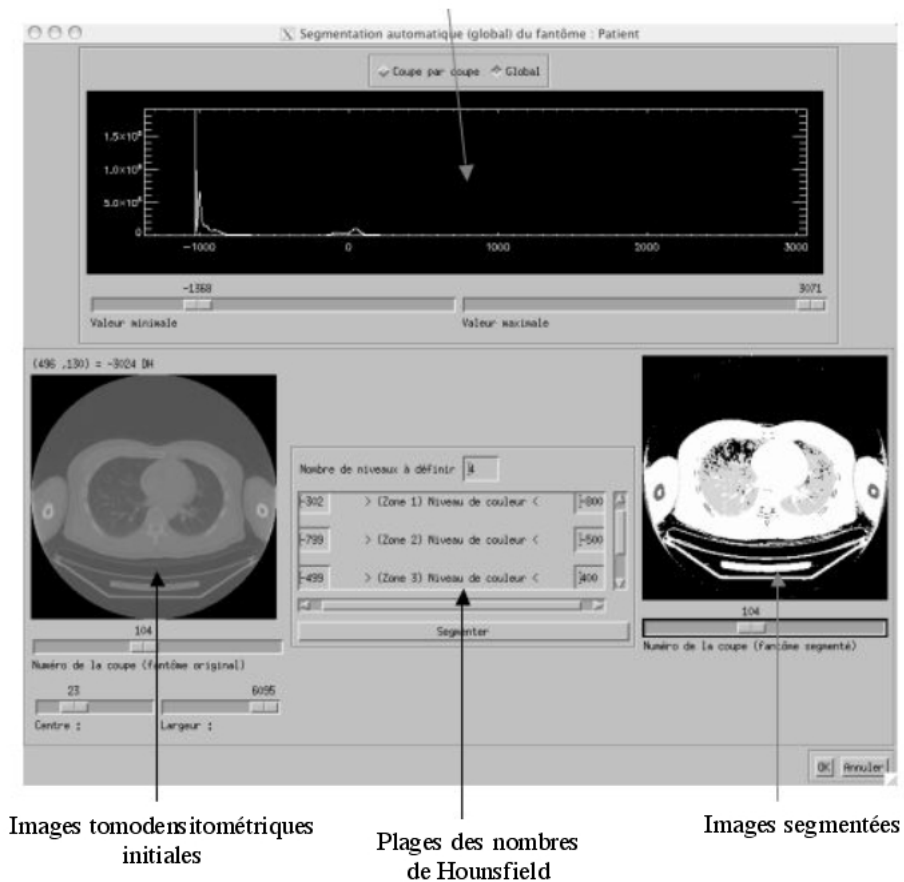


FIG. 3.10 – Fenêtre de segmentation automatique des images scanners.

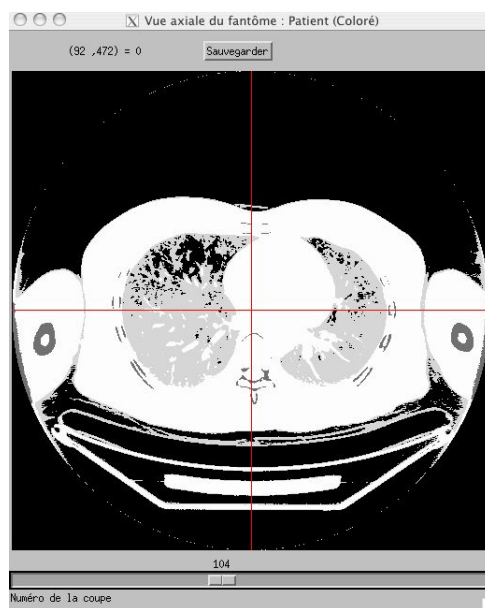


FIG. 3.11 – Images tomodynametriques segmentees automatiquement à partir de l'échelle de Hounsfield, considérant quatres densités : air, poumons, tissus mous et os.

c. Segmentation par contourage manuel

Les segmentations par seuillage et automatique ne permettent pas de dissocier les organes constitués de tissus mous. Il est alors nécessaire de les segmenter manuellement par contourage. Le logiciel libre de traitement d'image ImageJ[®] permettant de réaliser cette opération, elle n'a pas été développée directement dans OEDIPE. Un menu contextuel permet d'importer dans OEDIPE les contours réalisés sous ImageJ[®] (Figure 3.12). Ces contours sont alors fusionnés avec la géométrie considérée, affichée à l'écran. Lors de la fusion, les contours peuvent être considérés de trois manières :

- Contours externes : tous les voxels extérieurs aux contours sont mis à la valeur zéro (Figure 3.13).
- Contours d'un organe plein : tous les voxels étant à l'intérieur du contour en 3D sont associés à une nouvelle couleur (Figure 3.14). Ces contours s'appliquent à des organes tels que le foie et les reins ou aux tumeurs.
- Contours d'un organe paroi : l'organe défini est entouré de voxels formant une paroi. Une couleur est attribuée à l'intérieur de l'organe et une autre couleur à la paroi. Ces contours permettent de définir des organes tels que la vessie et l'estomac.

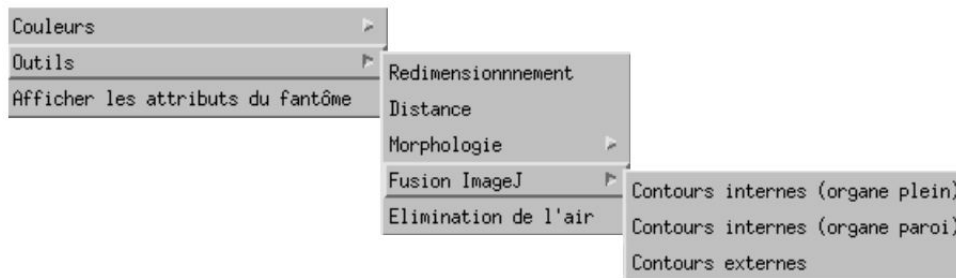


FIG. 3.12 – Menu contextuel permettant de fusionner une géométrie avec des contours manuels réalisés avec le logiciel ImageJ[®].

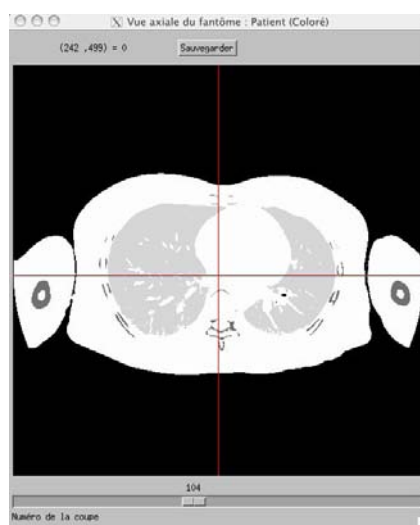


FIG. 3.13 – Géométrie fusionnée avec des contours externes.

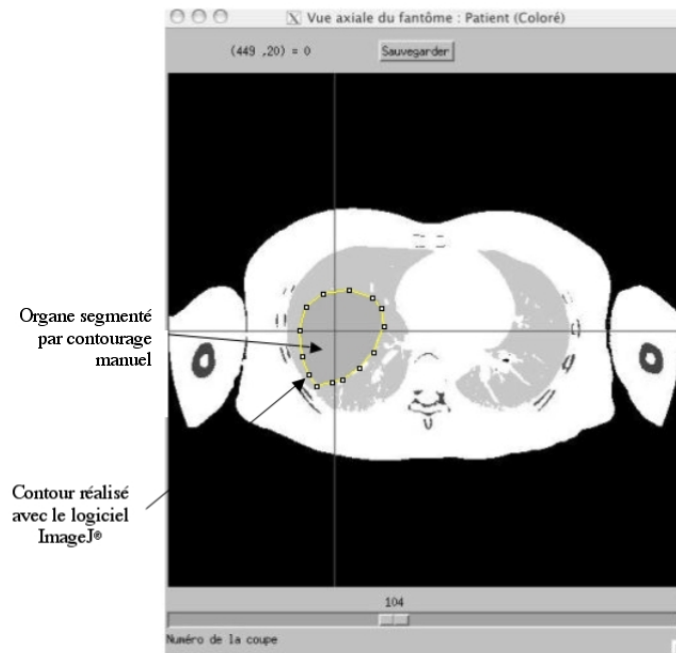


FIG. 3.14 – Géométrie fusionnée avec un organe plein segmenté manuellement par contourage.

3.5.1.3 Modifications

Les images segmentées nécessitent parfois des modifications, notamment après une segmentation automatique. Pour cela, deux outils sont disponibles à partir du bouton "Modification" (Figure 3.15). Le premier, nommé "Recoloriage" permet de remplacer la couleur d'un voxel, d'une zone en 2D ou en 3D de la géométrie par une autre couleur. Le second, nommé "Gomme", permet de gommer les imperfections de l'image à partir du curseur. La taille de la "gomme" est spécifiée par l'utilisateur.

3.5.1.4 Association couleur/matériaux

A l'issue de la segmentation et des éventuelles modifications de l'image, celle-ci est sauvegardée sous la forme d'une matrice 3D binaire dans le répertoire "Fantcol" de l'étude. Chaque voxel de l'image est alors associé à une couleur. La dernière étape de la création de la géométrie consiste à associer chaque couleur à un matériau issu de la base de données des matériaux (Figure 3.6). Cette étape est réalisée à partir du menu "Attribution".

L'image résultante est sauvegardée sous la forme d'une matrice binaire 3D dans le répertoire "Fantseg" de l'étude en cours. Chaque voxel de cette image est associé à une couleur ainsi qu'à un matériau, i.e. à une densité et à une composition données.

3.5.1.5 Visualisation en 3 dimensions

Le bouton "Visualisation 3D" permet d'afficher en 3 dimensions les images segmentées dans une interface spécifique (Figure 3.17). Cette interface propose différents outils de visualisation : rotation, zoom, changement des couleurs, transparences, etc.

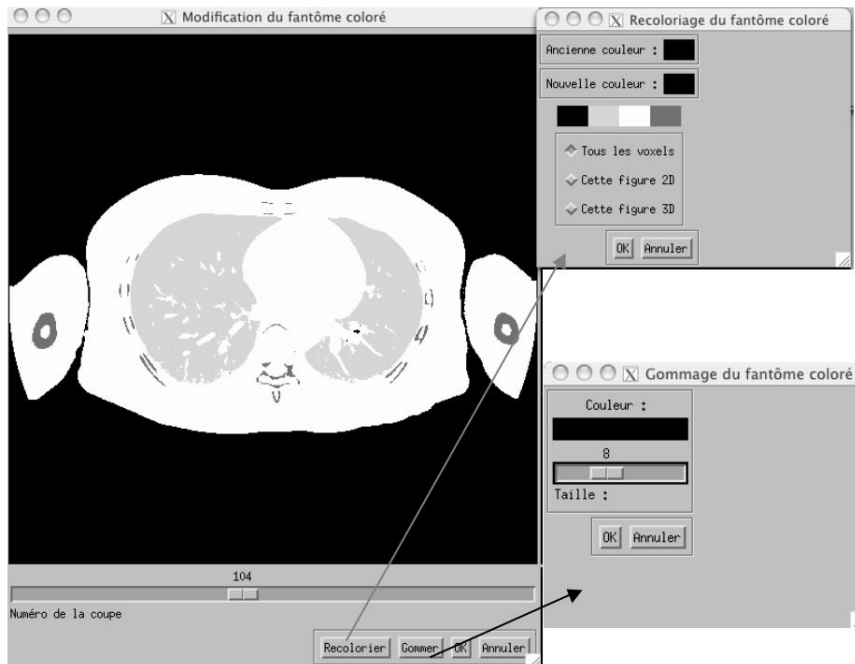


FIG. 3.15 – Outils de modification manuelle des images segmentées.

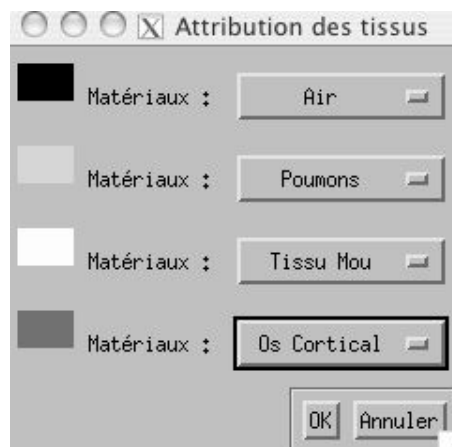


FIG. 3.16 – Interface permettant d'attribuer un tissu (densité et composition) à une couleur de l'image segmentée de la personne considérée.

3.5.1.6 Conclusion

La création de la géométrie spécifique à chaque personne se déroule en plusieurs étapes successives, ce qui permet à l'utilisateur de sauvegarder les matrices intermédiaires et ainsi de quitter à tout moment l'interface OEDIPE. Le bouton "Chargement" permet par la suite d'accéder à toutes les images sauvegardées intermédiaires ou finales.

La matrice obtenue à l'issue des différentes étapes de création contient toutes les informations nécessaires au code MCNPX pour modéliser l'anatomie du sujet contaminé ou du patient. La géométrie spécifique est cependant créée avec un certain degré d'imprécision du à la résolution spatiale des images et à l'intervention d'un opérateur pour la segmentation manuelle de certains organes.

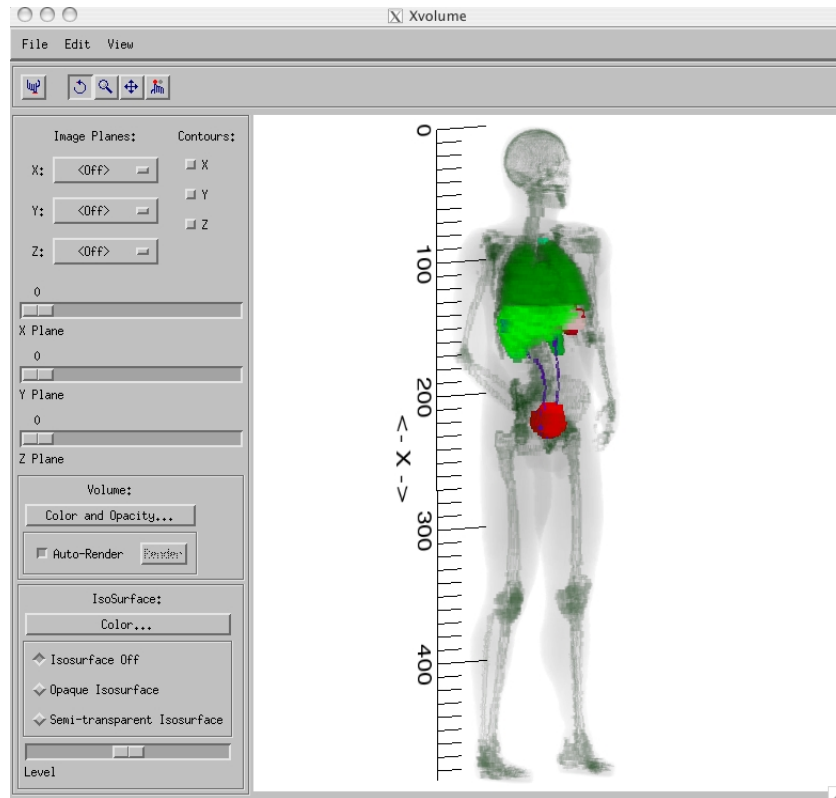


FIG. 3.17 – Interface de visualisation en 3 dimensions des images segmentées dans OEDIPE.

3.5.2 Sources

Une fois la géométrie définie, l'utilisateur peut accéder au menu de définition des sources. En effet, la localisation des sources est dépendante de la géométrie considérée. Le menu source (Figure 3.18) comprend quatre boutons et permet de définir trois sortes de sources : les sources ponctuelles, les sources homogènes dans un organe ou un tissu et les sources définies à l'échelle du voxel. Pour chaque type de source, le radionucléide est choisi par l'utilisateur dans la base de données des radionucléides. Toutes les émissions du radionucléide choisi sont alors modélisées par défaut.

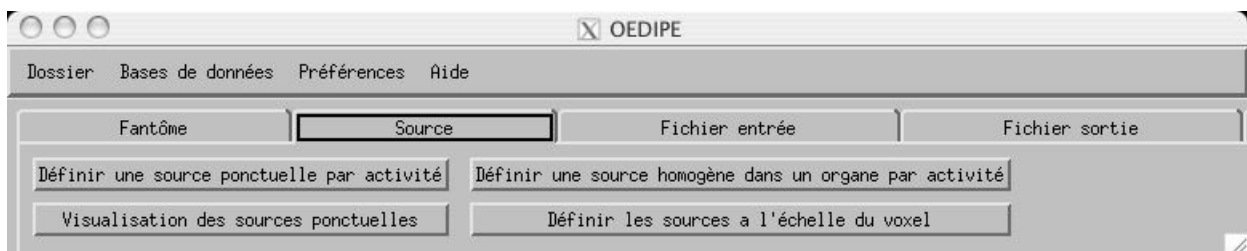


FIG. 3.18 – Menu de définition des sources dans l'interface OEDIPE.

3.5.2.1 Source(s) ponctuelle(s)

Les sources ponctuelles sont placées manuellement par l'utilisateur. Une ou plusieurs sources peuvent être définies pour un seul radionucléide. L'utilisateur peut visualiser les sources ponctuelles qu'il a défini dans la géométrie (Figure 3.19).

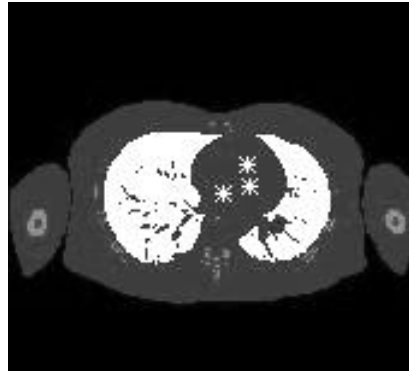


FIG. 3.19 – Visualisation des sources ponctuelles : chaque astérisque représente une source.

Ce type de localisation de source ne se rencontre jamais en radiothérapie vectorisée et rarement dans les cas de contamination interne. Le radionucléide est, en général, dispersé dans l'organisme avec différents niveaux d'activité.

3.5.2.2 Source(s) homogène(s) dans des organes ou tissus

La possibilité de définir un ou plusieurs organes sources à différents niveaux d'activité a été implémentée (Figure 3.20) afin de répondre aux besoins de la dosimétrie pour la contamination interne et la radiothérapie vectorisée interne. Seuls les organes présents dans la géométrie segmentée sont proposés à l'utilisateur comme organes sources potentiels. Un seul radionucléide peut actuellement être considéré pour toutes les sources. L'activité définie pour chaque organe source sera distribuée uniformément dans celui-ci. Cette supposition, bien que fautive, est également adoptée par les logiciels de dosimétrie standard basés sur des modèles mathématiques.

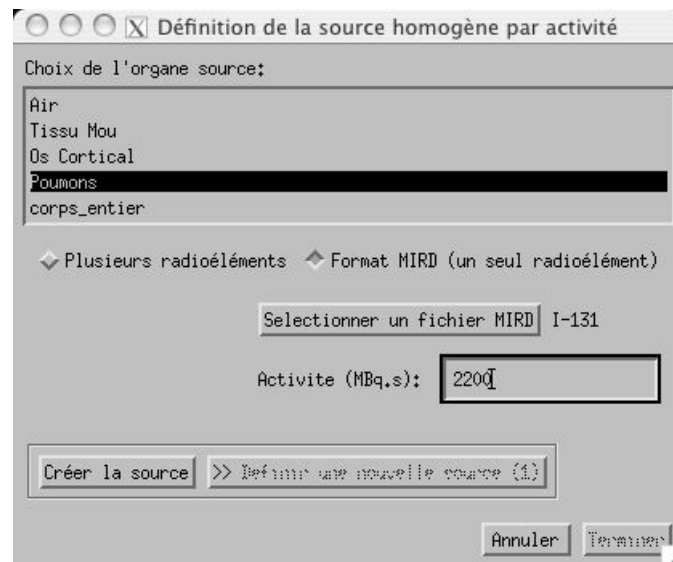


FIG. 3.20 – Interface de création des sources réparties uniformément dans un ou plusieurs organes à différents niveaux d'activité.

3.5.2.3 Source définie à l'échelle du voxel

En pratique, l'activité est distribuée de façon hétérogène dans les organes sources [5, 6, 7, 8]. Cet aspect peut avoir une grande influence sur les résultats du calcul dosimétrique. Pour pouvoir le prendre en compte, un troisième type de source a été implémenté dans OEDIPE. Une matrice d'activité cumulée peut être lue et superposée aux images anatomiques. La source sera ainsi définie à l'échelle du voxel ce qui permet de prendre en compte sa distribution hétérogène. Le plus souvent, la matrice d'activité cumulée est déterminée avec une résolution spatiale inférieure à celle des images anatomiques. Le logiciel OEDIPE adapte alors la matrice d'activité cumulée à celle de l'anatomie afin que les deux matrices correspondent, tout en conservant la résolution spatiale des images anatomiques.

Outre son aspect réaliste, ce type de source permet de s'affranchir de la segmentation manuelle d'organes sources qui a l'inconvénient d'être dépendante de l'opérateur. La segmentation automatique en densité des tissus (air, os, tissus mous et poumons) est alors suffisante pour réaliser une simulation. Dans ce cas, un calcul dosimétrique à l'échelle de l'organe n'est pas réalisable pour les organes cibles puisqu'il ne sont pas segmentés, à l'exception des poumons. Seul le calcul de la distribution spatiale de dose et l'analyse de la superposition des isodoses aux images anatomiques non segmentées apporte une information dosimétrique.

3.5.2.4 Conclusion

Le logiciel OEDIPE permet de modéliser toutes les configurations d'irradiation interne. La définition de la source à l'échelle du voxel est la configuration la plus réaliste. Elle est réalisable d'un point de vue dosimétrique. Des études préalables ont montré que cette définition diminuait les temps de calcul. Cependant, la quantification de l'activité cumulée à l'échelle du voxel avec une précision satisfaisante reste difficile compte tenu de la résolution spatiale des détecteurs et des phénomènes physiques la limitant (cf. section 1.3.2).

3.6 Tallies

La géométrie du patient et les sources étant définies, l'utilisateur a accès au module de création du fichier d'entrée de la simulation, "Fichier entrée" (Figure 3.21). Ce module permet de définir la nature du tally i.e. du résultat attendu. Trois possibilités sont offertes :

- le calcul de la dose absorbée dans tous les organes du patient
- le calcul de la dose absorbée dans tous les voxels de la géométrie
- le calcul des facteurs S ($\text{Gy.MBq}^{-1}.\text{S}^{-1}$) pour chaque organe source, à l'échelle du voxel. Dans ce cas, un fichier d'entrée est créé pour chaque organe source. Ainsi, les organes sources étant traités indépendamment, le résultat des simulations donne la contribution de chacun d'entre eux sur la dose absorbée dans les différents voxels cibles, considérant une activité normalisée de 1 MBq.s dans chaque source. Les facteurs S obtenus peuvent alors être multipliés par une valeur d'activité cumulée choisie pour chaque source et sommés suivant l'équation 3.1 pour obtenir la dose absorbée correspondante dans chaque voxel.

$$\bar{D}_{r_k} = \sum_{r_h} \tilde{A}_{r_h} \cdot S(r_k \leftarrow r_h) \quad (3.1)$$

où \bar{D}_{r_k} est la dose absorb e moyenne (Gy) dans la région cible r_k , $\tilde{A}r_h$ (MBq.s) sont les activités cumulées dans les régions sources r_h et $S(r_k \leftarrow r_h)$ sont les facteurs S (Gy.MBq⁻¹.S⁻¹) entre la région cible r_k et les régions sources r_h .

L'utilisateur peut modifier à volonté les activités cumulées de chaque organe source et la dose absorb e résultante est calcul e instantanément sans nouvelle simulation. Ce format de tally est particulièrement intéressant pour les calculs à l'échelle du voxel qui nécessitent un temps de calcul important. Ce type de calcul est cependant limité par le nombre de régions sources consid r es. Ainsi, il n'est pas possible de l'utiliser pour une distribution d'activité cumulée à l'échelle des voxels. Dans un tel cas, chaque voxel de la géométrie étant une région source, plusieurs millions de simulations devraient être r alis es.



FIG. 3.21 – Menu de choix du tally dans l'interface OEDIPE.

L'utilisateur entre ensuite le nombre de particules incidentes de la simulation. Le ou les fichiers d'entrée regroupant toutes les donn es définies précédemment (géométrie, source et tally) sont écrits automatiquement et sauvegardés dans le répertoire "input" de l'étude en cours. Les simulations peuvent alors être lanc es par l'utilisateur.

3.7 Traitement et affichage des résultats

Une fois la simulation r alis e, le code MCNPX écrit les résultats obtenus dans un fichier de sortie. Celui-ci doit être sauvegardé dans le répertoire "output" de l'étude correspondante. Le logiciel OEDIPE traite ces résultats de façon automatique. Le module "Fichier sortie" permet à l'utilisateur de choisir le mode de traitement des résultats (Figure 3.22). Celui-ci dépend du calcul qui a été demandé.

3.7.1 Doses absorb es aux organes

Dans le cas d'un calcul dosimétrique à l'échelle des organes, les fichiers de sortie sont de taille réduite. Ils sont donc lus et traités directement par l'intermédiaire du bouton "Charger MCNP Doses aux organes". Les résultats lus sont les énergies d pos es (MeV) par particule incidente dans les organes et tissus. Les doses absorb es (mGy) sont calcul es suivant l'équation :

$$D_k(mGy) = \frac{D_k(MeV.particule^{-1})}{m_k} * N * 1,6.10^{-4} * \tilde{A}_{totale} \quad (3.2)$$



FIG. 3.22 – Menu de choix du tally dans l'interface OEDIPE.

où m_k est la masse de l'organe k en kg, N est le nombre de particules émises par désintégration, \tilde{A}_{totale} est l'activité cumulée totale en MBq.s. et $1,6.10^{-4}$ est un facteur de conversion (de $\text{MeV.kg}^{-1}.\text{Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$ en $\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$)

Les informations nécessaires pour réaliser ce calcul sont lues automatiquement dans le fichier de sortie. Les doses absorbées moyennes (mGy) dans les différents organes et tissus sont affichées sous la forme d'une liste.

3.7.2 Distribution spatiale de dose

Lorsque le calcul est réalisé dans chaque voxel, les fichiers de sortie du code Monte-Carlo MCNPX ont généralement une taille trop importante pour être manipulés. Le code MCNPX écrit un fichier 'mctal', de taille réduite, ne contenant que les résultats et les incertitudes statistiques associées. Ce fichier est sauvé dans le répertoire "output" de l'étude correspondante. La lecture de ce fichier se fait par l'intermédiaire du bouton "charger MCNP Doses aux voxels".

Les résultats lus sont en MeV.g^{-1} par particule incidente. Ces valeurs ne sont pas correctes et doivent être corrigées. Cette erreur provient d'un traitement erroné du code MCNPX pour le calcul de la dose absorbée (tally F6). Celui-ci attribue une densité identique dans chaque voxel, égale à la somme de toutes les densités présentes dans la géométrie. Ainsi, la masse calculée pour chaque voxel est erronée ainsi que les doses absorbées résultantes. Pour corriger cette erreur de traitement et obtenir des valeurs de doses en mGy, un certain nombre de données de la simulation doivent être connues. Elles sont lues automatiquement dans le fichier d'entrée de la simulation, enregistré dans le répertoire "input". Ces données sont :

- les densités de chaque matériau défini ;
- la dimension des voxels ;
- le nombre de particules émises par désintégration du radionucléide ;
- l'activité cumulée totale.

La masse erronée utilisée par le code MCNPX est déterminée suivant l'équation :

$$M(MCNPX)_{voxel} = V_{voxel} * \sum_{mat} d_{mat} \quad (3.3)$$

où V_{voxel} est le volume de chaque voxel (cm^3), d_{mat} est la densité du matériau mat ($g.cm^{-3}$) et $M(MCNPX)_{voxel}$ est la masse attribu e par MCNPX à tous les voxels (g).

Les masses correctes de chaque voxel sont calcul es suivant l'équation :

$$M(vrai)_{voxel_i} = V_{voxel} * d_{mat_i} \quad (3.4)$$

où d_{mat_i} ($g.cm^{-3}$) est la densité du matériau contenu dans le voxel i , V_{voxel} est le volume de chaque voxel (cm^3) et $M(vrai)_{voxel_i}$ est la masse réelle du voxel i (g).

Les valeurs de doses absorb es obtenues dans chaque voxel par MCNPX sont alors corrig es automatiquement suivant l'équation :

$$D(vrai)_{voxel_i} = D(MCNPX)_{voxel_i} * \frac{M(MCNPX)_{voxel}}{M(vrai)_{voxel_i}} \quad (3.5)$$

où $D(MCNPX_{voxel_i})$ et $D(vrai)_{voxel_i}$ sont les doses absorb es ($MeV.g^{-1}$ par particule incidente) calcul es par MCNPX et corrig es dans chaque voxel i et $M(MCNPX_{voxel_i})$ et $M(vrai)_{voxel_i}$ sont les masses erron es et réelles de chaque voxel i .

Une fois les valeurs de doses absorb es corrig es, elles sont converties en mGy suivant l'équation :

$$D(mGy) = D(MeV.g^{-1}.particule^{-1}) * N * 1,6.10^{-1} * \tilde{A}_{totale} \quad (3.6)$$

où N est le nombre de particules émises par désintégration et \tilde{A}_{totale} est l'activité cumulée totale en MBq.s.

Les doses absorb es moyennes dans les régions segment es sont calcul es à partir des doses absorb es dans chaque voxel suivant l'équation :

$$D_{r_k} = \frac{\sum_{voxel_i} D_{voxel_i}}{NV_{r_k}} \quad (3.7)$$

où D_{r_k} est la dose absorb e moyenne dans la région cible r_k , D_{voxel_i} est la dose absorb e dans le voxel i appartenant à la région cible r_k et NV_{r_k} est le nombre de voxels de la région cible r_k .

Les doses absorb es sont affich es sous forme d'isodoses superpos es aux images anatomiques segment es (Figure 3.23) ou initiales (Figure 3.24) en 2 dimensions.

L'utilisateur peut afficher les coupes transversales, frontales ou sagittales et changer de coupe à l'aide de curseurs. Les valeurs de dose des isodoses affich es peuvent être modifi es par l'utilisateur. La légende donne les valeurs des isodoses rep r es par leur couleur, ainsi que les doses moyennes calcul es dans chaque région cible. Différents outils permettent d'aider l'utilisateur dans l'analyse des résultats :

- accès à la dose absorb e dans un voxel sélectionné à l'aide de la souris ;
- accès aux histogrammes dose-volume (HDV) ;
- affichage des erreurs relatives associ es aux résultats.

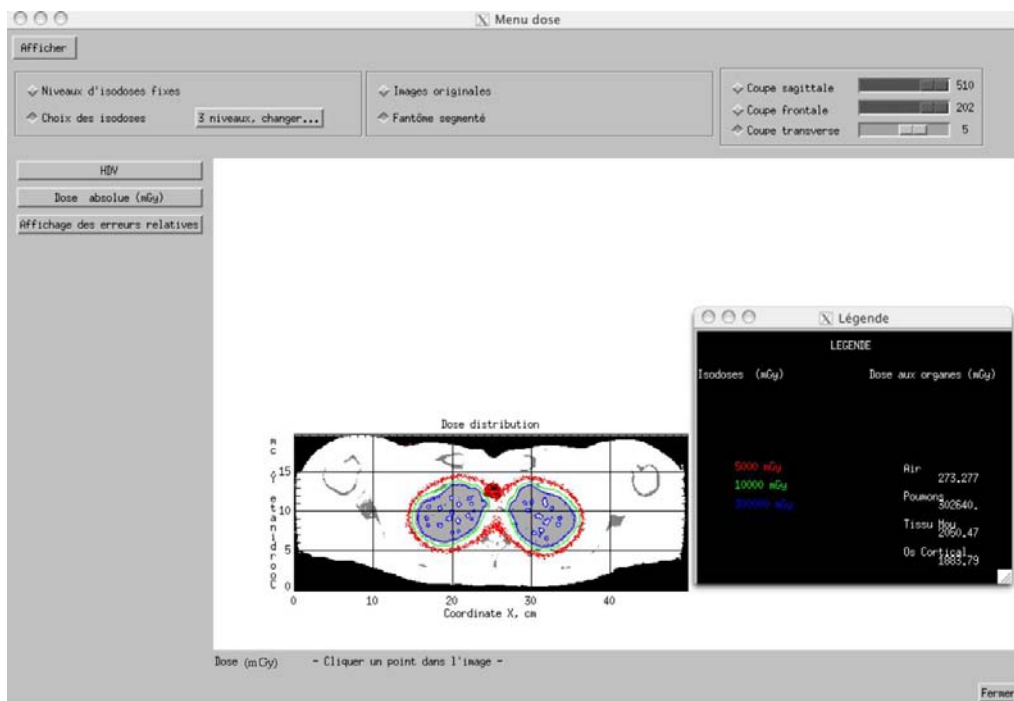


FIG. 3.23 – Fenêtre d'affichage de la distribution spatiale de dose sous forme d'isodoses superposées aux images anatomiques CT segmentées.

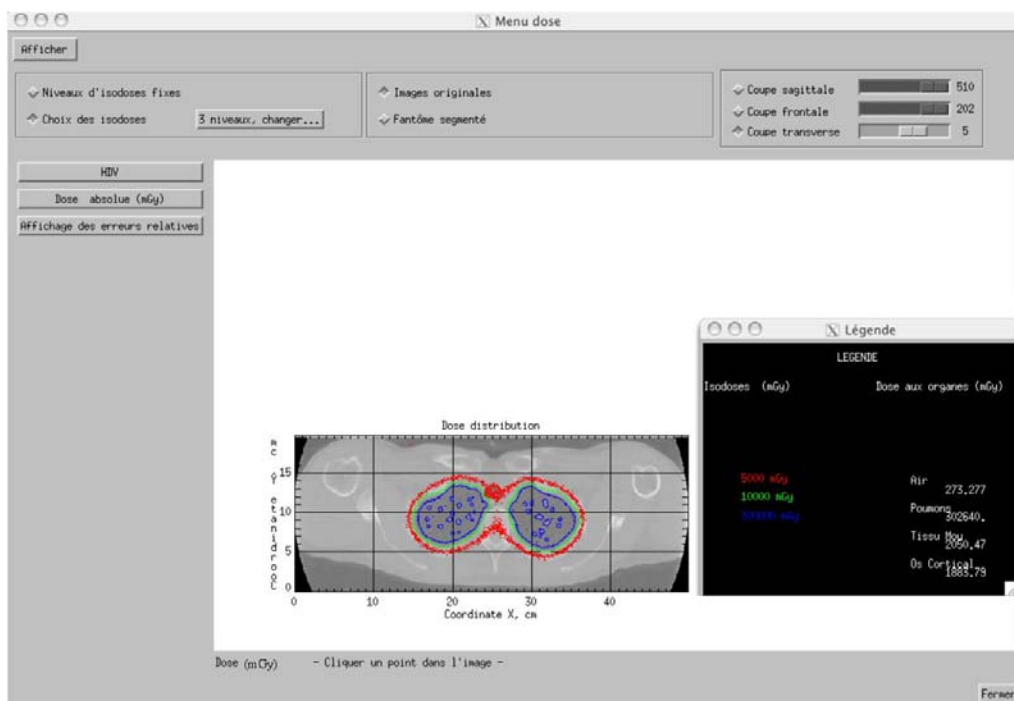


FIG. 3.24 – Fenêtre d'affichage de la distribution spatiale de dose sous forme d'isodoses superposées aux images anatomiques CT initiales.

3.7.3 Distribution spatiale de facteur S

Les résultats sont obtenus à partir de n fichiers d'entrée correspondant chacun à un organe source. Les n fichiers de sortie sont lus automatiquement de la même façon que pour le calcul direct de la distribution spatiale de dose (y compris pour la correction des masses erronées attribuées aux voxels par MCNPX). Lors du premier affichage, les valeurs d'activités cumulées dans les organes sources sont toutes supposées égales à 1 MBq.s. Ainsi, pour chaque fichier, la distribution spatiale des facteur S est calculée suivant l'équation :

$$S(mGy.MBq^{-1}.s^{-1}) = D(MeV.g^{-1}.particule^{-1}) * N * 1,6.10^{-1} \quad (3.8)$$

où N est le nombre de particules émises par désintégration.

Les distributions spatiales des facteurs S sont alors fusionnées et affichées sous forme d'iso débits de dose (en mGy.MBq⁻¹.s⁻¹) superposés aux images anatomiques CT segmentées ou initiales. L'utilisateur peut alors affecter des valeurs d'activités cumulées dans les différents organes sources. La distribution spatiale de dose (mGy) correspondante est alors calculée à partir des distributions spatiales des facteurs S et des valeurs d'activités cumulées. Ainsi, l'utilisateur peut faire varier la distribution de l'activité cumulée et obtenir la dose absorbée dans chaque voxel sans réaliser de nouveaux calculs Monte-Carlo.

3.8 Conclusion

La première version de l'interface OEDIPE n'était pas adaptée aux contraintes de la dosimétrie interne en radioprotection et en radiothérapie vectorisée. Les développements décrits dans ce chapitre ont constitué une partie importante de mon travail de thèse. Le développement d'une interface graphique telle que OEDIPE est en effet primordial pour la réalisation de dosimétries personnalisées dans les cas de contamination interne et de traitement par radiothérapie vectorisée. La nouvelle version du logiciel OEDIPE permet de réaliser des simulations Monte-Carlo complexes avec le code MCNPX de façon transparente pour l'utilisateur. Cet outil s'apparente aux consoles de dosimétries existantes en radiothérapie externe. Il possède notamment les outils graphiques nécessaires aux médecins médicaux et aux médecins pour analyser les résultats dosimétriques.

Bibliographie

- [1] Borissov N, Franck D, de Carlan L and Laval L. A new Graphical User Interface for fast construction of computation phantoms and MCNP calculations : application to calibration of in vivo measurement system. *Health Phys.* 83(2), 272-79, 2002
- [2] Briesmeister JF. *MCNPTM* - A general Monte Carlo N-particle transport code, version 4C. *Report LA-13709-M. Los Alamos, NM : Los Alamos National Laboratory*, 2000
- [3] De Carlan L, Aubineau-Lanière I, Lemosquet A, Borissov N, Jourdain JR, Jeanbourquin D, Le Guenand B and Franck D. Application of new imaging and calculation techniques to activity and dose assessment in the case of a ¹⁰⁶Ru contaminated wound. *Radiat. Prot. Dosim.*, 105(1-4), 219-23, 2003
- [4] ICRP Publication 38. Radionuclide Transformations : Energy and Intensity of Emissions *Annals of the ICRP 11-13. Oxford : Pergamon Press* 1983
- [5] Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, Howell RW, Erdi AK, Aydogan B, Costes S and Watson EE. MIRD Pamphlet N° 17 : The Dosimetry of Nonuniform Activity Distributions - Radionuclide S Values at the voxel level. *J. Nucl. Med.*, 40 :11s-36s, 1999
- [6] Humm JL. Dosimetric aspects of radiolabeled antibodies for tumour therapy. *J. Nucl. Med.*, 27 :1490-97, 1986
- [7] Humm JL and Cobb LM. Nonuniformity of tumour dose in radioimmunotherapy. *J. Nucl. Med.*, 31 :75-83, 1990
- [8] Howell RW, Rao DV and Sastry KSR. Macroscopic dosimetry for radioimmunotherapy : nonuniform activity distributions in solid tumours . *Med. Phys.*, 16 :66-74, 1989

Chapitre 4

Validation d'OEDIPE et évaluation de l'apport de la dosimétrie personnalisée

4.1 Introduction

L'utilisation dans un contexte clinique d'un logiciel dosimétrique tel qu'OEDIPE nécessite une étape préalable de validation. Cette validation peut être réalisée par comparaison avec des mesures expérimentales et avec d'autres méthodes dosimétriques.

Une étude de validation par la mesure a été réalisée. Pour cela, un dispositif expérimental comportant des fils dosimétriques thermoluminescents [1, 2, 3] a été mis en place.

La validation par comparaison avec d'autres méthodes est délicate car le calcul dosimétrique, et donc la détermination des facteurs S (voir section 1.2.), est influencé par différents aspects (voir section 1.4.) :

- Le code de calcul : différentes manières de traiter les interactions, différentes données ou bases de sections efficaces, etc.
- La méthode de calcul : Monte-Carlo vs. Points Kernels
- La définition de la géométrie : voxelisée vs. mathématique
- La représentativité de la géométrie : morphologie spécifique au patient vs. modèle morphologique standard.

L'outil dosimétrique utilisé comme référence pour la validation d'OEDIPE doit donc être basé sur la méthodologie adoptée par le logiciel OEDIPE. C'est le cas de la méthode SCMS développée par Yoriyaz [4, 5]. En effet, ces deux outils sont basés sur les codes Monte-Carlo MCNP4B [6] et MCNPX2.5e [7] qui sont très proches et traitent notamment le transport des particules dans la matière de manière identique. Comme OEDIPE, SCMS est un outil dosimétrique personnalisé et considère des géométries voxelisées spécifiques créées à partir d'images anatomiques. De plus, le logiciel SCMS a préalablement été validé [4]. Ainsi, la comparaison directe des résultats obtenus par OEDIPE et par SCMS pour une configuration identique constitue une validation du logiciel OEDIPE.

La méthode dosimétrique usuelle, développée dans un contexte de diagnostic, consiste à utiliser des facteurs S tabulés, calculés pour des modèles mathématiques standards [8, 9]. Le logiciel MIRDOSE3, [10] développé par Stabin est basé sur cette approche standard. Il est le plus utilisé actuellement en radiothérapie vectorisée et constitue, de ce fait, l'outil de référence. Ce logiciel utilise des facteurs S calculés à l'échelle de l'organe pour un modèle mathématique standard à partir d'une méthode hybride (Point Kernel et Monte-Carlo). Une comparaison directe des facteurs S utilisés dans MIRDOSE3 avec ceux calculés par OEDIPE, à l'échelle du voxel, pour une géométrie voxelisée spécifique, à partir du code Monte-Carlo MCNPX, n'aurait que peu de signification sans analyse préalable. Dans ce but, les sources de variation du calcul dosimétrique ont été évaluées une à une [11].

- Afin d'évaluer l'impact des spécificités des codes de calcul, le code MCNPX a été comparé successivement aux codes Monte-Carlo EGS4 [12] et GSF. La comparaison avec le code EGS4 a été réalisée dans le contexte clinique du traitement du cancer médullaire de la thyroïde [13]. La comparaison avec le code GSF a été réalisée à partir des données publiées par Petoussi-Henß [14].
- L'effet de la méthode de calcul a été évalué en comparant les facteurs S utilisés par le logiciel MIRDOSE3 [10] pour le modèle mathématique adulte [15] avec des facteurs S calculés directement à l'aide du code Monte-Carlo MCNPX pour le même modèle mathématique. Les facteurs S utilisés par le logiciel MIRDOSE3 et déterminés à

partir de Point Kernels calculés dans un milieu homogène infini (eau) sont corrigés pour prendre en compte indirectement la densité réelle des tissus. Une seconde étude a été réalisée pour évaluer l'impact de l'utilisation de la méthode Point Kernel sans facteurs correctifs.

- Enfin, des résultats obtenus avec MCNPX pour une même géométrie [15] définie différemment (définition mathématique des organes vs. voxélisée) ont été comparés. Cette comparaison permet d'évaluer l'effet de la discrétisation et de la taille des voxels sur le calcul dosimétrique.

Chacune des sources de variation du calcul dosimétrique ayant été évaluée indépendamment, nous avons comparé les résultats obtenus avec, d'une part, le logiciel OEDIPE considérant des patients de différente morphologie et, d'autre part, le logiciel MIRDOSE3 [10] considérant le modèle mathématique adulte [15]. Cette comparaison permet d'évaluer l'impact de la prise en compte de la morphologie de chaque patient sur le calcul dosimétrique.

4.2 Validation par comparaison avec la mesure

La réalisation d'une comparaison entre les résultats de calculs dosimétriques réalisés par OEDIPE et de mesures nécessite l'utilisation d'un outil de mesure adapté à une exposition interne. Cet outil doit notamment pouvoir être placé dans un milieu radioactif aqueux. De plus, sa réponse doit correspondre à la gamme de dose rencontrée en radiothérapie vectorisée. Les fils dosimétriques thermoluminescents possèdent ces caractéristiques.

4.2.1 Les fils dosimétriques thermoluminescents

Les fils dosimétriques thermoluminescents ont été développés par Martin [1] puis par Jarnet [2, 3]. Ces travaux ont été réalisés par l'unité 601 de l'INSERM de Nantes et l'université d'Angers dans le cadre d'une collaboration. Ce dosimètre se présente sous la forme d'un fil d'environ 0,5 mm de diamètre. Le coeur, composé de fluorure de lithium (LiF) à 70% et de polypropylène, tegomer et lankrostat à 30%, est entouré d'une gaine en polypropylène d'environ 50 μm d'épaisseur (Figure 4.1). La présence de cette gaine, obtenue par co-extrusion, permet d'éviter la fuite du LiF en milieu aqueux. Les fils thermoluminescents sont donc utilisables dans l'eau. Ils sont également biocompatibles ce qui permet de les implanter dans des organes pour réaliser des mesures dosimétriques *in-vivo*. Cette caractéristique importante permet l'utilisation de ce dosimètre en radiothérapie vectorisée. De plus, la réponse du dosimètre couvre un éventail de dose suffisant pour une utilisation en radioprotection et en radiothérapie vectorisée. Par ailleurs, la forme du dosimètre est adaptée à notre étude puisqu'après l'irradiation, il peut être découpé en portions, ce qui permet d'obtenir une distribution spatiale de dose le long du fil. La validation peut ainsi être réalisée à deux niveaux :

- Comparaison des doses moyennes mesurées et calculées pour chaque fil ;
- Comparaison des distributions spatiales de dose (portions et voxels) le long des fils.

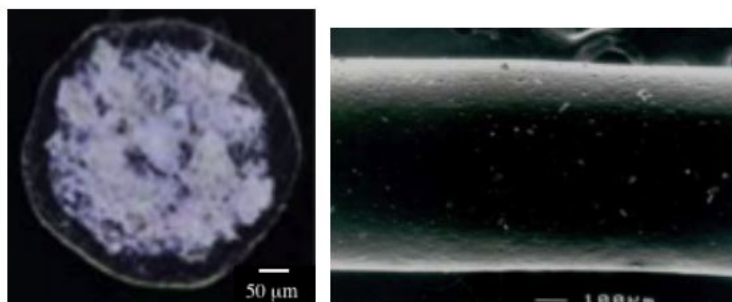


FIG. 4.1 – Coupe axiale et représentation volumique d'un fil dosimétrique thermoluminescent.

4.2.2 Dispositif expérimental

Le fantôme physique Liqui-PhilTM développé par le laboratoire américain "The Phantom Laboratory" est un fantôme abdominal anthropomorphique en cellulose acétate butyrate (Figure 4.2). Il est composé d'un tronc et de six organes remplissables : foie, reins droit et gauche, rate, estomac et pancréas. De plus, des sphères de différentes tailles peuvent être placées dans les organes pour représenter des tumeurs.



FIG. 4.2 – Fantôme physique abdominal Liqui-PhilTM (<http://www.phantomlab.com/liqui-phil.html>).

Le dispositif expérimental mis en place pour la validation du logiciel OEDIPE était composé d'une sphère de 26 cm³ placée dans le foie du fantôme Liqui-PhilTM. Trois fils dosimétriques ont été placés de part et d'autre de la sphère (Figure 4.3). Les extrémités des fils ont été fixées à la paroi interne du foie à l'aide de billes de plomb et de sparadrap. Le foie et la sphère ont été remplis d'iode 131 avec des activités respectives de 78,5 MBq et 256 MBq. Le dispositif expérimental a été stocké durant 8 jours, 2 heures et 45 minutes (693900 sec.), puis les fils ont été récupérés. Les activités cumulées résultantes de cette durée d'exposition sont de 3,93 10⁷ et 1,33 10⁸ MBq.s dans le foie et la sphère respectivement, suivant l'équation :

$$\tilde{A} = A_0 \cdot \frac{-T}{\ln 2} \cdot (e^{\frac{-\ln 2}{T} s} - 1) \quad (4.1)$$

où T est la période de l'iode 131 (694800 sec.), s est la durée d'exposition (693900 sec.) et A₀ est l'activité au début de l'exposition.

L'activité cumulée dans la sphère est environ trois fois plus importante que dans le foie afin d'introduire un gradient de dose le long des fils.

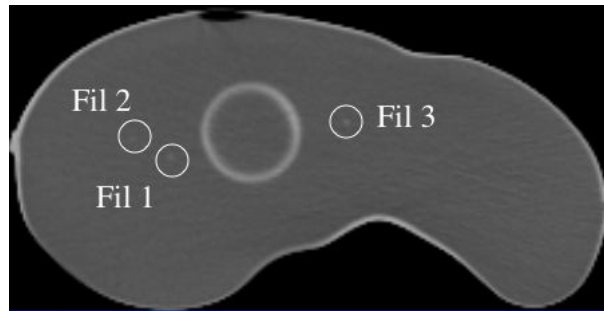


FIG. 4.3 – Coupe scanner tomodynamométrique du dispositif expérimental composé du foie du fantôme physique Liqui-PhilTM dans lequel une sphère et 3 fils dosimétriques thermoluminescents ont été placés.

4.2.3 Principe de lecture des fils

Les fils dosimétriques thermoluminescents sont lus par chauffage. Le cycle de chauffe entraîne l'émission d'un pic thermoluminescent qui est mesuré à l'aide d'un lecteur LTM (Fimel, France) (Figure 4.4). La lecture est donnée en unité de thermoluminescence (TL). Les fils étant découpés en portions avant la lecture, l'intensité du pic dépend de la précision de la découpe. Chaque portion est donc préalablement pesée afin de normaliser la lecture par la masse (TL/mg). Les portions de fils sont détruites lors de la lecture.

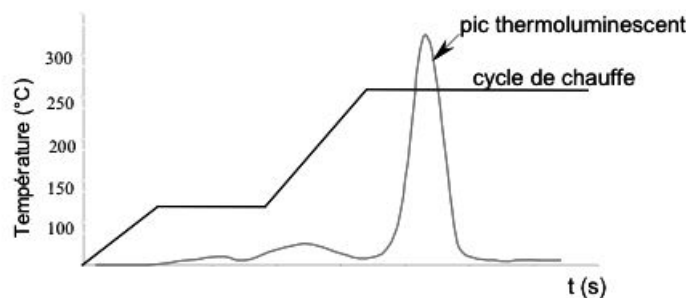


FIG. 4.4 – Principe de lecture par cycle de chauffe des fils dosimétriques thermoluminescents.

4.2.3.1 Etalonnage par irradiation externe

Une étape d'étalonnage est nécessaire pour relier la lecture à la valeur de dose absorbée dans chaque portion. Pour cela, une partie du lot de fil utilisé dans notre dispositif expérimental a été irradiée par un faisceau de photons de 25 MV (accélérateur saturne 43) avec un temps d'irradiation variable afin d'obtenir des doses de 2, 5, 10 et 20 Gy. Des lectures ont également été réalisées sur des fils non irradiés. Pour chaque valeur de doses, plusieurs portions de fils ont été lues. Les irradiations ont été réalisées dans un fantôme de plexiglas, dans des conditions d'équilibre électronique, dans un champ de 20x20 cm². Initialement, l'étalonnage des fils était réalisé à l'aide d'une bombe à cobalt 60. Cette machine n'étant plus disponible, un accélérateur linéaire a été utilisé. Des études préalables ont montré que le signal thermoluminescent du LiF est indépendant de l'énergie des photons dans la gamme des hautes énergies [3].

La courbe obtenue (Figure 4.5) montre tout d'abord que la réponse du fil est linéaire en fonction de la dose reçue. De plus, la faible dispersion des valeurs lues pour chaque valeur

de dose montre que le lot de fils présente une réponse homogène sur toute sa longueur. Les résultats obtenus permettent d'extraire les coefficients a ($3,39 \cdot 10^{-7}$) et b ($-0,55$) de l'équation linéaire reliant la lecture à la valeur de dose absorbée.

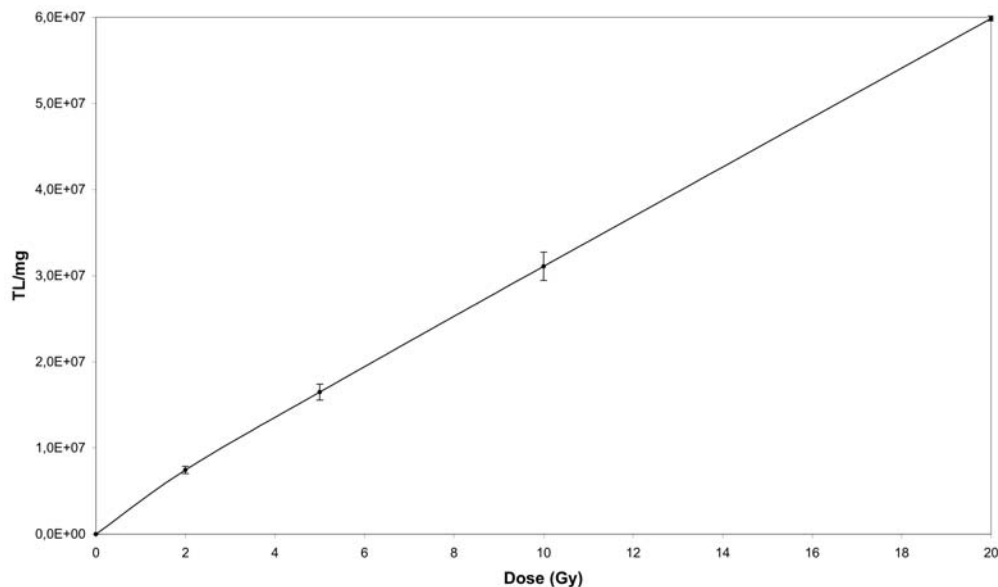


FIG. 4.5 – Courbe d'étalonnage du lot de fils dosimétriques thermoluminescents utilisée pour la validation du logiciel OEDIPE.

4.2.3.2 Facteur correctif pour une irradiation interne d'iode 131

L'étalonnage est réalisé pour une irradiation externe de photons de hautes énergies. Dans le cas d'une irradiation interne d'iode 131, les conditions d'irradiation, l'énergie et le type des particules conduisant à une dose absorbée sont différents. Il est nécessaire d'appliquer un facteur correctif d'étalonnage. Ce facteur a été évalué en comparant une mesure expérimentale réalisée par D. Jarnet au cours de sa thèse [3] avec une simulation Monte-Carlo. Le code MCNPX a permis de simuler l'irradiation d'un fil dosimétrique thermoluminescent dans un milieu actif d'iode 131 (Figure 4.6). Le fil a été modélisé par un cylindre de 1,51 cm de long composé :

- d'une partie interne (blanche) de 0,04 cm de diamètre découpée en 3 cylindres (1, 2, 3) de 0,5 cm de long constitués de 70% de LiF et de 30% de polypropylène ;
- d'une partie externe (grise), enveloppant la partie interne et représentant la gaine de protection en polypropylène de 50 μm d'épaisseur (4).

Le milieu actif (5), défini comme un volume d'eau dans lequel l'iode 131 est distribué de façon homogène, est un parallélépipède de $0,52 \times 0,52 \times 2 \text{ cm}^3$. Toutes les émissions de l'iode 131 (β , électrons, γ et X) ont été considérées et $5 \cdot 10^6$ particules ont été émises.

Le résultat de la simulation permet d'obtenir la valeur de dose par particule suivie, et donc tenant compte du schéma de désintégration, pour le volume considéré ($\text{Gy} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) avec une incertitude statistique $< 2\%$. La valeur obtenue est $1,12 \cdot 10^{-11} \text{ Gy} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ dans le coeur du dosimètre (composé des 3 cylindres).

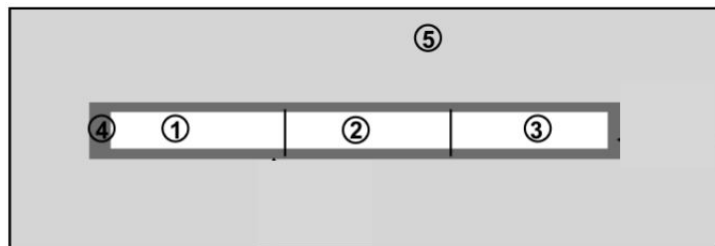


FIG. 4.6 – Schéma de la modélisation d'un fil dosimétrique composé d'un coeur séparé en trois parties (1, 2, 3), d'une gaine (4) et plongé dans un milieu actif (5).

Une mesure expérimentale a été réalisée par Jarnet [3] pour une configuration similaire. Pour cela, un fil dosimétrique a été placé dans 700 ml de gel d'agarose mélangé à de l'iode 131. A partir d'un étalonnage par un faisceau externe (^{60}Co), une valeur expérimentale de $1,41 \cdot 10^{-11} (\pm 1,36 \cdot 10^{-12}) \text{ Gy.cm}^3.\text{Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$ a été obtenue.

La comparaison de ces deux valeurs montre qu'un étalonnage par un faisceau externe de photons de hautes énergies entraîne une surestimation de la mesure de la dose absorbée de 20,5 %. Les valeurs obtenues par étalonnage externe doivent être pondérées d'un facteur égal à 0,795 dans le cas d'une irradiation interne d'iode 131.

4.2.3.3 Conclusion

L'équation 4.2 permet d'obtenir la dose absorbée dans un fil dosimétrique placé dans une solution d'iode 131 à partir de la lecture du fil considérant un étalonnage avec faisceau de photons de hautes énergies.

$$D(\text{Gy}) = [a * \text{Lecture}(TL/mg) + b] * 0,795 \quad (4.2)$$

Pour le lot de fils que nous avons utilisé, nous avons déterminé les valeurs de a et b :

$$a = 3,3910^{-7}$$

$$b = -0,55$$

4.2.4 Calculs

Le dispositif expérimental décrit précédemment (cf. section 4.2.2) a été imagé par tomodensitométrie (CT). A partir de ces images, une géométrie voxélisée spécifique du dispositif expérimental a été créée avec le logiciel OEDIPE (Figures 4.7 et 4.8). La géométrie correspond à une matrice de $220 \times 112 \times 42$ voxels de $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$. Les fils étant visibles sur les images CT, leur position sur chaque coupe était connue. De plus, le dispositif expérimental a été stocké dans une caisse en plomb durant la période d'irradiation. Cette caisse a été modélisée sous la forme d'un parallélépipède de $22 \times 11,2 \times 21 \text{ cm}$ de côté et de 2 mm d'épaisseur. Les matériaux considérés dans la géométrie sont l'air ($0,0012 \text{ g.cm}^{-3}$), l'eau (1 g.cm^{-3}), le cellulose acétate butyrate ($1,2 \text{ g.cm}^{-3}$) et le plomb ($11,34 \text{ g.cm}^{-3}$). La composition et la densité du cellulose acétate butyrate (H : 0,067125, C : 0,545403 et O : 0,387472) sont extraites de la base de données du NIST (National Institute of Standards and Technology) accessible par internet (<http://physics.nist.gov/>).

Le dépôt de dose (MeV/particule) a été calculé dans chacun des voxels composant les trois fils avec une incertitude statistique $< 10\%$. Pour cela, 15 simulations de 10 millions de particules ont été réalisées en parallèle, considérant pour chacune toutes les émissions de l'iode 131 d'après les données de la CIPR 38 [16] (environ 10 heures de calculs par simulation avec un power Mac G5 2x2GHz). Les valeurs de doses (Gy) correspondantes ont été calculées à partir des dépôts d'énergie, de la masse de chaque voxel et des activités cumulées des régions sources.

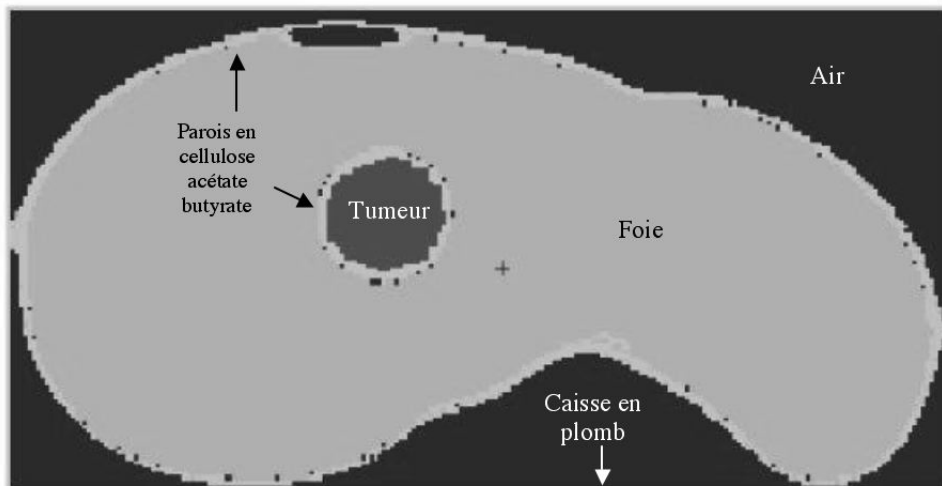


FIG. 4.7 – Visualisation 2D par le plotter du code MCNPX d'une coupe transversale de la géométrie créée par OEDIPE à partir des images scanner tomodensitométriques du dispositif expérimental.

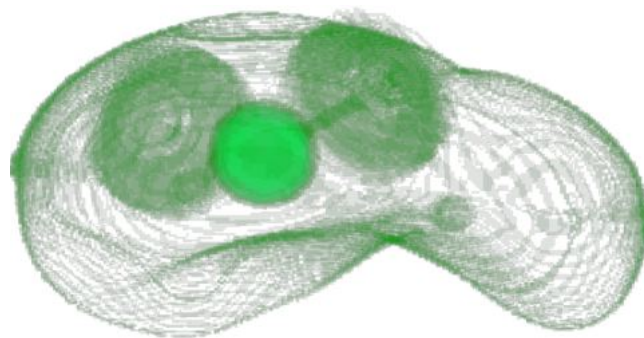


FIG. 4.8 – Représentation volumique de la géométrie créée par OEDIPE à partir des images scanner tomodensitométriques du dispositif expérimental (le foie du fantôme Liqui-PhilTM est pourvu de deux bouchons, visibles sur la géométrie, permettant de le remplir et de le vider).

4.2.5 Résultats

Les doses absorbées moyennes mesurées et calculées dans chaque fil sont proches et présentent des rapports de 1,1 ; 0,99 et 0,93 pour les trois fils (Table 4.1).

La comparaison des doses absorbées dans les voxels et les portions de fil présente cependant des écarts importants (Figures 4.9, 4.10 et 4.11).

TAB. 4.1 – Doses absorbées moyennes (Gy) mesurées et calculées dans les trois fil.

	Dose mesurée (Gy)	Dose calculée (Gy)	Rapport
Fil 1	2,22	2,02	1,1
Fil 2	2,70	2,74	0,99
Fil 3	2,47	2,66	0,93

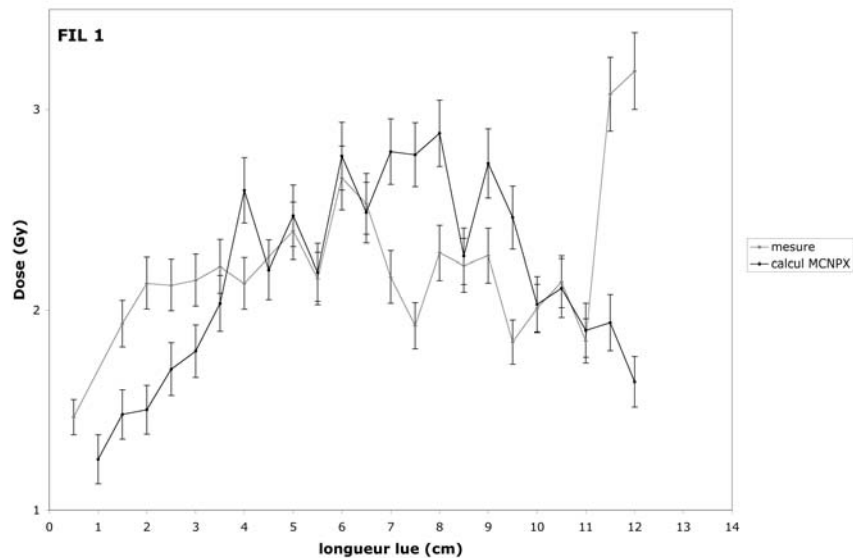


FIG. 4.9 – Doses absorbées (Gy) calculées à l'échelle du voxel et mesurées dans les portions de fil 1 correspondantes.

La distribution spatiale des doses dans les trois fils correspond au gradient de dose introduit par la sphère. On constate un décalage, notamment pour le fil 2 entre les doses mesurées et calculées. Le manque de précision dans la découpe des fils en portion de 5 mm est une explication probable de ces écarts. De plus, la résolution spatiale du calcul est insuffisante. En effet, le fil est un cylindre hétérogène de 0,5 mm de diamètre. Il est modélisé par des voxels homogènes de section carré de 1 mm de côté. La résolution spatiale des images est limitée par la technique d'imagerie et par les temps de calcul requis par le code MCNPX.

4.2.6 Conclusion

Les doses moyennes calculées avec OEDIPE dans les fils dosimétriques sont proches des valeurs mesurées par ces fils. Ces résultats constituent une validation expérimentale du logiciel OEDIPE.

La comparaison à l'échelle du voxel n'est pas satisfaisante. Cependant, le diamètre du dosimètre est trop faible par comparaison avec la résolution spatiale de la méthode d'imagerie à la base du calcul dosimétrique d'OEDIPE.

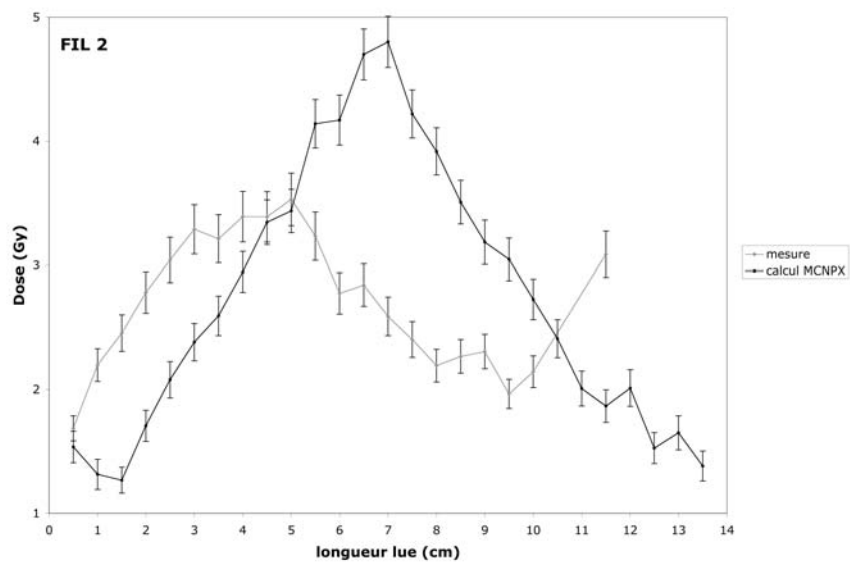


FIG. 4.10 – Doses absorbées (Gy) calculées à l'échelle du voxel et mesurées dans les portions de fil 2 correspondantes.

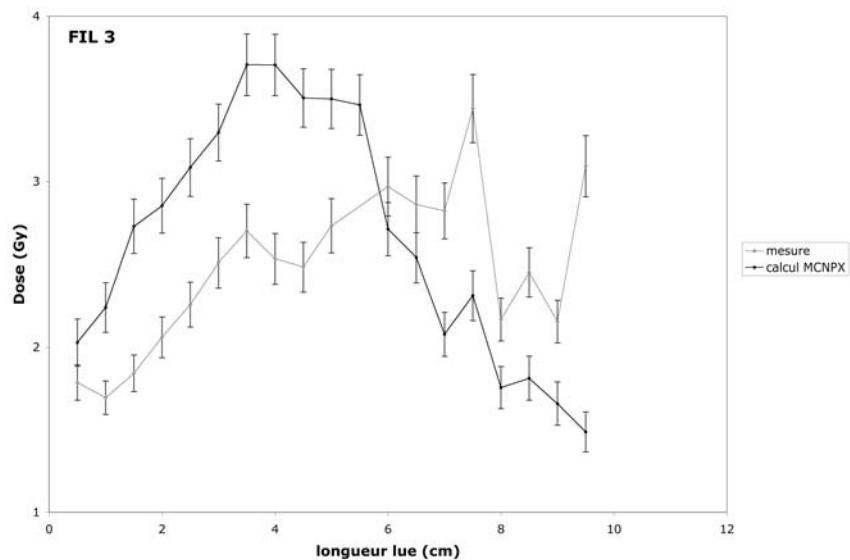


FIG. 4.11 – Doses absorbées (Gy) calculées à l'échelle du voxel et mesurées dans les portions du fil 3 correspondantes.

4.3 Validation par comparaison avec une méthode dosimétrique similaire

4.3.1 Données de l'étude

Yoriyaz [4, 5] a développé un outil dosimétrique, baptisé SCMS, basé sur le même principe que OEDIPE. SCMS est une interface graphique qui crée des géométries voxélisées spécifiques à partir des images anatomiques des patients et les associe au code Monte-Carlo MCNP4B [6]. A l'aide de cet outil, Yoriyaz a calculé et publié [4] des Fractions Absorbées Massiques, Φ (FAMs) (cf. section 1.2.2), et des facteurs S (cf. section 1.2.6), pour le modèle voxélisé de Zubal [17]. Ce modèle de référence tête-torse est une matrice de 128 x 128 x 246 voxels de 4 mm de côté (Figure 4.12).



FIG. 4.12 – Modèle voxélisé de Zubal [17].

Yoriyaz a considéré l'os et les poumons avec des densités respectives de 1,4 et 0,296 g.cm^{-3} . La densité du tissu mou (1,04 g.cm^{-3}) a été considérée pour le reste du modèle.

Yoriyaz a calculé les FAMs (kg^{-1}), suivant l'équation 1.4 de la section 1.2.2., pour 7 énergies de photons (10, 50, 100 et 500 keV et 1, 2 et 4 MeV) considérant 6 organes sources et 6 organes cibles du modèle de Zubal : le foie, les reins, les poumons, le pancréas, la rate et les glandes surrénales.

Les facteurs S, tels que définis par l'équation 1.1 de la section 1.2.6., correspondent à la dose absorbée dans l'organe cible, par désintégration dans l'organe source. Pour ses calculs, Yoriyaz a considéré des électrons monoénergétiques de 0,935 MeV, ce qui correspond à l'énergie moyenne des émissions β de l'yttrium 90. Les facteurs S sont alors obtenus à partir des dépôts d'énergie E calculés par les codes MCNP4B et MCNPX2.5e en $\text{MeV.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$. Les valeurs sont converties en $\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$ suivant l'équation :

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \left(\frac{E}{m_k}\right) * 1,6.10^{-4} \quad (4.3)$$

où m_k est la masse en kg de l'organe cible r_k .

Yoriyaz a calculé les facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) dans 3 organes sources et 3 organes cibles du modèle de Zubal : le foie, les reins et les poumons.

Nous avons réalisé les calculs équivalents pour la même géométrie, avec le code MCNPX, par l'intermédiaire de l'interface OEDIPE. Les codes MCNP4B et MCNPX2.5e sont très proches et traitent le transport des photons et des électrons de manière identique. Les 2 codes utilisent également les mêmes valeurs de sections efficaces et la même énergie de coupure (1 keV). La comparaison des résultats obtenus constitue donc une validation de l'interface OEDIPE (Table 4.2).

TAB. 4.2 – Paramètres de l'étude comparative entre les données publiées par Yoriyaz et celles calculées par l'interface OEDIPE.

	SCMS (Yoriyaz)	OEDIPE
Géométrie	Zubal	Zubal
Définition de la géométrie	voxel	voxel
Méthode de calcul	Monte-Carlo	Monte-Carlo
Code de calcul	MCNP4B	MCNPX2.5e

Afin d'obtenir une incertitude statistique $< 5\%$, nous avons simulé 100000 à 10 millions de photons et 1 à 5 millions d'électrons. Les temps de calcul (CPU) correspondants se situent entre 30 min et 4 jours pour les photons et entre 2 et 10 heures pour les électrons, avec un Power Mac G5 2x2GHz (Apple). Dans sa publication, Yoriyaz ne donne pas les incertitudes statistiques associées à ses calculs.

4.3.2 Résultats

Les tables 4.3 à 4.9 présentent les FAMs (kg^{-1}) calculées avec MCNP4b et MCNPX pour des photons d'énergie comprise entre 10 keV et 4 MeV. Le rapport entre ces valeurs est globalement proche de 1 :

- [0, 94; 1, 05] pour 10 keV
- [0, 98; 1, 12] pour 50 keV
- [0, 97; 1, 11] pour 100 keV
- [0, 97; 1, 07] pour 500 keV
- [0, 94; 1, 06] pour 1 MeV
- [0, 94; 1, 04] pour 2 MeV
- [0, 96; 1, 09] pour 4 MeV.

Cependant, certaines valeurs isolées présentent des rapports plus importants (en gras) :

- Les valeurs de FAM(Foie←Reins) pour 10 keV et FAM(Rate←Surrénales) pour 2 MeV présentent respectivement un rapport de 20 et 0,1 environ.
- Les rapports calculés pour les FAMs(Cible←Poumons) à 500 keV se situent entre 0,87 et 1,22.
- Enfin, les FAMs(Pancréas←Pancréas) à 2 et 4 MeV présentent des rapports respectifs de 1,18 et 1,51.

TAB. 4.3 – Fractions Absorbées Massiques (kg^{-1}) pour des photons monoénergétiques de **10 keV**.

Sources cibles	Foie	Reins	Poumons	Pancréas	Rate	Glandes Surrénales	Méthode
Foie	4,91e-1	6,44e-2	1,19e-3	2,09e-4	0	9,87e-3	MCNP4B
	4,91e-1	3,32e-3	1,15e-3	2,14e-4	0	9,73e-3	MCNPX
Reins	3,25e-3	1,81	0	1,35e-2	6,18e-3	7,95e-2	MCNP4B
	3,32e-3	1,81	0	1,33e-2	6,19e-3	7,89e-2	MCNPX
Poumons	1,27e-3	0	7,51e-1	0	4,54e-3	0	MCNP4B
	1,30e-3	0	7,52e-1	0	4,57e-3	0	MCNPX
Pancréas	2,13e-4	1,40e-2	0	16,6	0	3,71e-1	MCNP4B
	2,13e-4	1,33e-2	0	16,6	0	3,95e-1	MCNPX
Rate	0	6,28e-3	4,06e-3	0	2,53	0	MCNP4B
	0	6,20e-3	4,07e-3	0	2,53	0	MCNPX
Glandes surrénales	9,11e-3	8,05e-2	0	3,75e-1	0	1,71	MCNP4B
	9,65e-3	8,00e-2	0	3,71e-1	0	1,71	MCNPX

TAB. 4.4 – Fractions Absorbées Massiques (kg^{-1}) pour des photons monoénergétiques de **50 keV**.

Sources cibles	Foie	Reins	Poumons	Pancréas	Rate	Glandes Surrénales	Méthode
Foie	1,42e-1	3,00e-2	1,75e-2	3,80e-2	4,47e-3	6,09e-2	MCNP4B
	1,37e-1	2,92e-2	1,61e-2	3,75e-2	4,32e-3	5,98e-2	MCNPX
Reins	3,00e-2	2,71e-1	6,19e-3	6,04e-2	5,19e-2	1,15e-1	MCNP4B
	2,87e-2	2,65e-1	5,75e-3	5,87e-2	4,99e-2	1,13e-1	MCNPX
Poumons	1,84e-2	6,50e-3	8,03e-2	1,22e-2	2,30e-2	1,37e-2	MCNP4B
	1,75e-2	6,10e-3	7,79e-2	1,19e-2	2,15e-2	1,34e-2	MCNPX
Pancréas	3,79e-2	5,86e-2	1,16e-2	1,38	4,56e-2	2,59e-1	MCNP4B
	3,77e-2	5,87e-2	1,14e-2	1,35	4,40e-2	2,53e-1	MCNPX
Rate	4,38e-3	5,18e-2	2,16e-2	4,56e-2	4,30e-1	2,99e-2	MCNP4B
	4,28e-3	4,96e-2	1,97e-2	4,41e-2	4,15e-1	2,90e-2	MCNPX
Glandes surrénales	5,97e-2	1,18e-1	1,41e-2	2,59e-1	3,02e-2	5,35	MCNP4B
	6,08e-2	1,20e-1	1,26e-2	2,49e-1	2,78e-2	5,29	MCNPX

TAB. 4.5 – Fractions Absorbées Massiques (kg^{-1}) pour des photons monoénergétiques de **100 keV**.

Sources cibles	Foie	Reins	Poumons	Pancréas	Rate	Glandes Surrénales	Méthode
Foie	9,01e-2	2,32e-2	1,42e-2	2,89e-2	5,73e-3	4,35e-2	MCNP4B
	8,67e-2	2,19e-2	1,29e-2	2,79e-2	5,28e-3	4,21e-2	MCNPX
Reins	2,31e-2	1,65e-1	6,82e-3	4,36e-2	3,65e-2	7,65e-2	MCNP4B
	2,16e-2	1,62e-1	6,16e-3	4,23e-2	3,43e-2	7,48e-2	MCNPX
Poumons	1,42e-2	6,81e-3	5,02e-2	1,14e-2	1,70e-2	1,27e-2	MCNP4B
	1,30e-2	6,22e-3	4,88e-2	1,07e-2	1,56e-2	1,19e-2	MCNPX
Pancréas	2,88e-2	4,35e-2	1,12e-2	8,20e-1	3,54e-2	1,60e-1	MCNP4B
	2,85e-2	4,30e-2	1,10e-2	8,15e-1	3,34e-2	1,57e-1	MCNPX
Rate	5,75e-3	3,62e-2	1,67e-2	3,51e-2	2,59e-1	2,47e-2	MCNP4B
	5,25e-3	3,39e-2	1,54e-2	3,28e-2	2,51e-1	2,34e-2	MCNPX
Glandes surrénales	4,31e-2	7,55e-2	1,30e-2	1,63e-1	2,33e-2	3,34	MCNP4B
	4,05e-2	7,57e-2	1,21e-2	1,59e-1	2,39e-2	3,31	MCNPX

TAB. 4.6 – Fractions Absorbées Massiques (kg^{-1}) pour des photons monoénergétiques de **500 keV**.

Sources cibles	Foie	Reins	Poumons	Pancréas	Rate	Glandes Surrénales	Méthode
Foie	8,41e-2	1,93e-2	1,40e-2	2,34e-2	5,15e-3	3,57e-2	MCNP4B
	8,30e-2	1,88e-2	1,15e-2	2,29e-2	4,93e-3	5,53e-2	MCNPX
Reins	1,95e-2	1,68e-1	6,63e-3	3,71e-2	3,10e-2	7,01e-2	MCNP4B
	1,89e-2	1,67e-1	5,81e-3	3,64e-2	3,05e-2	6,94e-2	MCNPX
Poumons	1,19e-2	6,06e-3	4,23e-2	9,27e-3	1,43e-2	1,04e-2	MCNP4B
	1,15e-2	5,88e-3	4,84e-2	9,07e-3	1,40e-2	1,02e-2	MCNPX
Pancréas	2,34e-2	3,69e-2	1,05e-2	8,97e-1	2,72e-2	1,51e-1	MCNP4B
	2,31e-2	3,65e-2	9,15e-3	8,95e-1	2,69e-2	1,49e-1	MCNPX
Rate	5,19e-3	3,11e-2	1,80e-2	2,76e-2	2,63e-1	2,06e-2	MCNP4B
	4,95e-3	3,05e-2	1,39e-2	2,67e-2	2,61e-1	2,00e-2	MCNPX
Glandes surrénales	3,64e-2	6,91e-2	1,32e-2	1,53e-1	1,95e-2	3,89	MCNP4B
	3,39e-2	7,12e-2	1,06e-2	1,51e-1	1,97e-2	3,90	MCNPX

TAB. 4.7 – Fractions Absorbées Massiques (kg^{-1}) pour des photons monoénergétiques de **1 MeV**.

Sources cibles	Foie	Reins	Poumons	Pancréas	Rate	Glandes Surrénales	Méthode
Foie	7,58e-2	1,74e-2	1,07e-2	2,10e-2	4,82e-3	3,22e-2	MCNP4B
	7,54e-2	1,73e-2	1,06e-2	2,08e-2	4,69e-3	3,19e-2	MCNPX
Reins	1,76e-2	1,51e-1	5,49e-3	3,34e-2	2,82e-2	6,34e-2	MCNP4B
	1,72e-2	1,51e-1	5,45e-3	3,31e-2	2,78e-2	6,33e-2	MCNPX
Poumons	1,07e-2	5,53e-3	4,25e-2	8,32e-3	1,29e-2	9,35e-3	MCNP4B
	1,04e-2	5,48e-3	4,28e-2	8,22e-3	1,27e-2	9,30e-3	MCNPX
Pancréas	2,10e-2	3,26e-2	8,18e-3	7,97e-1	2,41e-2	1,37e-1	MCNP4B
	2,16e-2	3,31e-2	8,64e-3	7,95e-1	2,42e-2	1,36e-1	MCNPX
Rate	4,82e-3	2,80e-2	1,28e-2	2,46e-2	2,37e-1	1,85e-2	MCNP4B
	4,79e-3	2,78e-2	1,25e-2	2,42e-2	2,36e-1	1,82e-2	MCNPX
Glandes surrénales	3,31e-2	6,22e-2	9,45e-3	1,38e-1	1,85e-2	3,20	MCNP4B
	3,13e-2	6,61e-2	9,93e-3	1,36e-1	1,74e-2	3,22	MCNPX

TAB. 4.8 – Fractions Absorbées Massiques (kg^{-1}) pour des photons monoénergétiques de **2 MeV**.

Sources cibles	Foie	Reins	Poumons	Pancréas	Rate	Glandes Surrénales	Méthode
Foie	6,19e-2	1,49e-2	9,10e-3	1,77e-2	4,36e-3	2,73e-2	MCNP4B
	6,17e-2	1,48e-2	9,00e-3	1,78e-2	4,23e-3	2,72e-2	MCNPX
Reins	1,49e-2	1,19e-1	4,82e-3	2,81e-2	2,40e-2	5,32e-2	MCNP4B
	1,47e-2	1,19e-1	4,78e-3	2,83e-2	2,37e-2	5,35e-2	MCNPX
Poumons	9,17e-3	4,84e-3	3,24e-2	7,12e-3	1,09e-2	8,05e-3	MCNP4B
	9,01e-3	4,85e-3	3,28e-2	7,15e-3	1,09e-2	8,06e-3	MCNPX
Pancréas	1,81e-2	2,83e-2	6,87e-3	7,09e-1	2,06e-2	1,14e-1	MCNP4B
	1,78e-2	2,89e-2	7,25e-3	6,00e-1	2,08e-2	1,13e-1	MCNPX
Rate	4,39e-3	2,39e-2	1,08e-2	2,08e-1	1,88e-1	1,59e-3	MCNP4B
	4,28e-3	2,37e-2	1,07e-2	2,09e-1	1,89e-1	1,57e-2	MCNPX
Glandes surrénales	2,76e-2	5,51e-2	7,33e-3	1,14e-1	1,50e-2	1,95	MCNP4B
	2,71e-2	5,28e-2	7,81e-3	1,12e-1	1,56e-2	2,00	MCNPX

TAB. 4.9 – Fractions Absorbées Massiques (kg^{-1}) pour des photons monoénergétiques de 4 MeV.

Sources cibles	Foie	Reins	Poumons	Pancréas	Rate	Glandes Surrénales	Méthode
Foie	4,64e-2	1,22e-2	7,41e-3	1,44e-2	3,70e-3	2,21e-2	MCNP4B
	4,65e-2	1,21e-2	7,40e-3	1,47e-2	3,66e-3	2,21e-2	MCNPX
Reins	1,23e-2	8,32e-2	4,06e-3	2,29e-2	1,94e-2	4,15e-2	MCNP4B
	1,22e-2	8,38e-2	4,04e-3	2,28e-2	1,92e-2	4,19e-2	MCNPX
Poumons	7,58e-3	4,12e-3	2,15e-2	5,87e-3	8,90e-3	6,66e-3	MCNP4B
	7,58e-3	4,09e-3	2,19e-2	6,02e-3	8,93e-3	6,76e-3	MCNPX
Pancréas	1,47e-2	2,24e-2	5,96e-3	5,63e-1	1,69e-2	8,51e-2	MCNP4B
	1,49e-2	2,31e-2	5,95e-3	3,74e-1	1,73e-2	8,56e-2	MCNPX
Rate	3,77e-3	1,94e-2	8,69e-3	1,70e-2	1,33e-1	1,32e-1	MCNP4B
	3,72e-3	1,92e-2	8,70e-3	1,73e-2	1,34e-1	1,29e-2	MCNPX
Glandes surrénales	2,31e-2	4,25e-2	6,97e-3	9,02e-2	1,26e-2	0,90	MCNP4B
	2,35e-2	4,13e-2	6,82e-3	8,29e-2	1,31e-1	0,93	MCNPX

Les facteurs S calculés avec MCNP4B et MCNPX pour des électrons de 0,935 MeV (Table 4.10) présentent des rapports compris entre 0,98 et 1,02 excepté pour deux valeurs très faibles, S(Poumons←Reins) et S(Reins←Poumons).

 TAB. 4.10 – Facteurs S ($mGy.MBq^{-1}.s^{-1}$) pour des électrons monoénergétiques de 0,935 MeV.

Sources cibles	Foie	Reins	Poumons	Méthode
Foie	7,35e-5	4,42e-7	1,76e-7	MCNP4B
	7,36e-5	4,52e-7	1,72e-7	MCNPX
Reins	4,65e-7	2,72e-4	3,17e-9	MCNP4B
	4,55e-7	2,71e-4	2,52e-9	MCNPX
Poumons	1,73e-7	0	1,12e-4	MCNP4B
	1,74e-7	2,52e-9	1,12e-4	MCNPX

4.3.3 Conclusion

Globalement, on obtient un bon accord entre les résultats obtenus avec MCNP4B (SCMS) et MCNPX (OEDIPE). Quelques valeurs isolées présentent des écarts plus importants. Le code MCNP4B n'étant pas optimisé pour la réduction des temps de calcul comme le code MCNPX2.5e (section 2.3.1), certaines valeurs publiées par Yoriyaz sont associées à une incertitude statistique importante (communication personnelle Yoriyaz). Ceci constitue une explication plausible pour les quelques écarts constatés.

4.4 Evaluation de l'impact de différents facteurs sur le calcul dosimétrique [11]

Différentes sources de variations peuvent avoir une influence sur le calcul dosimétrique : spécificités des codes de calcul, méthode de calcul (Monte-Carlo vs. Point Kernel) et définition de la géométrie (mathématique vs. voxélisée). La validation du logiciel OEDIPE doit prendre en compte ces sources de variations indépendamment les uns des autres afin d'évaluer leur impact.

4.4.1 Effets des spécificités des codes de calcul

La méthode de Monte-Carlo est utilisée pour définir les facteurs S standards ou spécifiques ainsi que les Points Kernels. Différents codes Monte-Carlo sont disponibles. Ces codes ont des spécificités différentes qui peuvent avoir un impact sur les résultats. Pour évaluer cet impact, nous avons comparé les résultats obtenus par les codes MCNPX2.5e [7], EGS4 [12] et GSF.

4.4.1.1 MCNPX vs. EGS4 [13]

Cette étude a été réalisée en collaboration avec l'Institut National Allemand de Radioprotection (GSF) qui a effectué les calculs avec le code EGS4 [12].

a. Données de l'étude

Les codes EGS4 et MCNPX ont été utilisés avec une configuration identique (Table 4.11). La configuration choisie s'appuie sur un cas réaliste de traitement du cancer médullaire de la thyroïde par injection d'iode 131 suivant la technique Affinity Enhancement System (AES) (section 1.1.2.4). Le modèle de Zubal [17] a été utilisé pour représenter un patient. Nous avons considéré ce modèle avec des voxels de $3,75 \times 3,75 \times 4 \text{ mm}^3$. Des densités et compositions identiques ont été considérées pour les deux études d'après les données du rapport ICRU 44 [20] considérant l'air, la moelle osseuse, la peau, le cartilage, le tissu adipeux et le sang. La définition des os correspond à un amalgame des compositions de l'ICRU 44 de l'os cortical et trabéculaire ainsi que du cartilage et de la moelle (densité $1,4 \text{ g.cm}^{-3}$). Les organes restants ont été considérés comme du tissu mou avec une densité de $1,05 \text{ g.cm}^{-3}$ et une composition résultant du mélange des compositions de différents organes selon l'ICRU 44 (cerveau, système gastro-intestinal, coeur, reins, foie, ovaires, pancréas, rate, testicules et thyroïde).

TAB. 4.11 – Paramètres de l'étude comparant les résultats obtenus par les codes MCNPX et EGS4.

Géométrie	Zubal	Zubal
Définition de la géométrie	voxel	voxel
Méthode de calcul	Monte-Carlo	Monte-Carlo
Code de calcul	EGS4	MCNPX2.5e

Quatre régions sources ont été considérées avec différentes activités cumulées correspondant à un traitement de cancer médullaire de la thyroïde par injection d'iode 131 suivant la technique AES :

- le foie : $\tilde{A} = 2,42.10^7 MBq.s$
 - les reins : $\tilde{A} = 1,19.10^7 MBq.s$
 - la thyroïde : $\tilde{A} = 1,69.10^6 MBq.s$
 - l'activité circulante (reste du corps) : $\tilde{A} = 1,22.10^7 MBq.s$
- L'activité cumulée totale est donc de $5.10^7 MBq.s$.

Le code EGS4 [12], tout comme le code MCNPX, considère toutes les interactions des photons et des électrons dans la matière et suit les particules secondaires générées. Cependant, les sections efficaces photoniques [21] diffèrent de celles de MCNPX et le transport des électrons sous forme d'histoires condensées est gouverné par l'algorithme PRESTA [22]. Les énergies de coupures sont de 2 keV pour les photons et de 5 keV pour les électrons.

Les différentes régions sources ont été considérées indépendamment. Pour chacune d'elles, la dose absorbée a été calculée dans 13 organes cibles et dans le corps entier. Les composantes photonique et électronique (spectre β uniquement) ont également été simulées indépendamment. Nous avons réalisé avec le code MCNPX des simulation associant les deux composantes. Pour le code EGS4, les doses absorbées résultant des composantes photoniques et électroniques ont été sommées. Pour chaque simulations, 5 millions de particules ont été simulées avec EGS4 et de 1 à 5 millions avec MCNPX. Seules les valeurs associées à une incertitude statistique $< 10\%$ pour les deux codes ont été comparées.

b. Résultats

Globalement, les doses absorbées calculées avec EGS4 et MCNPX sont proches. Elles présentent des rapports compris entre 0,90 et 1,10 (Tables 4.12, 4.13 et 4.14).

Quelques valeurs (en gras) présentent des rapports un peu supérieurs [0,88 ; 1,20]. Il s'agit soit de valeurs très faibles, soit de valeurs concernant des organes fins ou de petites tailles (peau, thyroïde, etc.).

TAB. 4.12 – Doses absorbées (mGy), calculées avec les codes EGS4 et MCNPX, dans 13 organes cibles et dans le corps entier du modèle de Zubal considérant la **composante photonique** de ^{131}I . Les sources sont réparties uniformément dans le foie ($2,42 \cdot 10^7$ MBq.s), les reins ($1,19 \cdot 10^7$ MBq.s), la thyroïde ($1,69 \cdot 10^6$ MBq.s) et le reste du corps ($1,22 \cdot 10^7$ MBq.s).

Organes cibles	Code	Organes Sources			
		Foie	Reins	Thyroïde	Reste du corps
Poumons	EGS4	17,70	4,32	1,71	6,23
	MCNPX	17,31	4,12	1,66	6,36
Moelle osseuse	EGS4	5,33	5,28	0,59	5,26
	MCNPX	5,35	5,26	0,59	5,30
Peau	EGS4	5,53	3,83	0,31	3,67
	MCNPX	5,73	3,99	0,26	3,73
Sang	EGS4	17,65	5,96	2,51	5,97
	MCNPX	17,45	5,94	2,42	6,00
Foie	EGS4	126,06	14,09	0,25	5,67
	MCNPX	127,43	14,22	0,23	5,77
Reins	EGS4	28,85	124,04	0,14	5,79
	MCNPX	28,96	124,80	0,12	5,91
Thyroïde	EGS4	3,39	0,98	328,25	5,40
	MCNPX	3,31	0,85	336,56	5,61
Cartilage	EGS4	0,98	0,26	7,04	3,13
	MCNPX	0,89	0,24	6,85	2,99
Graisse	EGS4	0,57	-	0,86	3,13
	MCNPX	0,59	-	0,81	3,31
Lymphes	EGS4	4,40	14,53	4,38e-2	5,86
	MCNPX	4,33	14,52	3,93e-2	5,89
Squelette	EGS4	9,29	4,78	0,98	5,21
	MCNPX	9,25	4,72	0,97	5,25
Air (intérieur)	EGS4	14,34	6,21	-	-
	MCNPX	14,51	14,52	-	-
Tissus mous	EGS4	7,07	4,64	0,78	4,62
	MCNPX	7,04	4,64	0,77	4,67
Corps entier	EGS4	10,76	5,68	0,70	4,50
	MCNPX	10,93	5,76	0,69	4,56

TAB. 4.13 – Doses absorbées (mGy), calculées avec les codes EGS4 et MCNPX, dans 13 organes cibles et dans le corps entier du modèle de Zubal considérant la **composante électronique** (β) de ^{131}I . Les sources sont réparties uniformément dans le foie ($2,42 \cdot 10^7$ MBq.s), les reins ($1,19 \cdot 10^7$ MBq.s), la thyroïde ($1,69 \cdot 10^6$ MBq.s) et le reste du corps ($1,22 \cdot 10^7$ MBq.s).

Organes cibles	Code	Organes Sources			
		Foie	Reins	Thyroïde	Reste du corps
Poumons	EGS4	-	-	-	21,78
	MCNPX	-	-	-	22,90
Moelle osseuse	EGS4	-	2,47e-3	3,19e-4	5,60
	MCNPX	-	0	0	5,88
Peau	EGS4	8,39e-2	0,15	-	5,31
	MCNPX	9,42e-2	0,17	-	5,56
Sang	EGS4	0,27	1,78e-2	0,22	5,50
	MCNPX	0,24	1,63e-2	0,23	5,75
Foie	EGS4	373,82	0,23	-	5,55
	MCNPX	386,00	0,25	-	5,84
Reins	EGS4	0,48	698,63	-	5,55
	MCNPX	0,53	720,16	-	5,85
Thyroïde	EGS4	0	-	6971,04	-
	MCNPX	0	-	7161,71	-
Cartilage	EGS4	0	0	1,28	6,70
	MCNPX	0	0	1,43	6,66
Graisse	EGS4	0	0	-	6,82
	MCNPX	0	0	-	6,57
Lymphes	EGS4	-	2,84	-	5,53
	MCNPX	-	3,19	-	5,92
Squelette	EGS4	7,17e-2	6,68e-3	9,27e-4	4,25
	MCNPX	7,78e-2	2,19e-3	0	4,45
Air (intérieur)	EGS4	-	0	-	144,33
	MCNPX	-	0	-	144,72
Tissus mous	EGS4	0,10	3,18e-2	7,40e-2	5,56
	MCNPX	0,11	3,23e-2	7,86e-2	5,82
Corps entier	EGS4	11,10	5,44	0,77	5,57
	MCNPX	11,65	5,71	0,81	5,86

TAB. 4.14 – Doses absorbées (mGy), calculées avec les codes EGS4 et MCNPX, dans 13 organes cibles et dans le corps entier du modèle de Zubal considérant les composantes **électronique et photonique** de ^{131}I . Les sources sont réparties uniformément dans le foie ($2,42 \cdot 10^7$ MBq.s), les reins ($1,19 \cdot 10^7$ MBq.s), la thyroïde ($1,69 \cdot 10^6$ MBq.s) et le reste du corps ($1,22 \cdot 10^7$ MBq.s).

Organes cibles	Code	Organes Sources			
		Foie	Reins	Thyroïde	Reste du corps
Poumons	EGS4	17,91	4,33	1,71	28,02
	MCNPX	17,72	4,08	1,66	29,26
Moelle osseuse	EGS4	5,34	5,28	0,59	10,86
	MCNPX	5,33	5,32	0,59	11,17
Peau	EGS4	5,61	3,98	0,31	8,97
	MCNPX	5,79	4,15	0,26	9,28
Sang	EGS4	17,91	5,98	2,73	11,47
	MCNPX	17,47	5,96	2,69	11,75
Foie	EGS4	499,88	14,32	0,25	11,22
	MCNPX	512,26	14,52	0,23	11,61
Reins	EGS4	29,33	822,67	0,14	11,34
	MCNPX	29,99	842,44	0,13	11,76
Thyroïde	EGS4	-	-	7299,29	-
	MCNPX	-	-	7492,80	-
Cartilage	EGS4	-	-	8,32	9,83
	MCNPX	-	-	8,03	9,65
Graisse	EGS4	-	-	0,86	9,95
	MCNPX	-	-	0,74	9,88
Lymphes	EGS4	4,40	17,37	4,38e-2	11,39
	MCNPX	4,30	17,54	3,88e-2	11,81
Squelette	EGS4	9,36	4,78	0,98	9,46
	MCNPX	9,33	4,74	0,98	9,70
Air (intérieur)	EGS4	-	-	-	148,88
	MCNPX	-	-	-	148,98
Tissus mous	EGS4	7,17	4,67	0,85	10,19
	MCNPX	7,16	4,66	0,85	10,50
Corps entier	EGS4	21,87	11,12	1,48	10,07
	MCNPX	22,55	11,45	1,50	10,41

4.4.1.2 MCNPX vs. code GSF

a. Données de l'étude

Dans une publication, Petoussi-Henß [14] présente des fractions absorbées massiques Φ (FAMs, kg^{-1}) pour des photons monoénergétiques de 0,03, 0,1 et 1 MeV, considérant 8 organes sources et cibles du modèle de Zubal (Figure 4.12) [17]. Les os et les poumons ont été considérés avec des densités respectives de 1,4 et 0,26 g.cm^{-3} . La densité du tissu mou (1,05 g.cm^{-3}) a été attribuée au reste du modèle. Ces calculs ont été réalisés avec un code Monte-Carlo développé par l'Institut National Allemand de Radioprotection (GSF). Ce code, que nous appellerons code GSF, a des spécificités très différentes du code MCNPX. Il ne génère que des photons. Ceux-ci sont suivis de manière individuelle [18] et les interactions considérées dans la matière sont l'effet photoélectrique, l'effet Compton et la production de paires. Les sections efficaces correspondant à ces interactions sont issues de la librairie ORNL [19] pour les éléments simples. Les sections efficaces pour les différents tissus humains sont calculées à partir de ces données élémentaires, en fonction de la composition et de la densité des tissus. L'énergie transférée au point d'interaction est supposée déposée localement et l'électron secondaire n'est pas suivi (approximation « kerma »). L'énergie de coupure est de 4 keV.

Nous avons réalisé des calculs équivalents avec le code MCNPX pour la même géométrie (Table 4.15). Par défaut, le code MCNPX suit les électrons secondaires et ne considère donc pas un dépôt local d'énergie au point d'interaction des photons. Nous avons modifié le mode de transport des particules du code MCNPX (mode p et phys : p j 1 j) pour appliquer la même approximation que le code GSF. L'incertitude statistique associée aux valeurs publiées par Petoussi-Henß est $< 5\%$. Nos calculs ont une incertitude $< 2\%$ (temps CPU entre 30 sec. et 1,30 heures avec un Power Mac G5 2 GHz).

TAB. 4.15 – Paramètres de l'étude comparant les résultats obtenus par les codes MCNPX et GSF.

	Petoussi-Henß	OEDIPE
Géométrie	Zubal	Zubal
Définition de la géométrie	voxel	voxel
Méthode de calcul	Monte-Carlo	Monte-Carlo
Code de calcul	Code GSF	MCNPX2.5e

b. Résultats

Les rapports entre les FAMs (kg^{-1}) calculées avec les deux codes augmentent lorsque l'énergie des photons diminue (Tables 4.16, 4.17 et 4.18) :

- de 1,08 à 1,18 pour 30 keV
- de 1,00 à 1,09 pour 100 keV
- et de 0,96 à 1,01 pour 1 MeV.

TAB. 4.16 – Comparaisons de Fractions Absorbées Massiques FAMs (kg^{-1}) calculées avec 2 codes Monte-Carlo différents (codes GSF et MCNPX) dans 8 organes sources-cibles du modèle voxélisé Zubal, considérant des photons monoénergétiques de **30 keV**.

Organes (source = cible)	GSF	MCNPX	rapport
Glandes surrénales	20	17	1,18
Cerveau	0,42	0,38	1,10
Reins	0,71	0,64	1,11
Foie	0,28	0,26	1,08
Poumons	0,22	0,20	1,10
Pancréas	4,4	3,8	1,16
Rate	1,10	1,00	1,10
Thyroïde	16	14	1,14

TAB. 4.17 – Comparaisons de Fractions Absorbées Massiques FAMs (kg^{-1}) calculées avec 2 codes Monte-Carlo différents (codes GSF et MCNPX) dans 8 organes sources-cibles du modèle voxélisé Zubal, considérant des photons monoénergétiques de **100 keV**.

Organes (source = cible)	GSF	MCNPX	rapport
Glandes surrénales	3,4	3,3	1,03
Cerveau	0,12	0,11	1,09
Reins	0,17	0,16	1,06
Foie	0,091	0,087	1,04
Poumons	0,051	0,049	1,04
Pancréas	0,84	0,81	1,04
Rate	0,26	0,25	1,04
Thyroïde	2,7	2,7	1,00

TAB. 4.18 – Comparaisons de Fractions Absorbées Massiques FAMs (kg^{-1}) calculées avec 2 codes Monte-Carlo différents (codes GSF et MCNPX) dans 8 organes sources-cibles du modèle voxélisé Zubal, considérant des photons monoénergétiques de **1 MeV**.

Organes (source = cible)	GSF	MCNPX	rapport
Glandes surrénales	3,8	3,8	1,00
Cerveau	0,11	0,11	1,00
Reins	0,16	0,16	1,00
Foie	0,077	0,077	1,00
Poumons	0,045	0,046	0,98
Pancréas	0,85	0,84	1,01
Rate	0,24	0,25	0,96
Thyroïde	3	3	1,00

Les deux codes ont des sections efficaces différentes qui peuvent expliquer ces variations. En effet, DeMarco a montré que les sections efficaces des interactions photoélectriques des codes MCNP et MCNPX diffèrent des principales sections efficaces référencées, pour les photons de faibles énergies et les milieux de numéro atomique faible, tels que les tissus humains [23]. Les résultats obtenus avec le code MCNP, dans l'eau, pour des photons de faibles énergies, jusqu'à 100 keV, diffèrent de façon importante de ceux obtenus à partir des principales sections efficaces référencées (Figure 4.13). DeMarco compare notamment

les sections efficaces du code MCNP avec celles de Roussin [19], utilisés par le code GSF. Il montre que pour des photons de 30 keV dans l'eau, les résultats présentent un écart supérieur à 10 %, en accord avec les écarts que nous avons constatés à cette énergie dans les tissus mous.

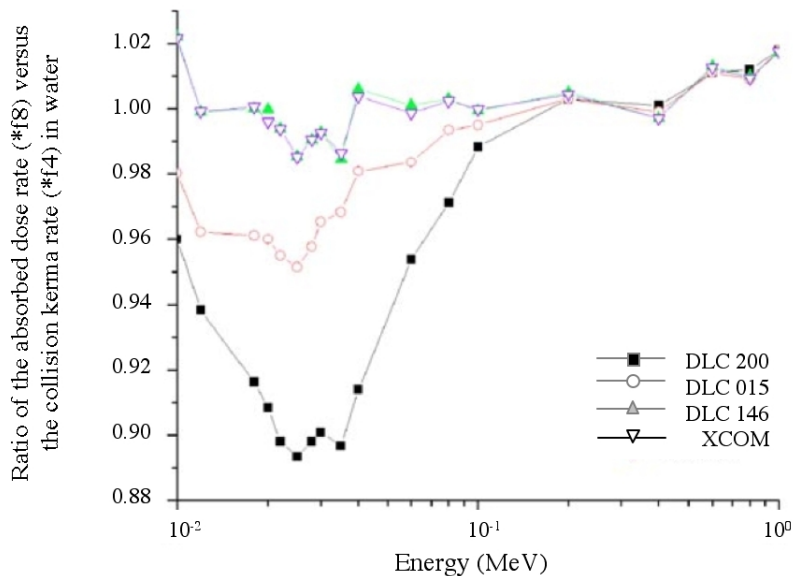


FIG. 4.13 – Evaluation de l'impact des sections efficaces photoélectriques sur le calcul dosimétrique en fonction de l'énergie des photons incidents. DLC200 est la bibliothèque utilisée par les codes MCNP et MCNPX, DLC146 est celle de Roussin [19] et DLC015 est celle de Storm et Israel [24] . Graphique issu de la publication de DeMarco [23].

Cependant, les photons de faible énergie ont un faible impact sur le calcul de la dose pour un radionucléide donné. De plus, l'écart entre les résultats obtenus avec les codes GSF et MCNPX peut être considéré comme acceptable dans le cas de photons de 100 keV et 1 MeV.

4.4.1.3 Conclusion

Les deux études comparant les résultats obtenus par les codes MCNPX et EGS4, d'une part, et MCNPX et GSF, d'autre part, montrent que les spécificités des codes de calcul (sections efficaces, énergies de coupure, etc.) influent relativement peu sur l'évaluation dosimétrique, dans les gammes d'énergies des principaux radionucléides.

4.4.2 Effet de la méthode de calcul

Le calcul dosimétrique peut être réalisé directement par méthode de Monte-Carlo ou par convolution de Points Kernels. Les Points Kernels sont calculés pour un milieu homogène infini. Leur utilisation ne permet pas de prendre en compte directement la densité et la composition des tissus dans le calcul dosimétrique. Afin d'évaluer l'impact des deux méthodes sur le calcul dosimétrique, nous avons réalisé deux études comparatives. Dans un premier temps, nous avons comparé les facteurs S calculés par MCNPX et ceux utilisés dans MIRDOSE3, calculés par une méthode hybride de Monte-Carlo et de Points Kernels, considérant un modèle mathématique identique. Nous avons également comparé

des facteurs S calculés avec MCNPX considérant, d'une part, les densités et compositions réelles d'un patient donné et, d'autre part, la densité et la composition de l'eau.

4.4.2.1 MCPNX vs. MIRDOSE3

a. Mode de calcul des valeurs utilisées par le logiciel MIRDOSE3

Le logiciel MIRDOSE3, développé par Stabin [10] utilise des facteurs S calculés pour les modèles mathématiques standards développés par le Oak Ridge National Laboratory (ORNL) [15, 26]. Ces facteurs S sont obtenus à partir d'une méthode de Monte-Carlo (code ALGAMP [27]) et d'une méthode Points Kernels (cf. section 1.4.6.1.a).

b. Données de l'étude

Les facteurs S tabulés dans MIRDOSE3 pour le modèle mathématique standard adulte ORNL (Figure 4.14) [15] et l'iode 131 ont été comparés aux facteurs S calculés directement par MCNPX pour le même modèle et le même radionucléide (Table 4.19).

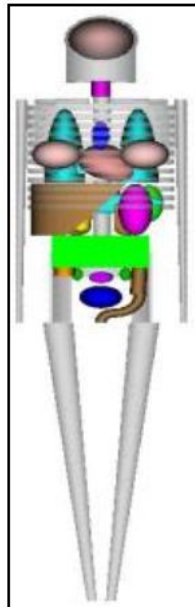


FIG. 4.14 – modèle mathématique standard adulte ORNL [15] utilisé par le logiciel MIRDOSE3 .

TAB. 4.19 – Paramètres de l'étude de l'influence des méthodes de calcul sur le calcul dosimétrique.

	MIRDOSE3	MCNPX
Géométrie	modèle adulte ORNL	modèle adulte ORNL
Définition de la géométrie	mathématique	mathématique
Méthode de calcul	Monte-Carlo et Point Kernel	Monte-Carlo
Code de calcul	ALGAMP	MCNPX2.5e

Pour réaliser ces calculs, nous avons utilisé une définition géométrique mathématique du modèle standard adulte ORNL [15] au format MCNPX. Cette géométrie a été créée

manuellement par Stéphanie Ménard et Christophe Furstoss du Service de Dosimétrie Externe (SDE) de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN). OEDIPE n'a donc pas été utilisé pour la définition de la géométrie. Nous avons considéré toutes les émissions de l'iode 131 (photons, électrons et bêta) d'après les données de la CIPR 38 [16]. Le matériel source a été distribué uniformément dans 5 organes. L'incertitude statistique maximale associée aux calculs a été fixée à 5%. Pour cela, 10 à 15 millions de particules ont été simulées (temps CPU entre 15 et 26 heures avec un Power Mac G5 2 GHz).

c. Résultats

Les facteurs S intégrés dans le logiciel MIRDOSE3 et les facteurs S calculés par MCNPX sont proches (Tables 4.20, 4.21 et 4.22). Les rapports entre les valeurs se situent entre 0,90 et 1,10 pour tous les organes considérés. Seul les facteurs S(Cerveau←Reins) ont un rapport égal à 0,62. Il s'agit cependant de valeurs très faibles.

TAB. 4.20 – Facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) utilisés par MIRDOSE3 et calculés par MCNPX dans 13 organes cibles du modèle mathématique standard adulte ORNL. L'iode 131 est uniformément distribué dans le foie et les reins.

Organes cibles	Organe source = Foie			Organe source = Reins		
	MIRDOSE3	MCNPX	rapport	MIRDOSE3	MCNPX	rapport
Surrénales	1,20e-6	1,19e-6	1,01	2,03e-6	2,05e-6	0,99
Cerveau	5,50e-9	5,70e-9	0,96	1,47e-9	2,39e-9	0,62
Seins	2,17e-7	2,15e-7	1,01	7,49e-8	7,30e-8	1,03
Intestin grêle	3,26e-7	3,32e-7	0,98	5,89e-7	6,01e-7	0,98
Estomac	4,21e-7	4,11e-7	1,02	6,93e-7	6,96e-7	0,99
Reins	8,13e-7	8,07e-7	1,01	1,17e-4	1,15e-4	1,02
Foie	2,12e-5	2,13e-5	0,99	8,13e-7	8,05e-7	1,01
Poumons	5,45e-7	5,54e-7	0,98	1,95e-7	2,07e-7	0,94
Pancréas	1,02e-6	1,01e-6	1,01	1,40e-6	1,36e-6	1,03
Peau	1,17e-7	1,14e-7	1,03	1,33e-7	1,24e-7	1,07
Rate	2,14e-7	2,17e-7	0,99	1,85e-6	1,83e-6	1,01
Thymus	1,76e-7	1,85e-7	0,95	6,79e-8	6,88e-8	0,99
Utérus	1,03e-7	1,10e-7	0,94	1,98e-7	1,98e-7	1,00

c. Conclusion

Les valeurs présentées dans MIRDOSE3 ont été obtenues à partir de simulations Monte-Carlo acceptant une incertitude statistique élevée ($< 50\%$) ou une méthode de type Point Kernel, en fonction des méthodes de calcul disponibles à l'époque. L'ensemble des valeurs calculées à l'aide de MCNPX a une erreur statistique associée inférieure à 5%. Il est à noter également que les valeurs retenues pour les émissions de l'iode 131 proviennent de sources différentes : CIPR 38 [16] pour nos calculs, Weber et al. [25] pour les valeurs présentes dans MIRDOSE3. Compte tenu des différences importantes dans les méthodes de calcul utilisées, les écarts observés sont remarquablement faibles.

TAB. 4.21 – Facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) utilisés par MIRDOSE3 et calculés par MCNPX dans 13 organes cibles du modèle mathématique standard adulte ORNL. L'iode 131 est uniformément distribué dans **la rate et le pancréas**.

Organes cibles	Organe source = Rate			Organe source = Pancréas		
	MIRDOSE3	MCNPX	rapport	MIRDOSE3	MCNPX	rapport
Surrénales	1,24e-6	1,27e-6	0,98	2,58e-6	2,88e-6	0,90
Cerveau	5,71e-9	6,00e-9	0,95	4,16e-9	4,34e-9	0,96
Seins	1,50e-7	1,46e-7	1,03	1,96e-7	1,90e-7	1,03
Intestin grêle	2,91e-7	2,91e-7	1,00	3,95e-7	3,83e-7	1,03
Estomac	2,02e-6	2,01e-6	1,01	3,42e-6	3,29e-6	1,04
Reins	1,85e-6	1,83e-6	1,01	1,40e-6	1,35e-6	1,04
Foie	2,14e-7	2,17e-7	0,99	1,02e-6	1,01e-6	1,01
Poumons	4,51e-7	4,57e-7	0,99	4,72e-7	4,77e-7	0,99
Pancréas	3,58e-6	3,55e-6	1,01	3,56e-4	3,51e-4	1,01
Peau	1,21e-7	1,13e-7	1,07	9,87e-8	9,40e-8	1,05
Rate	1,93e-4	1,91e-4	1,01	3,58e-6	3,52e-6	1,02
Thymus	1,04e-7	1,12e-7	0,93	1,74e-7	1,84e-7	0,94
Utérus	9,27e-8	9,50e-8	0,97	1,23e-7	1,24e-7	0,99

TAB. 4.22 – Facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) utilisés par MIRDOSE3 et calculés par MCNPX dans 13 organes cibles du modèle mathématique standard adulte ORNL. L'iode 131 est uniformément distribué dans **les poumons**.

Organes cibles	Organe source = Poumons		
	MIRDOSE3	MCNPX	rapport
Surrénales	6,66e-7	6,29e-7	1,06
Cerveau	3,33e-8	3,47e-8	0,96
Seins	6,68e-7	6,77e-7	0,99
Intestin grêle	5,02e-8	5,35e-8	0,94
Estomac	3,24e-7	3,24e-7	1,00
Reins	1,95e-7	2,04e-7	0,96
Foie	5,44e-7	5,52e-7	0,99
Poumons	3,35e-5	3,30e-5	1,02
Pancréas	4,72e-7	4,74e-7	0,99
Peau	1,29e-7	1,17e-7	1,10
Rate	4,51e-7	4,51e-7	1,00
Thymus	7,89e-7	7,88e-7	1,00
Utérus	2,02e-8	2,08e-8	0,97

Dans cette étude, deux paramètres entrent en jeu : la différence de méthode de calcul et de code de calcul puisque le code Monte-Carlo ALGAMP a été utilisé pour calculer une partie des facteurs S utilisés par MIRDOSE3. De plus, cette étude présente un intérêt majeur pour la validation du logiciel OEDIPE puisque le logiciel MIRDOSE3, très utilisé en radiothérapie vectorisée, est considéré comme l'outil de référence. Les résultats de cette étude montrent que pour une géométrie mathématique identique, MCNPX et MIRDOSE3 donnent des résultats proches.

4.4.2.2 Impact de la prise en compte de la densité et de la composition des tissus

Les Points Kernels sont calculés pour un milieu homogène infini, généralement de l'eau. Or le corps humain est hétérogène. L'os et les poumons constituent les organes critiques en terme de densité. Le logiciel OEDIPE, au contraire, prend en compte directement les densités et compositions des tissus dans le calcul dosimétrique. Le fait de ne pas prendre en compte les densités et compositions réelles des tissus peut influencer sur le calcul dosimétrique.

a. Données de l'étude

Une géométrie spécifique voxélisée a été créée par OEDIPE à partir des images CT d'un patient. L'air, les tissus mous, les poumons et l'os ont été segmentés automatiquement. Le foie, les reins et la rate ont été segmentés par contourage manuel. De plus, deux tumeurs sphériques de 7 g ont été rajoutées artificiellement dans le foie et le poumon gauche. La géométrie résultante est une matrice de 126 x 65 x 167 voxels de 3,9 x 3,9 x 5 mm³.

Des facteurs S (mGy.MBq⁻¹.s⁻¹) ont été calculés entre les différents organes considérant, d'une part, les compositions et densités réelles (selon l'ICRU 44 [20]) et, d'autre part, la composition et densité de l'eau (Table 4.23).

TAB. 4.23 – Paramètres de l'étude de l'influence de la prise en compte des compositions et densités tissulaires sur le calcul dosimétrique.

	Hétérogène	Homogène
Géométrie	Spécifique	Spécifique
Définition de la géométrie	(densités et compositions réelles)	(eau)
Méthode de calcul	Voxélisée	Voxélisée
Code de calcul	Monte-Carlo	Monte-Carlo
	MCNPX2.5e	MCNPX2.5e

La masse des organes varie selon la densité choisie, en particulier dans le cas des poumons (Table 4.24).

TAB. 4.24 – Masse (g) de différents organes d'un patient selon les densités affectées : réelles ou eau (1 g.cm⁻³).

Organes	densités réelles (g.cm ⁻³)	Masses réelles (g)	Masses eau (g)
Poumons	0,26	1540	5923
Rate	1,06	465	439
Reins	1,05	611	582
Foie	1,06	2408	2272
Tumeurs	1,05	7	6,7

Pour chaque simulation, toutes les émissions de l'iode 131 (β , électrons et γ) ont été considérées selon les données de la CIPR 38 [16]. 5 millions de particules ont été simulées. Les erreurs statistiques associées aux résultats sont inférieures à 8%. Les temps de calculs correspondants se situent entre 3,2 et 21 heures avec un power Mac G5 2x2GHz.

b. Résultats

Les facteurs S calculés pour des densités et compositions hétérogènes et homogènes présentent des écarts importants. Les rapports entre les valeurs se situent entre 0,70 et 2,65 (Table 4.25). Comme attendu, les facteurs S(Poumons← Poumons) présentent le rapport le plus important (2,65). Dans la plupart des cas, les facteurs S calculés en milieu homogène aqueux sont surestimés par rapport à ceux calculés en milieu hétérogène.

TAB. 4.25 – Facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) calculés avec MCNPX pour un patient considérant, d'une part, les densités et compositions réelles des organes selon l'ICRU 44 [20] et, d'autre part, la densité et composition de l'eau pour tous les organes.

Sources cibles	Poumons	Rate	Reins	Foie	Tumeur hépatique	Tumeur pulmonaire	Matériaux et Rapports
Poumons	2,14e-5	7,26e-7	1,68e-7	6,00e-7	2,28e-7	2,88e-6	Poumon
	8,08e-6	8,01e-7	1,62e-7	6,67e-7	2,27e-7	3,06e-6	Eau
	2,65	0,91	1,04	0,90	1,00	0,94	Rapport
Rate	7,29e-7	7,93e-5	1,30e-6	3,84e-7	2,30e-7	2,65e-6	Rate
	8,01e-7	9,06e-5	1,84e-6	4,76e-7	2,61e-7	3,74e-6	Eau
	0,91	0,88	0,71	0,81	0,88	0,71	Rapport
Reins	1,72e-7	1,30e-6	5,91e-5	9,07e-7	2,22e-6	3,57e-7	Reins
	1,61e-7	1,84e-6	6,66e-5	1,24e-6	3,18e-6	4,18e-7	Eau
	1,07	0,71	0,89	0,73	0,70	0,85	Rapport
Foie	5,94e-7	3,80e-7	9,06e-7	1,73e-5	5,21e-6	5,95e-7	Foie
	6,63e-7	4,71e-7	1,24e-6	2,03e-5	7,34e-6	6,78e-7	Eau
	0,90	0,81	0,73	0,85	0,71	0,88	Rapport
Tumeur hépatique	2,29e-7	2,15e-7	2,18e-6	5,06e-6	4,41e-3	2,23e-7	Tumeur
	2,32e-7	2,57e-7	3,24e-6	7,23e-6	4,79e-3	2,04e-7	Eau
	0,99	0,84	0,67	0,70	0,92	1,09	Rapport
Tumeur pulmonaire	2,96e-6	2,72e-6	3,57e-7	5,95e-7	2,20e-7	4,41e-3	Tumeur
	3,08e-6	3,83e-6	4,02e-7	6,97e-7	2,16e-7	4,79e-3	Eau
	0,96	0,71	0,89	0,85	1,02	0,92	Rapport

4.4.2.3 Conclusion

La comparaison des facteurs S obtenus par simulation Monte-Carlo pour des milieux hétérogène et homogène, considérant l'iode 131, montre que la prise en compte des différentes densités et compositions du corps humain est indispensable pour la réalisation d'un calcul dosimétrique précis. La méthode Point Kernel ne peut donc pas être utilisée directement. La comparaison des facteurs S obtenus par MCNPX et utilisés par le logiciel MIRDOSE3 montre que l'application de facteurs correctifs est efficace et permet de prendre en compte indirectement l'hétérogénéité tissulaire du corps humain.

4.4.3 Effet de la voxélisation et de la taille des voxels

L'utilisation d'une approche voxélisée pour représenter la géométrie ne correspond pas à la réalité. Les déformations engendrées par une représentation voxélisée peuvent avoir un impact sur le calcul dosimétrique.

4.4.3.1 Données de l'étude

La prise en compte de l'anatomie des patients est basée sur des images numériques CT ou IRM. Le format de ces images conduit à définir la géométrie par une approche voxel. Dans une publication, Peter [29] compare l'usage des modèles mathématiques et voxélisés pour la simulation Monte-Carlo d'imagerie SPECT. Selon Peter, la discrétisation de la géométrie entraîne des altérations structurelles, spécialement pour les structures fines ou de petites dimensions. Par exemple, il n'est pas garanti qu'une structure bornée le reste après discrétisation. D'après lui, l'effet de ces altérations est particulièrement critique lorsqu'elles touchent des régions sources. De plus, Peter constate des erreurs de prise en compte du parcours des particules arrivant de façon tangentielle aux surfaces discrétisées (Figure 4.15). Pour évaluer l'impact de l'utilisation d'une géométrie voxélisée sur le calcul des facteurs S, nous avons discrétisé le modèle mathématique ORNL adulte (Figure 4.14) [15].

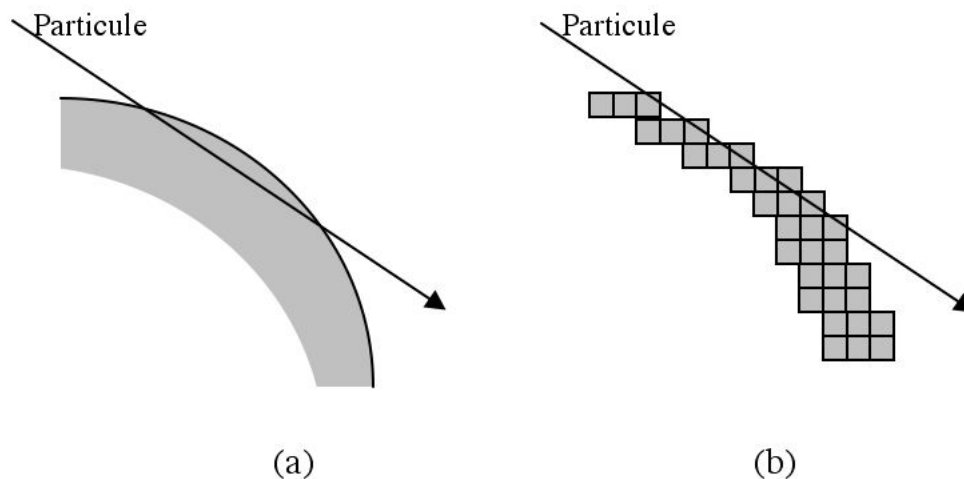


FIG. 4.15 – Illustration de la différence de prise en compte du trajet d'une particule arrivant tangentiellement sur une surface mathématique (a) et voxélisée (b).

a. Discrétisation du modèle mathématique adulte ORNL

La discrétisation a été réalisée à partir de la définition au format MCNP du modèle mathématique fournie par Stéphanie Ménard et Christophe Furstoss du Service de Dosimétrie Externe (SDE) de l'IRSN. Deux modèles voxélisés ont été créés selon la méthode La méthode est décrite en détail dans le paragraphe "2.3.1.3. (cf. page 82). Il s'agit de matrices composées de 254 x 145 x 348 voxels (Figure 4.16.a) et de 127 x 73 x 348 voxels (Figure 4.16.b).

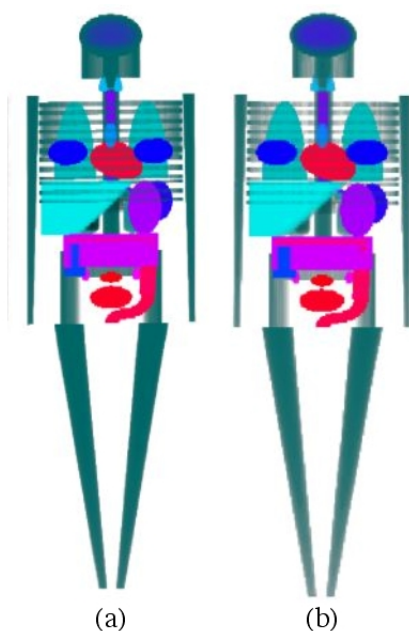


FIG. 4.16 – Représentations voxélisées du modèle mathématique adulte ORNL [15] pour deux tailles de voxels : 1,58 x 1,58 x 5 mm³ (a) et 3,16 x 3,16 x 5 mm³ (b).

b. Calculs

Nous avons calculé avec le code Monte-Carlo MCNPX des facteurs S (mGy.MBq⁻¹.s⁻¹) pour le modèle mathématique et les deux modèles voxélisés (Table 4.26).

TAB. 4.26 – Paramètres de l'étude de l'impact de la voxélisation de la géométrie et de la taille des voxels sur le calcul dosimétrique.

Géométrie	modèle adulte ORNL	modèle adulte ORNL	modèle adulte ORNL
Définition de la géométrie	mathématique	voxélisée	voxélisée
Méthode de calcul	Monte-Carlo	1,58 x 1,58 x 5 mm ³	3,16 x 3,16 x 5 mm ³
Code de calcul	MCNPX2.5e	Monte-Carlo	Monte-Carlo
		MCNPX2.5e	MCNPX2.5e

Toutes les émissions de l'iode 131 (photons, électrons et beta) ont été considérées d'après les données de la CIPR 38 [16]. Les sources ont été distribuées uniformément dans 5 organes, et le calcul a été effectué dans 13 organes cibles. L'incertitude statistique

maximale associée à nos calculs a été fixée à 5%. Pour cela, 10 à 15 millions de particules ont été simulées.

4.4.3.2 Résultats

a. Comparaison du volume des organes

La voxélisation du modèle mathématique ORNL adulte entraîne une variation du volume des organes (Table 4.27). Le rapport entre les volumes des organes du modèle mathématique et des modèles voxélisés est proche de 1 (de 0,99 à 1,03) pour les organes relativement gros et compacts. Il est plus marqué pour les organes de petite taille comme les glandes surrénales (jusqu'à 1,07), ou allongés comme le pancréas (jusqu'à 1,08). Comme attendu, la variation la plus importante est constatée pour la peau (jusqu'à 1.29) qui est un organe fin. L'épaisseur de la peau du modèle mathématique est en effet de 2 mm [15], ce qui est peu par rapport à la taille des voxels des modèles considérés.

TAB. 4.27 – Comparaison du volume (cm³) des organes du modèle mathématique adulte ORNL et de 2 représentations voxélisées de ce modèle considérant 2 tailles de voxels : 1,58 x 1,58 x 5 mm³ et 3,16 x 3,16 x 5 mm³.

Organes	Modèle mathématique	Modèle voxélisé 1,58 x 1,58 x 5 mm ³		Modèle voxélisé 3,16 x 3,16 x 5 mm ³	
	Volume (cm ³)	Volume (cm ³)	Rapport	Volume (cm ³)	Rapport
Surrénales	15,7	14,9	1,05	14,6	1,07
Cerveau	1370	1335	1,02	1336	1,02
Seins	337	329	1,02	329	1,02
Intestin grêle	1060	1040	1,02	1042	1,02
Estomac	402	394	1,02	394	1,02
Reins	288	281	1,02	280	1,03
Foie	1830	1841	0,99	1838	0,99
Poumons	3380	3274	1,03	3271	1,03
Pancréas	90,7	83,5	1,08	83,9	1,08
Peau	2890	2275	1,27	2240	1,29
Rate	176	176	1,00	176	1,00
Thymus	20,1	19,4	1,03	19,9	1,01
Utérus	76	73,4	1,03	74,2	1,02

b. Comparaison des facteurs S

Les facteurs S calculés avec MCNPX pour les deux modèles voxélisés et le modèle mathématique sont donnés dans les Tables 4.28 à 4.32. Globalement, les rapports entre les facteurs S du modèle mathématique et des modèles voxélisés sont entre 0,93 et 1,08. Cependant, les rapports entre les facteurs S sont plus marqués pour la peau : jusqu'à 0,80 pour le modèle voxélisé échantillonné le plus finement et 0,81 pour le modèle voxélisé dégradé. Cet écart concorde avec l'écart volumique constaté pour la peau entre les 3 modèles (Table 4.27). De plus, les facteurs S(Thymus←Pancréas) du modèle mathématique et du modèle voxélisé dégradé présentent un rapport de 1,12 également en accord avec les différences volumiques constatées pour le pancréas.

TAB. 4.28 – Comparaison des facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) calculés pour le modèle mathématique adulte ORNL et 2 représentations voxélisées de ce modèle considérant 2 tailles de voxels : $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$ et $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$. L'iode 131 est uniformément distribuée dans **le foie**.

Organes	Modèle mathématique	Modèle voxélisé $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$		Modèle voxélisé $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$	
	Facteur S	Facteur S	Rapport	Facteur S	Rapport
Surrénales	1,19e-6	1,27e-6	0,94	1,20e-6	0,99
Cerveau	5,70e-9	5,58e-9	1,02	5,56e-9	1,03
Seins	2,15e-7	2,21e-7	0,97	2,20e-7	0,98
Intestin grêle	3,32e-7	3,45e-7	0,96	3,44e-7	0,97
Estomac	4,11e-7	4,18e-7	0,98	4,18e-7	0,98
Reins	8,07e-7	8,09e-7	1,00	8,06e-7	1,00
Foie	2,13e-5	2,11e-5	1,01	2,12e-5	1,01
Poumons	5,54e-7	5,63e-7	0,98	5,62e-7	0,99
Pancréas	1,01e-6	1,07e-6	0,94	1,07e-6	0,94
Peau	1,14e-7	1,43e-7	0,80	1,41e-7	0,81
Rate	2,17e-7	2,21e-7	0,98	2,19e-7	0,99
Thymus	1,85e-7	1,80e-7	1,03	1,97e-7	0,94
Utérus	1,10e-7	1,10e-7	1,00	1,05e-7	1,05

TAB. 4.29 – Comparaison des facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) calculés pour le modèle mathématique adulte ORNL et 2 représentations voxélisées de ce modèle considérant 2 tailles de voxels : $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$ et $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$. L'iode 131 est uniformément distribuée dans **les reins**.

Organes	Modèle mathématique	Modèle voxélisé $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$		Modèle voxélisé $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$	
	Facteur S	Facteur S	Rapport	Facteur S	Rapport
Surrénales	2,05e-6	1,99e-6	1,03	2,06e-6	1,00
Cerveau	2,39e-9	2,22e-9	1,08	2,34e-9	1,02
Seins	7,30e-8	7,32e-8	1,00	7,27e-8	1,01
Intestin grêle	6,01e-7	6,38e-7	0,94	6,44e-7	0,93
Estomac	6,96e-7	7,11e-7	0,98	7,11e-7	0,98
Reins	1,15e-4	1,18e-4	0,97	1,18e-4	0,97
Foie	8,05e-7	8,10e-7	0,99	8,07e-7	1,00
Poumons	2,07e-7	2,05e-7	1,01	2,02e-7	1,02
Pancréas	1,36e-6	1,38e-6	0,99	1,36e-6	1,00
Peau	1,24e-7	1,42e-7	0,87	1,36e-7	0,91
Rate	1,83e-6	1,84e-7	0,99	1,84e-7	0,99
Thymus	6,88e-8	6,82e-8	1,01	6,66e-8	1,03
Utérus	1,98e-7	2,02e-7	0,98	1,97e-7	1,01

TAB. 4.30 – Comparaison des facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) calculés pour le modèle mathématique adulte ORNL et 2 représentations voxélisées de ce modèle considérant 2 tailles de voxels : $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$ et $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$. L'iode 131 est uniformément distribuée dans **la rate**.

Organes	Modèle mathématique	Modèle voxélisé $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$		Modèle voxélisé $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$	
	Facteur S	Facteur S	Rapport	Facteur S	Rapport
Surrénales	1,27e-6	1,27e-6	1,00	1,32e-6	0,96
Cerveau	6,00e-9	5,86e-9	1,02	5,69e-9	1,05
Seins	1,46e-7	1,43e-7	1,02	1,41e-7	1,04
Intestin grêle	2,91e-7	3,07e-7	0,95	3,09e-7	0,94
Estomac	2,01e-6	2,05e-6	0,98	2,04e-6	0,99
Reins	1,83e-6	1,83e-6	1,00	1,84e-6	0,99
Foie	2,17e-7	2,22e-7	0,98	2,21e-7	0,98
Poumons	4,57e-7	4,41e-7	1,04	4,40e-7	1,04
Pancréas	3,55e-6	3,47e-6	1,02	3,43e-6	1,03
Peau	1,13e-7	1,38e-7	0,82	1,40e-7	0,81
Rate	1,91e-4	1,91e-4	1,00	1,91e-4	1,00
Thymus	1,12e-7	1,13e-8	0,99	1,19e-8	0,94
Utérus	9,50e-8	9,22e-8	1,03	9,33e-8	1,02

TAB. 4.31 – Comparaison des facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) calculés pour le modèle mathématique adulte ORNL et 2 représentations voxélisées de ce modèle considérant 2 tailles de voxels : $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$ et $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$. L'iode 131 est uniformément distribuée dans **le pancréas**.

Organes	Modèle mathématique	Modèle voxélisé $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$		Modèle voxélisé $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$	
	Facteur S	Facteur S	Rapport	Facteur S	Rapport
Surrénales	2,88e-6	2,94e-6	0,98	2,91e-6	0,99
Cerveau	4,34e-9	4,06e-9	1,07	4,13e-9	1,05
Seins	1,90e-7	1,88e-7	1,01	1,93e-7	0,98
Intestin grêle	3,83e-7	4,05e-7	0,95	4,08e-7	0,94
Estomac	3,29e-6	3,27e-6	1,01	3,24e-6	1,02
Reins	1,35e-6	1,37e-6	0,99	1,35e-6	1,00
Foie	1,01e-6	1,05e-6	0,96	1,06e-6	0,95
Poumons	4,77e-7	4,71e-7	1,01	4,67e-7	1,02
Pancréas	3,51e-4	3,79e-4	0,93	3,39e-4	1,04
Peau	9,40e-8	1,14e-7	0,82	1,09e-7	0,86
Rate	3,52e-6	3,46e-6	1,02	3,39e-6	1,04
Thymus	1,84e-7	1,78e-7	1,03	1,64e-7	1,12
Utérus	1,24e-7	1,26e-7	0,98	1,22e-7	1,02

TAB. 4.32 – Comparaison des facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) calculés pour le modèle mathématique adulte ORNL et 2 représentations voxélisées de ce modèle considérant 2 tailles de voxels : $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$ et $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$. L'iode 131 est uniformément distribuée dans **les poumons**.

Organes	Modèle mathématique	Modèle voxélisé $1,58 \times 1,58 \times 5 \text{ mm}^3$		Modèle voxélisé $3,16 \times 3,16 \times 5 \text{ mm}^3$	
	Facteur S	Facteur S	Rapport	Facteur S	Rapport
Surrénales	6,29e-7	6,69e-7	0,94	6,22e-7	1,01
Cerveau	3,47e-8	3,56e-8	0,97	3,53e-8	0,98
Seins	6,77e-7	6,85e-7	0,99	6,83e-7	0,99
Intestin grêle	5,38e-8	5,52e-8	0,97	5,53e-8	0,97
Estomac	3,24e-7	3,16e-7	1,03	3,14e-7	1,03
Reins	2,04e-7	2,01e-7	1,01	2,00e-7	1,02
Foie	5,52e-7	5,58e-7	0,99	5,61e-7	0,98
Poumons	3,30e-5	3,40e-5	0,97	3,39e-5	0,97
Pancréas	4,74e-7	4,70e-7	1,01	4,66e-7	1,02
Peau	1,17e-7	1,47e-7	0,80	1,42e-7	0,82
Rate	4,51e-7	4,43e-7	1,02	4,36e-7	1,03
Thymus	7,88e-7	8,00e-7	0,98	7,81e-7	1,01
Utérus	2,08e-8	2,03e-8	1,02	2,04e-8	1,02

4.4.3.3 Conclusion

L'effet de la discrétisation du modèle mathématique ORNL adulte est moins critique que dans le cas des résultats publiés par Peter [29]. En effet, Peter utilise un modèle mathématique cardiaque finement détaillé qui est davantage déformé par la discrétisation. De la même manière, il discrétise une source sphérique d'un diamètre de 2 mm par des voxels cubiques de 3,13 mm et 1,56 mm de côté. Dans ces cas extrêmes, l'impact de la discrétisation de la géométrie est très important. Le modèle mathématique adulte ORNL [15] n'est pas aussi finement détaillé et les volumes qui le composent sont de taille relativement importante par rapport à la taille classique des voxels des images anatomiques CT ou IRM.

Cependant, la limitation d'une définition voxélisée de la géométrie apparaît ici clairement puisque l'impact de la discrétisation sur la peau n'est pas négligeable.

4.4.4 Conclusion

Les différentes études comparatives réalisées permettent d'analyser indépendamment les sources de variation du calcul dosimétrique. Globalement, leur impact est relativement faible. L'utilisation de codes Monte-Carlo différents a un impact faible sur les résultats, tout du moins pour les codes que nous avons étudiés (EGS4 et code GSF). Pour une géométrie identique, les résultats obtenus avec MIRDOSE3 et MCNPX sont proches. De plus, l'impact de la voxélisation est dans l'ensemble assez faible et reste négligeable au regard des erreurs de mesure d'activité cumulée [30]. Ainsi, l'utilisation de géométries voxélisées pour la réalisation de dosimétries personnalisées est justifiée. Enfin, l'importance de la prise en compte de la densité est démontrée, ce qui justifie l'utilisation d'une méthode de calcul de type Monte-Carlo.

Cependant, il est à noter que ces résultats ont été obtenus, pour la plupart, en considérant l'iode 131. L'impact des différentes sources de variation dépendant du radioélément considéré, les conclusions de ces études ne peuvent être généralisées à tous les radioéléments. Une étude plus exhaustive serait nécessaire.

Toutefois, ces études montrent que l'approche dosimétrique par méthode Monte-Carlo à partir de géométries voxélisées spécifiques est tout à fait adaptée aux besoins de la radioprotection et de la radiothérapie vectorisée. Cette approche permet par ailleurs de prendre en compte l'anatomie réelle des sujets contaminés ou des patients, contrairement aux approches standards. Nous avons évalué l'impact de la morphologie des patients sur le calcul dosimétrique.

4.5 Impact de la morphologie des sujets contaminés ou des patients

L'avantage principal du logiciel OEDIPE est la prise en compte de la morphologie de chaque sujet contaminé ou de chaque patient. Les dosimétries réalisées sont alors spécifiques de la personne considérée et non d'un modèle, comme c'est le cas pour les logiciels standards tel que MIRDOSE3. L'impact de la prise en compte de la morphologie réelle sur le calcul dosimétrique doit être évalué afin d'évaluer l'apport d'une méthode dosimétrique personnalisée sur une méthode standard.

4.5.1 Données de l'étude

4.5.1.1 Géométries spécifiques

Neuf patients de sexe masculin ont été choisis en fonction de leur taille et de leur poids. Le patient 1 (P1) a une taille (1,75 m) et un poids (68 kg) proches de ceux du modèle mathématique adulte ORNL [15]. Les autres se répartissent de part et d'autre du patient 1 en fonction de leur poids et de leur taille (Table 4.33). Le volume de certains organes (poumons, rate, reins et foie) des patients a été évalué à partir de leurs images anatomiques CT, par segmentation manuelle. Les densités issues de l'ICRU 44 [20] ont été affectées à chaque organe des patients et du modèle mathématique : $1,92 \text{ g.cm}^{-3}$ pour les os, $0,26 \text{ g.cm}^{-3}$ pour les poumons, $1,06 \text{ g.cm}^{-3}$ pour le foie et la rate et $1,05 \text{ g.cm}^{-3}$ pour les tissus mous et les reins. On constate que les organes du patient 1 ont une masse sensiblement plus importante que ceux du modèle mathématique adulte ORNL bien que leur taille et leur poids total soient proches. De manière générale, la moyenne des masses calculées pour les organes considérés, pour l'ensemble des patients est supérieure à celle du

modèle mathématique (Table 4.34). De plus, les masses moyennes calculées pour chaque organe présentent des écarts types importants, ce qui montre la diversité morphologique que l'on peut rencontrer dans la population.

TAB. 4.33 – Ages (an), poids (kg), taille (m) et masses (g) de certains organes du modèle mathématique adulte ORNL [15] et de 9 patients de morphologies différentes choisis pour évaluer l'impact de la morphologie des patients sur le calcul dosimétrique

Géométrie	Age (ans)	Poids (kg)	Taille (m)	Masse des organes (g)			
				Poumons	Rate	reins	Foie
modèle mathématique	-	70	1,74	1000	183	299	1910
P1	45	68	1,75	1540	465	611	2408
P2	54	90	1,75	1815	438	697	3104
P3	52	63	1,76	1600	774	530	1809
P4	66	66	1,63	1226	145	421	1319
P5	76	90	1,62	1080	442	528	1707
P6	57	61	1,62	755	261	596	1659
P7	41	70	1,80	1230	350	713	2685
P8	43	87	1,78	1067	214	746	2361
P9	38	59	1,80	1520	180	564	2700

TAB. 4.34 – Comparaison entre les masses moyennes (g) des 9 patients de morphologies différentes et les masses (g) du modèle mathématique adulte ORNL [15].

Organes	Modèle mathématique ORNL Masses (g)	Patients Masses moyennes (g)	Rapport
Poumons	1000	1315 ± 330	0,76
Rate	183	286 ± 143	0,64
Reins	299	601 ± 104	0,50
Foie	1910	2195 ± 596	0,87

A partir des images anatomiques CT thoraco-abdominales de ces patients, neufs géométries voxélisées ont été créées avec OEDIPE (Figure 4.17). Les poumons, les os et les tissus mous ont été segmentés automatiquement. Le foie, la rate et les reins ont été segmentés manuellement par contourage. De plus, pour chaque patient, 2 tumeurs sphériques de 7 grammes (densité de $1,05 \text{ g.cm}^{-3}$) ont été rajoutées dans le foie et le poumon gauche.

Les géométries spécifiques voxélisées résultantes sont composées de voxels de $3,9 \times 3,9 \times 5 \text{ mm}^3$. Le nombre de coupes de chaque matrice varie entre 103 et 180 selon la taille des patients et chaque coupe est composée de 128×128 voxels.

4.5.1.2 Calculs

Les facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) ont été calculés avec MCNPX en considérant l'iode 131 (γ , électrons et β) uniformément distribuée dans 4 organes sources (foie, poumons, rate et reins) ainsi que dans les tumeurs hépatique et pulmonaire. L'incertitude statistique maximale des calculs a été fixée à 5% (temps de calcul entre 3 et 15 heures avec un Power Mac G5 2x2 GHz). Cependant, les tumeurs étant de petite taille, certains facteurs S dans les tumeurs sont associés a une incertitude statistique comprise entre 5 et 8% (temps

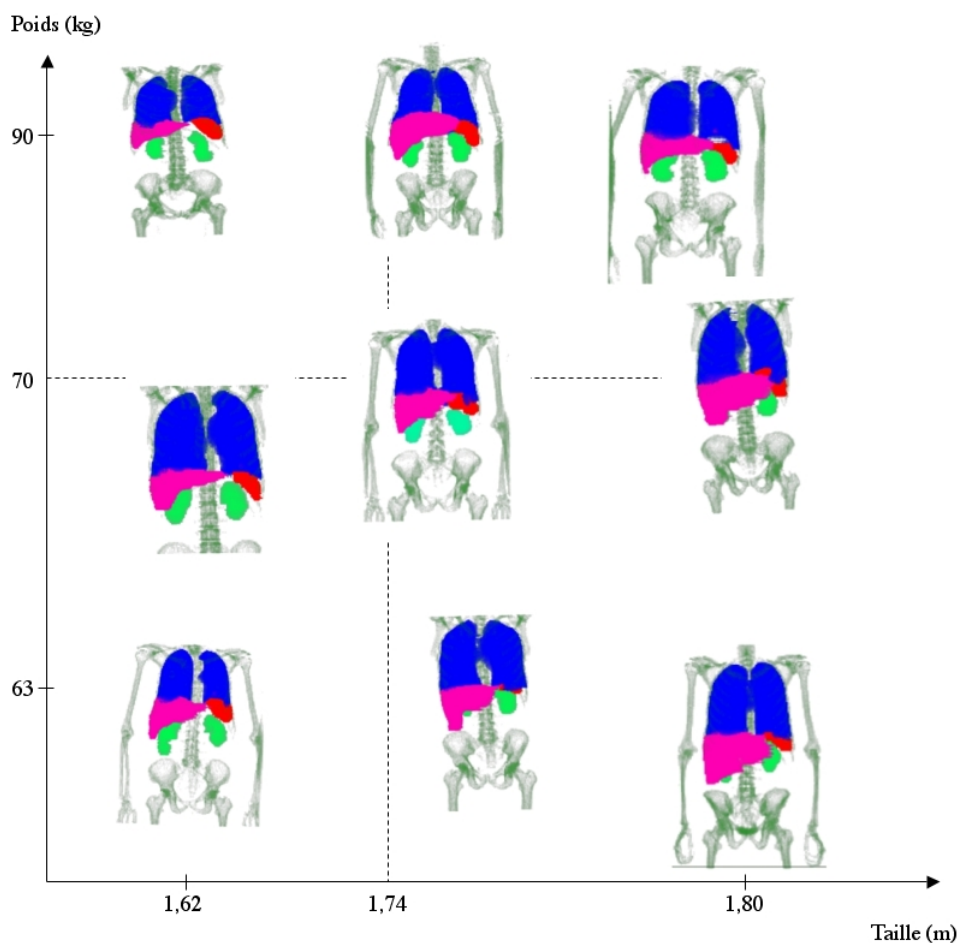


FIG. 4.17 – Représentation volumique des 9 patients choisis pour l'étude de l'impact de la morphologie sur le calcul dosimétrique. Pour chaque patient le foie, les reins, les poumons, la rate et le squelette sont représentés.

de calcul entre 20 et 60 heures avec un Power Mac G5 2x2 GHz). Ces facteurs S ont été comparés à ceux utilisés par le logiciel MIRDOSE3 pour le modèle mathématique adulte suivant les paramètres présentés à la table 4.35. Le logiciel MIRDOSE3 considère les tumeurs comme des sphères indépendantes du modèle. Seule la dose auto-absorbée peut donc être calculée pour les tumeurs, avec ce logiciel.

TAB. 4.35 – Paramètres de l'étude de l'impact de la morphologie des patient sur le calcul dosimétrique.

	MIRDOSE3	OEDIPE
Géométrie	modèle adulte ORNL	Spécifique au patient
Définition de la géométrie	mathématique	voxelisée
Méthode de calcul	Monte-Carlo et Point Kernel	Monte-Carlo
Code de calcul	ALGAMP	MCNPX2.5e

Le logiciel MIRDOSE3 étant basé sur une méthode non spécifique, un modèle identique est utilisé pour représenter les 9 patients choisis. Les facteurs S utilisés par MIRDOSE3 pour ces 9 patients sont donc identiques. Cependant, il est possible de pondérer les facteurs S par la masse des organes lorsque les organes source et cible sont confondus. Cette

méthode utilisée par le logiciel OLINDA [31], développé par Stabin, permet de se rapprocher d'une dosimétrie spécifique (section 1.4.4.1). Pour rappel, le logiciel OLINDA utilise deux méthodes de correction des valeurs standards en fonction de la nature des particules émises :

- Si les particules sont non-pénétrantes (électrons, β ou α), le facteur de correction appliqué correspond au rapport des masses des organes du modèle et du patient (Equation 4.4).
- Si les particules sont pénétrantes (photons), le facteur précédant est appliqué à la puissance 2/3 (Equation 4.5)

$$S_{r \leftarrow r}(\text{patient}) = S_{r \leftarrow r}(\text{standard}) * \frac{Masse_r(\text{standard})}{Masse_r(\text{patient})} \quad (4.4)$$

$$S_{r \leftarrow r}(\text{patient}) = S_{r \leftarrow r}(\text{standard}) * \left[\frac{Masse_r(\text{standard})}{Masse_r(\text{patient})} \right]^{2/3} \quad (4.5)$$

où $S_{r \leftarrow r}(\text{patient})$ et $S_{r \leftarrow r}(\text{standard})$ sont les facteurs S, spécifique au patient et standard, considérant un organe source-cible r , $Masse_r(\text{standard})$ est la masse de l'organe r du modèle standard et $Masse_r(\text{patient})$ est la masse de l'organe r du patient considéré.

Il n'existe cependant pas à notre connaissance de correction applicable lorsque les organes source et cible sont distincts. En effet, dans ce cas, la position et la forme des organes influent également sur le calcul dosimétrique.

Pour l'étude présente, nous avons corrigé les facteurs S auto-absorbés standards utilisés par MIRDOSE3 en fonction des masses des organes des différents patients. Nous avons considéré l'iode 131 qui est un radionucléide émetteur de rayonnements pénétrants (γ et X) et non-pénétrants (β et électrons). Lors d'une auto-irradiation, cas où la correction s'applique, la contribution des émissions non-pénétrantes est prépondérante. L'équation 4.4 a donc été appliquée.

4.5.2 Résultats

4.5.2.1 Comparaison des facteurs S entre les 9 patients

Les facteurs S spécifiques aux 9 patients de morphologies différentes obtenus avec OEDIPE présentent des écarts importants (Table 4.36). Le rapport entre les facteurs S maximaux et minimaux se situent entre 1,60 et 5,45. Ceci est dû aux différences de masses importantes entre les organes des 9 patients (Table 4.34), ainsi qu'aux différences de forme et de position des organes. Au contraire, les tumeurs sphériques de 7 g rajoutées artificiellement dans le foie et le poumon gauche de chaque patient étant de masse et de forme identique, les facteurs S auto-absorbés dans les tumeurs sont quasiment identiques pour chaque patient (Table 4.36).

4.5.2.2 Comparaison des facteurs S obtenus avec MIRDOSE3 et calculés pour les 9 patients avec OEDIPE

La correction des valeurs standards n'étant possible que dans le cas d'une auto-irradiation, l'analyse des résultats est réalisée indépendamment pour les configurations d'auto-irradiation et d'irradiation à distance.

TAB. 4.36 – Rapport entre les facteurs S maximaux et minimaux dans 4 organes et 2 tumeurs de 9 patients de morphologie différentes, considérant un source d'¹³¹I distribuée uniformément dans 4 organes sources et 2 tumeurs.

Organes cibles	Organes Sources					
	Poumons	Rate	Reins	Foie	Tumeur hépatique	Tumeur pulmonaire
Poumons	2,31	1,82	2,26	1,96	3,53	1,66
Rate	1,84	5,45	3,66	1,87	2,16	4,85
Reins	2,21	3,67	1,71	2,06	2,11	2,76
Foie	1,94	1,88	2,04	2,20	2,06	2,69
Tumeur hépatique	3,54	1,98	2,06	2,03	1,00	2,56
Tumeur pulmonaire	1,60	4,93	2,93	2,93	2,21	1,00

a. Auto-irradiation

Nous avons tout d'abord comparé les facteurs S auto-absorbés standards utilisés par MIRDOSE3 sans correction avec les facteurs S auto-absorbés spécifiques calculés avec OEDIPE. Les rapports entre les valeurs standards et spécifiques se situent entre 0,45 et 2,43 (Table 4.37). Les valeurs standards ont ensuite été corrigées suivant l'équation 4.4 en fonction de la masse des organes de chaque patient. Les rapports entre les valeurs standards corrigées et les valeurs spécifiques sont alors très proches de 1 (entre 0,96 et 1,06) (Table 4.37).

Le facteur S auto-absorbé utilisé par le logiciel MIRDOSE3 pour une tumeur sphérique de 7 g est égal à $4,53 \cdot 10^{-3} \text{ mGy.MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Les facteurs S auto-absorbés calculés avec OEDIPE pour les tumeurs sphériques hépatiques et pulmonaires de 7 g des 9 patients varient entre $4,41 \cdot 10^{-3}$ et $4,42 \cdot 10^{-3} \text{ mGy.MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Les valeurs standards et spécifiques sont donc très proches (rapport entre 1,03 et 1,02). Ceci est dû au fait que les tumeurs modélisées pour cette étude étaient sphériques ce qui correspond à la représentation des tumeurs par le logiciel MIRDOSE3.

D'après ces résultats, la réalisation d'une dosimétrie standard corrigée par la masse des organes est satisfaisante pour le calcul des facteurs S auto-absorbés. L'utilisation d'un logiciel de dosimétrie spécifique tel que OEDIPE n'est alors pas justifiée. Cependant, une méthode de dosimétrie standard ne permet pas d'intégrer les tumeurs au modèle. Il n'est donc pas possible de calculer les contributions entre les tumeurs et les organes sources et cibles environnants. De plus, la modélisation des tumeurs par des sphères n'est pas toujours réaliste. Dans le cas d'une tumeur non sphérique, l'écart attendu entre les facteurs S standard et spécifique devrait être plus important que dans l'étude présente.

TAB. 4.37 – Facteurs S auto-absorbés standards dans 4 organes sources-cibles du modèle mathématique adulte ORNL ($\text{mGy.MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) utilisés par le logiciel MIRDOSE3. Ces facteurs S sont corrigés en fonction des masses des organes de 9 patients de morphologies différentes. Les facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) spécifiques pour ces 9 patients ont été calculés avec OEDIPE. Les rapports correspondent aux facteurs S du logiciel MIRDOSE3, non corrigé et corrigé, sur les facteurs S spécifiques.

	Poumons	Rate	Reins	Foie
MIRDOSE3 non corrigé	3,35e-5	1,93e-4	1,17e-4	2,12e-5
MIRDOSE3 corrigé / P1	2,18e-5	7,59e-5	5,72e-5	1,68e-5
P1	2,14e-5	7,93e-5	5,91e-5	1,73e-5
Rapport sans correction	1,57	2,43	1,98	1,23
Rapport avec correction	1,02	0,96	0,97	0,97
MIRDOSE3 corrigé / P2	1,85e-5	8,07e-5	5,02e-5	1,30e-5
P2	1,83e-5	8,33e-5	5,19e-5	1,35e-5
Rapport sans correction	1,83	2,32	2,25	1,57
Rapport avec correction	1,01	0,97	0,97	0,96
MIRDOSE3 corrigé / P3	2,09e-5	4,56e-4	6,60e-5	2,24e-5
P3	2,07e-5	4,32e-4	6,74e-5	2,20e-5
Rapport sans correction	1,62	0,45	1,74	0,96
Rapport avec correction	1,01	1,06	0,98	1,02
MIRDOSE3 corrigé / P4	2,73e-5	2,43e-4	8,31e-5	3,07e-5
P4	2,66e-5	2,35e-4	8,38e-5	2,97e-5
Rapport sans correction	1,26	0,82	1,40	0,71
Rapport avec correction	1,03	1,03	0,99	1,03
MIRDOSE3 corrigé / P5	3,10e-5	7,99e-5	6,62e-5	2,37e-5
P5	3,00e-5	8,32e-5	6,75e-5	2,35e-5
Rapport sans correction	1,12	2,32	1,73	0,90
Rapport avec correction	1,03	0,96	0,98	1,01
MIRDOSE3 corrigé / P6	4,44e-5	1,35e-4	5,87e-5	2,44e-5
P6	4,23e-5	1,36e-4	5,99e-5	2,43e-5
Rapport sans correction	0,79	1,42	1,98	0,87
Rapport avec correction	1,05	0,99	0,98	1,00
MIRDOSE3 corrigé / P7	2,72e-5	1,01e-4	4,90e-5	1,51e-5
P7	2,63e-5	1,02e-4	5,10e-5	1,54e-5
Rapport sans correction	1,27	1,89	2,29	1,38
Rapport avec correction	1,03	0,99	0,96	0,98
MIRDOSE3 corrigé / P8	3,14e-5	1,65e-4	4,69e-5	1,72e-5
P8	3,01e-5	1,64e-4	4,90e-5	1,76e-5
Rapport sans correction	1,11	1,18	2,39	1,20
Rapport avec correction	1,04	1,01	0,96	0,98
MIRDOSE3 corrigé / P9	2,20e-5	1,97e-4	6,20e-5	1,50e-5
P9	2,17e-5	1,93e-4	6,35e-5	1,54e-5
Rapport sans correction	1,54	1,00	1,84	1,38
Rapport avec correction	1,01	1,02	0,98	0,97

b. Irradiation à distance

Les facteurs S standards et spécifiques calculés pour des organes sources et cibles distincts présentent des écarts importants (Tables 4.38 à 4.41). Les rapports entre les valeurs standards et spécifiques sont compris entre 0,49 et 1,82. Par ailleurs, le logiciel MIRDOSE3 considérant les tumeurs indépendamment du modèle, les contributions des organes sources à la dose absorbée dans les tumeurs sont considérées comme nulles. Le logiciel OEDIPE permet de calculer ces contributions.

De même, le logiciel MIRDOSE3 ne peut pas calculer la contribution des tumeurs sur les organes environnant du modèle. Nous ne donnons ici que les facteurs S calculés avec OEDIPE (Tables 4.42 et 4.43).

TAB. 4.38 – Facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) standards et spécifiques dans 5 organes cibles (rate, reins, foie et les 2 tumeurs) considérant une source d'iode 131 uniformément distribuée dans **les poumons**.

	Rate	Reins	Foie	Tumeur hépatique	Tumeur pulmonaire
MIRDOSE3	4,51e-7	1,95e-7	5,44e-7	-	-
P1	7,29e-7	1,72e-7	5,94e-7	2,29e-7	2,96e-6
Rapport	0,62	1,13	0,92	-	-
P2	7,02e-7	2,16e-7	4,53e-7	1,90e-7	2,66e-6
Rapport	0,64	0,95	1,20	-	-
P3	9,22e-7	3,80e-7	4,61e-7	1,30e-7	2,69e-6
Rapport	0,49	0,51	1,18	-	-
P4	7,45e-7	2,77e-7	7,58e-7	4,61e-7	2,89e-6
Rapport	0,60	0,70	0,72	-	-
P5	7,37e-7	1,78e-7	8,00e-7	3,06e-7	3,35e-6
Rapport	0,62	1,10	0,68	-	-
P6	9,15e-7	1,82e-7	7,40e-7	1,79e-7	4,25e-6
Rapport	0,49	1,07	0,74	-	-
P7	6,22e-7	1,92e-7	5,11e-7	1,88e-7	3,02e-6
Rapport	0,73	1,02	1,06	-	-
P8	5,00e-7	1,88e-7	6,46e-7	2,06e-7	3,07e-6
Rapport	0,90	1,04	0,84	-	-
P9	7,31e-7	2,17e-7	4,12e-7	1,89e-7	3,03e-6
Rapport	0,62	0,90	1,32	-	-

TAB. 4.39 – Facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) standards et spécifiques dans 5 organes cibles (poumons, reins, foie et les 2 tumeurs) considérant une source d'iode 131 uniformément distribuée dans **la rate**.

	Poumons	Reins	Foie	Tumeur hépatique	Tumeur pulmonaire
MIRDOSE3	4,51e-7	1,85e-6	2,14e-7	-	-
P1	7,26e-7	1,30e-6	3,80e-7	2,15e-7	2,72e-6
Rapport	0,62	1,42	0,56	-	-
P2	7,05e-7	1,58e-6	2,29e-7	1,09e-7	3,93e-6
Rapport	0,64	1,17	0,93	-	-
P3	9,16e-7	3,73e-6	2,99e-7	1,36e-7	4,39e-6
Rapport	0,49	0,50	0,72	-	-
P4	7,48e-7	2,03e-6	3,12e-7	1,86e-7	6,10e-6
Rapport	0,60	0,91	0,69	-	-
P5	7,42e-7	1,02e-6	2,43e-7	1,33e-7	4,71e-6
Rapport	0,61	1,82	0,88	-	-
P6	9,14e-7	1,17e-6	3,75e-7	1,61e-7	4,98e-6
Rapport	0,49	1,58	0,57	-	-
P7	6,21e-7	1,70e-6	4,30e-7	1,78e-7	3,07e-6
Rapport	0,73	1,09	0,50	-	-
P8	5,04e-7	2,07e-6	2,83e-7	1,20e-7	2,01e-6
Rapport	0,89	0,89	0,76	-	-
P9	7,27e-7	2,25e-6	2,97e-7	1,45e-7	1,24e-6
Rapport	0,62	0,82	0,72	-	-

TAB. 4.40 – Facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) standards et spécifiques dans 5 organes cibles (poumons, rate, foie et les 2 tumeurs) considérant une source d'iode 131 uniformément distribuée dans **les reins**.

	Poumons	Rate	Foie	Tumeur hépatique	Tumeur pulmonaire
MIRDOSE3	1,95e-7	1,85e-6	8,13e-7	-	-
P1	1,68e-7	1,30e-6	9,06e-7	2,18e-6	3,57e-7
Rapport	1,16	1,42	0,90	-	-
P2	2,12e-7	1,57e-6	7,38e-7	2,04e-6	5,59e-7
Rapport	0,92	1,18	1,10	-	-
P3	3,79e-7	3,72e-6	1,44e-6	1,96e-6	8,61e-7
Rapport	0,51	0,50	0,56	-	-
P4	2,73e-7	2,04e-6	1,27e-6	2,53e-6	6,86e-7
Rapport	0,71	0,91	0,64	-	-
P5	1,76e-7	1,02e-6	7,05e-7	1,64e-6	3,47e-7
Rapport	1,11	1,81	1,15	-	-
P6	1,80e-7	1,18e-6	1,25e-6	3,39e-6	3,35e-7
Rapport	1,08	1,57	0,65	-	-
P7	1,90e-7	1,70e-6	1,19e-6	2,52e-6	3,83e-7
Rapport	1,03	1,09	0,68	-	-
P8	1,86e-7	2,07e-6	8,49e-7	1,95e-6	4,84e-7
Rapport	1,05	0,90	0,96	-	-
P9	2,15e-7	2,26e-6	1,12e-6	3,15e-6	2,94e-7
Rapport	0,91	0,82	0,73	-	-

TAB. 4.41 – Facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) standards et spécifiques dans 5 organes cibles (poumons, rate, reins et les 2 tumeurs) considérant une source d'iode 131 uniformément distribuée dans **le foie**.

	Poumons	Rate	Reins	Tumeur hépatique	Tumeur pulmonaire
MIRDOSE3	5,45e-7	2,14e-7	8,13e-7	-	-
P1	6,00e-7	3,84e-7	9,07e-7	5,06e-6	5,95e-7
Rapport	0,91	0,58	0,90	-	-
P2	4,51e-7	2,28e-7	7,41e-7	3,96e-6	3,71e-7
Rapport	1,21	0,94	1,10	-	-
P3	4,61e-7	2,93e-7	1,45e-6	5,50e-6	3,43e-7
Rapport	1,18	0,73	0,56	-	-
P4	7,57e-7	3,05e-7	1,27e-6	8,03e-6	3,80e-7
Rapport	0,72	0,70	0,64	-	-
P5	8,02e-7	2,39e-7	7,01e-7	5,61e-6	3,06e-7
Rapport	0,68	0,90	1,16	-	-
P6	7,38e-7	3,72e-7	1,25e-6	5,66e-6	4,14e-7
Rapport	0,74	0,58	0,65	-	-
P7	5,10e-7	4,26e-7	1,20e-6	4,78e-6	3,93e-7
Rapport	1,07	0,50	0,68	-	-
P8	6,47e-7	2,86e-7	8,44e-7	4,62e-6	3,79e-7
Rapport	0,84	0,75	0,96	-	-
P9	4,09e-7	2,96e-7	1,12e-6	4,75e-6	2,03e-7
Rapport	1,33	0,73	0,73	-	-

TAB. 4.42 – Facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) standards et spécifiques dans 5 organes cibles (poumons, rate, reins, foie et tumeur pulmonaire) considérant une source d'iode 131 uniformément distribuée dans **la tumeur hépatique** sphérique de 7 g. Les valeurs correspondantes utilisées par le logiciel MIRDOSE3 sont nulles.

Patients	Poumons	Rate	Reins	Foie	Tumeur Pulmonaire
P1	2,28e-7	2,30e-7	2,22e-6	5,21e-6	2,20e-7
P2	1,90e-7	1,06e-7	2,09e-6	3,97e-6	1,47e-7
P3	1,34e-7	1,44e-7	2,03e-6	5,38e-6	1,17e-7
P4	4,72e-7	1,87e-7	2,57e-6	8,19e-6	2,30e-7
P5	3,15e-7	1,38e-7	1,62e-6	5,62e-6	1,58e-7
P6	1,89e-7	1,52e-7	3,42e-6	5,68e-6	1,27e-7
P7	1,89e-7	1,73e-7	2,56e-6	4,65e-6	1,20e-7
P8	1,94e-7	1,27e-7	1,91e-6	4,65e-6	1,45e-7
P9	2,28e-7	2,30e-7	2,22e-6	5,21e-6	2,20e-7

TAB. 4.43 – Facteurs S ($\text{mGy.MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) standards et spécifiques dans 5 organes cibles (poumons, rate, reins, foie et tumeur hépatique) considérant une source d'iode 131 uniformément distribuée dans **une tumeur pulmonaire** sphérique de 7 g. Les valeurs correspondantes utilisées par le logiciel MIRDOSE3 sont nulles.

Patients	Poumons	Rate	Reins	Foie	Tumeur hépatique
P1	2,88e-6	2,65e-6	3,57e-7	5,95e-7	2,23e-7
P2	2,64e-6	3,99e-6	5,70e-7	3,63e-7	1,28e-7
P3	2,75e-6	4,39e-6	8,56e-7	3,35e-7	1,34e-7
P4	2,95e-6	6,10e-6	7,02e-7	3,96e-7	2,25e-7
P5	3,37e-6	4,79e-6	3,44e-7	3,21e-7	1,76e-7
P6	4,39e-6	5,07e-6	3,31e-7	4,38e-7	1,33e-7
P7	3,04e-6	3,10e-6	3,55e-7	3,82e-7	1,28e-7
P8	3,13e-6	2,00e-6	4,56e-7	4,06e-7	1,51e-7
P9	3,07e-6	1,26e-6	3,10e-7	2,21e-7	8,80e-8

4.5.3 Conclusion

La prise en compte de la morphologie réelle des patients a un impact important sur le calcul dosimétrique. Les logiciels standards basés sur un modèle ne peuvent prendre en compte ces morphologies que dans des configurations d'auto-irradiation. La correction appliquée est alors efficace.

Par ailleurs, la prise en compte des tumeurs par les méthodes standards ne peut être que partielle. MIRDOSE3 ne considère que des tumeurs sphériques indépendamment du reste du modèle. Au contraire, une dosimétrie personnalisée permet de modéliser toutes les configurations tumorales et de calculer les irradiations entre les tumeurs et les organes environnants. Des méthodes intermédiaires ont été développées, comme par exemple le logiciel MABDOSE [32, 33] (section 1.4.4.1) qui permet d'introduire des tumeurs sphériques dans le modèle et prend alors en compte la géométrie créée par calcul Monte Carlo.

Enfin, lors d'irradiation à distance, aucune correction ne peut être appliquée du fait de l'influence de la forme et de la position des organes source et cible. Dans cette configuration, les résultats obtenus par dosimétrie standard diffèrent des résultats spécifiques de manière importante. Cet aspect ne peut être pris en compte par un modèle.

De manière générale, les doses auto-absorbées sont très supérieures à celles absorbées à distance de la source. Si l'on s'intéresse uniquement aux doses auto-absorbées dans les organes sources, un calcul simple (contribution électronique dans un milieu homogène infini) est suffisant. Cependant, si l'on souhaite calculer la dose absorbée dans un organe pas ou peu fixant, la contribution de l'auto-irradiation est nulle ou faible et un calcul Monte-Carlo est alors nécessaire. Ceci est montré dans le chapitre suivant pour un cas réaliste de radiothérapie vectorisée (section 5.3.3).

4.6 Conclusion

La comparaison entre les calculs du logiciel OEDIPE et la mesure est satisfaisante. De même, les résultats obtenus avec OEDIPE et le logiciel SCMS, basé sur un principe similaire, sont proches. Ces résultats valident le logiciel OEDIPE.

Une analyse détaillée montre que parmi les différentes sources de variation du calcul dosimétrique, la diversité morphologique de la population est prépondérante. Il faut

notamment considérer que la population concernée par les études dosimétriques en contamination interne ou en radiothérapie vectorisée est en mauvaise santé. De nombreux patients ont subi avant irradiation, une tumorectomie, parfois accompagnée de l'ablation partielle d'un organe. De même, certaines personnes contaminées subissent des traitements chirurgicaux destinés à éviter l'extension de la contamination et la nécrose des tissus. Contrairement aux logiciels standards, le logiciel OEDIPE permet de prendre en compte la morphologie réelle des sujets contaminés et des patients. Cependant, nous avons montré que les estimations dosimétriques standards peuvent être adaptées en fonction des patients dans le cas d'auto-irradiations. De même, les méthodes standards ne permettent pas de calculer l'irradiation à distance entre les tumeurs et les organes environnants. On peut alors considérer que la dosimétrie standard n'est efficace que pour calculer les doses auto-absorbées dans les organes et les tumeurs. La précision du calcul de la dose absorbée dans les tumeurs est cependant limitée par la modélisation exclusivement sphérique des tumeurs. L'utilisation du logiciel OEDIPE n'est donc justifiée que si les doses absorbées par irradiation à distance ont une contribution non négligeable sur la dose absorbée totale. L'utilisation de radionucléides émetteurs γ , tel que l'iode 131, permet d'envisager une telle configuration.

Les études comparatives de validation du logiciel OEDIPE ont été réalisées à l'échelle de l'organe. OEDIPE permet cependant la réalisation d'études dosimétriques à l'échelle tissulaire. Dans ce cas, les résultats sont présentés sous forme d'isodoses superposées aux images anatomiques. Ceci apporte une information supplémentaire et permet de déterminer les hétérogénéités de dose dans les tumeurs et les organes. De la même manière, OEDIPE permet de prendre en compte l'activité cumulée à l'échelle du voxel, prenant ainsi en compte l'hétérogénéité de fixation du radionucléide dans les tumeurs et les organes sources.

Bibliographie

- [1] Martin S, Lisbona A, Richard J, Morteau S, Denizot B and Bardiès M. Production of new thermoluminescent mini-dosimeters. *Phys. Med. Biol.*, 45, 479-94, 2000
- [2] Jarnet D, Denizot B, Bitar A, Bardiès M, Lisbona A and Jallet P. New thermoluminescent dosimeters (TLD) : optimization and characterization of TLD threads sterilizable by autoclave. *Phys Med Biol.*, 7;49(9) :1803-15, 2004
- [3] Jarnet Delphine. Conception et caractérisation d'un fil dosimétrique co-extrudé de LiF : Mg, Cu, P. Utilisation en dosimétrie *in-vivo* et en radioprotection. Thèse, Université d'Angers, France, 2004
- [4] Yoriyaz H, Dos Santos A, Stabin MG and Cabezas R. Absorbed fractions in a voxel-based phantom calculated with the MCNP-4B code.. *Med. Phys.* 27, 7 :1555-62, 2000
- [5] Yoriyaz H, Stabin MG and Dos Santos A. Monte Carlo MCNP-4B-based absorbed distribution estimates for patient-specific dosimetry. *J. Nucl. Med.* 42 :662-69, 2001
- [6] Briesmeister JF. *MCNPTM* - A general Monte Carlo N-particle transport code, version 4B. *Report LA-12625-M. Los Alamos, NM : Los Alamos National Laboratory*, 1997
- [7] Hendricks JS. MCNPX, version 2.5e. *Report LA-UR-04-0569, Los Alamos, NM : Los Alamos National Laboratory*, 2004
- [8] Snyder WS, Ford MR, Warner GG and Watson SB. MIRD Pamphlet No 11 : "S", absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *Society of Nuclear Medicine*. 1975
- [9] Clairand I, Bouchet LG, Ricard M, Durigon M, Di Paola M and Aubert B. Improvement of internal dose calculations using mathematical models of different adult heights. *Phys. Med. Biol.* 45 :2771-85, 2000
- [10] Stabin MG. MIRDOSE : personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J. Nucl. Med.*,37(3) :538-46, 1996
- [11] Chiavassa S, Aubineau-Lanièce I, Bitar A, Ferrer L, Franck D, Jourdain JR and Bardiès M. Validation of a personalised dosimetric evaluation tool (Oedipe) for targeted radiotherapy based on the Monte Carlo MCNPX code. *Phys. Med. Biol.*, soumis
- [12] Nelson WR, Hirayama H and Rogers DWO. The EGS4 Code System *SLAC-265, Standford : Standford Linear Accelerator Center*, 1985
- [13] Chiavassa S, Lemosquet A, Aubineau-Lanièce I, De Carlan L, Clairand I, Ferrer L, Bardiès M, Franck D and Zankl M. Dosimetric comparison of Monte Carlo codes (EGS4, MCNP, MCNPX) considering external and internal exposures of the Zubal phantom to electron and photon sources. *Radiation Protection Dosimetry*, sous presse

- [14] Petoussi-Henß N and Zankl M. Voxel anthropomorphic models as a tool for internal dosimetry. *Radiation Protection Dosimetry*, 79, 1-4, 415-18, 1998
- [15] Cristy M and Eckerman KF. Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources. *ORNL/NUREG/TM-8381/V1. Oak Ridge, TN : Oak Ridge National Laboratories* 1987
- [16] ICRP Publication 38. Radionuclide Transformations : Energy and Intensity of Emissions *Annals of the ICRP 11-13. Oxford : Pergamon Press* 1983
- [17] Zubal IG, Harrel CR, Smith EO, Rattner Z, Gindi GR and Hoffer PB. Computerized Three-dimensional Segmented Human Anatomy. *Med. Phys.* 21(2) 299-302, 1994
- [18] Veit R, Zankl M, Petoussi N, Mannweiler E, Williams G and Drexler G. Tomographic anthropomorphic models, Part I : Construction technique and description of models of an 8 week old baby and a 7 year old child *GSF-Bericht 3/89 (Neuherberg : GSF - National Research Center for Environment and Health)* 1989
- [19] Roussin RW. Description of the DLC-99/HUGO Package of Photon Interaction Data in ENDF/B-V Format *ORNL/RSIC-46. Oak Ridge, TN : Oak Ridge National Laboratories* 1983
- [20] International Commission on Radiation Units and Measurements. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement *ICRU report 44. Bethesda, MD, 1989*
- [21] Sakamoto Y. PHOTX data as PEGS4 photon cross section data. *Proceeding of the Third EGS4 User's Meeting in Japan, KEK Proceeding 93-15, 1993*
- [22] Bielajew AF and Rogers DWO. PRESTA : the parameter reduced electron-step transport algorithm for electron Monte Carlo transport. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res.*, B18 :165-81, 1987
- [23] DeMarco JJ, Wallace RE and Boedeker K. An analysis of MCNP cross-sections and tally methods for low-energy photon emitters. *Phys. Med. Biol.*, 47 :1321-32, 2002
- [24] Storm E and Israel H. Photon cross-sections from 1 keV to 100 MeV for elements $Z = 1$ to $Z = 100$. *Nucl. Data. tables*, A 7, 566-75, 1970
- [25] Weber DA, Eckerman KF, Dillman LT and Ryman JC. MIRD radionuclide data and decay schemes. *The society of nuclear medicine*, N.Y. 1989
- [26] Stabin MG, Watson EE, Cristy M, Ryman JC, Eckerman KF, Davis JL, Marshall D and Gehlen MK Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the nonpregnant adult female and the end of each trimester of pregnancy *ORNL/TM-12907. Oak Ridge, TN : Oak Ridge National Laboratories* 1995
- [27] Ryman JC, Warner GG and Eckerman KF. ALGAMP – a Monte Carlo radiation transport code for calculating specific absorbed fractions of energy from internal or external photon sources. *ORNL/TM-8377. Oak Ridge National Laboratory* 1987
- [28] Loevinger R and Berman M. MIRD Pamphlet N° 1- A schema for absorbed dose calculations for biological-distributed radionuclides. *New York : Society of Nuclear Medicine.*, 1969
- [29] Peter J, Tornai MP and Jaszczak R.J. Analytical versus voxelized phantom representation for Monte Carlo simulation in radiological imaging *IEEE trans. Med. Imaging* 19, 5 :556-64, 2000

- [30] Delpon G. Optimisation des protocoles d'imagerie quantitatives planaire pour la dosimétrie lors d'études cliniques de radioimmunothérapie à l'iode 131. *Thèse, Université Paul Sabatier, Toulouse, France, 2002*
- [31] Stabin MG, Sparks RB and Crowe E. OLINDA/EXM : the second generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J. Nucl. Med.*, 46 :1023-27, 2005
- [32] Johnson TK, McClure D and McCourt S. MABDOSE. I : Characterization of a general purpose dose estimation code. *Med. Phys.* 26 :1389-95, 1999
- [33] Johnson TK, McClure D and McCourt S. MABDOSE. II : Validation of a general purpose dose estimation code. *Med. Phys.* 26(7) :1396-403, 1999

Chapitre 5

Applications

5.1 Introduction

Le logiciel OEDIPE a été développé puis validé. La validation étant satisfaisante, il a été utilisé pour deux études dosimétriques. La première étude est une étude de radioprotection réalisée pour une application diagnostique de médecine nucléaire. Dans ce contexte, cependant, la réalisation d'une dosimétrie standard est considérée comme suffisante. OEDIPE a également été utilisé en radiothérapie vectorisée. Un protocole de dosimétrie personnalisée a été mis en place pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires par injection intra-artérielle de Lipiodol marqué à l'iode 131.

5.2 Etude de l'impact dosimétrique du marquage défectueux du HDP par le technétium 99m [1, 2]

Cette étude a été réalisée en collaboration avec les Dr. Petiet et Guiraud-Vitoux du laboratoire de biophysique de la faculté Xavier Bichat (Paris).

5.2.1 Contexte

La molécule d'Hydroxyméthylène DiPhosphonate (HDP) (Figure 5.1) marquée au technétium 99m (^{99m}Tc) est un radiopharmaceutique couramment utilisé en médecine nucléaire pour le diagnostic et le suivi des cancers avec métastases osseuses [3, 4, 5] (Figure 5.2).

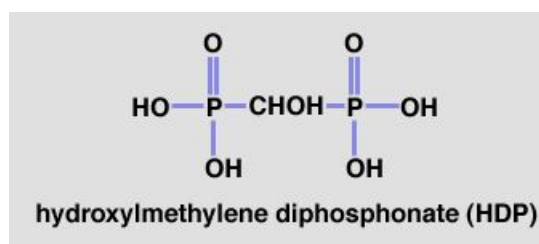


FIG. 5.1 – Molécule d'Hydroxyméthylène DiPhosphonate (HDP).

Le ^{99m}Tc est un radionucléide émetteur γ , essentiellement, avec une raie principale à 141 keV (Table 5.1). Sa période physique est courte (6,02 heures). De plus, son mode de production est facile. Ses caractéristiques en font un radionucléide idéal et très utilisé dans les applications diagnostiques en médecine nucléaire.

TAB. 5.1 – Principales émissions du technétium 99m, d'après la table des radionucléides du LNHB (Commissariat à l'Energie Atomique), 13/11/01-5/8/2004, données disponibles sur le site http://www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEPdata.htm.

Type d'émissions	Energie (keV)	Intensité (%)
électrons	119,467	9,20
	137,468	1,142
X	18,3672	4,21
	20,619	1,12
gamma	140,511	88,5

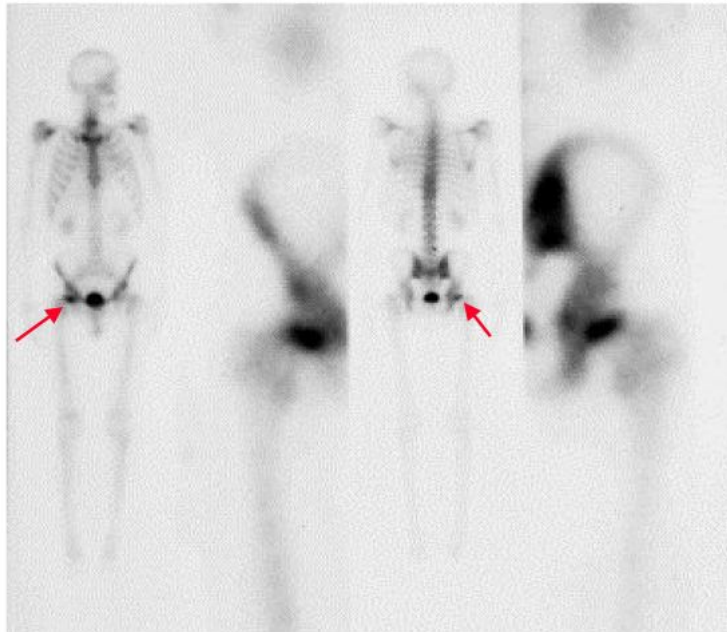


FIG. 5.2 – Détection d'une métastase osseuse sur scintigraphie planaire corps entier, par injection de ^{99m}Tc -HDP.

Le HDP est un vecteur métabolique. La biodistribution du ^{99m}Tc -HDP est bien connue ainsi que sa fixation (essentiellement osseuse) et son élimination [5]. Durant les premières 24 heures suivant l'injection, le ^{99m}Tc -HDP est rapidement éliminé par le sang et d'autres tissus non-osseux tout en s'accumulant dans le squelette et l'urine. La fixation sanguine est de l'ordre de 10% de l'activité injectée une heure après l'injection et continue à diminuer jusqu'à 6%, 4% et 3% au bout de 2, 3 et 4 heures respectivement. Cette activité circulante induit la fixation et l'irradiation de certains organes tels que le foie, la rate ou la vessie. Après 24 heures, 50% de l'activité injectée est fixée par le squelette.

L'oxydation du ^{99m}Tc est souvent responsable du marquage défectueux du HDP [6]. Or, la qualité des images en Médecine Nucléaire et leur interprétation est indissociable du marquage du radiopharmaceutique utilisé. Un radiomarquage défectueux entraîne la dégradation des images et la diminution du rapport signal/bruit. Il est aussi responsable d'une modification importante de la biodistribution (nouveaux organes cibles, rétention plus importante des produits marqués) ce qui induit des conséquences dosimétriques très différentes de celles attendues. Dans le cadre d'un marquage défectueux du HDP par le ^{99m}Tc , le complexe formé, administré à l'animal (rat) présente en dehors d'une fixation osseuse moindre, une fixation hépatique et splénique importante. Des études cinétiques préliminaires montrent que la fixation hépatique et splénique atteint très rapidement un maximum et reste importante dans le temps [4].

L'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) a réalisé une étude dosimétrique pour quantifier l'impact d'un marquage défectueux chez l'homme. Plusieurs méthodes, dont le logiciel OEDIPE, ont été utilisées pour cette étude.

5.2.2 Données de l'étude

D'après les mesures expérimentales réalisées par le laboratoire de biophysique Xavier Bichat, le marquage défectueux du ^{99m}Tc -HDP entraîne une fixation dans le foie de 30 à 50 % de l'activité injectée alors que pour un marquage normal, cette fixation est inférieure à 4%. L'augmentation est considérable. En particulier, l'activité fixée dans le foie 240 minutes après l'injection (négligeable pour un marquage normal) atteint 33 % pour un marquage défectueux (Table 5.2). De même, la fixation du radiopharmaceutique augmente de manière significative dans la rate lorsque le marquage est défectueux. Cette fixation reste toute fois très inférieure (de l'ordre de quelques %) à la fixation dans le foie. Pour les besoins de l'étude, ces mesures réalisées chez le rat sont considérées comme transposables à l'homme.

TAB. 5.2 – Pourcentage de fixation (%A) dans le foie et la rate au cours du temps pour un marquage normal et défectueux du ^{99m}Tc -HDP.

		Temps (min) après administration		
Marquage	Organes sources	5	30	240
Normal	Foie	3,92 %	1,79 %	-
	Rate	0,15 %	0,34 %	-
Défectueux	Foie	49,57 %	38,85 %	33,0 %
	Rate	2,82 %	1,57 %	0,63 %

Connaissant l'activité de ^{99m}Tc -HDP généralement injectée chez l'homme ($7,5 \cdot 10^8$ Bq), nous avons calculé les activités fixées dans le foie et la rate pour un marquage normal et défectueux (Table 5.3). L'activité au temps t (A_t) est calculée à partir des pourcentages de fixation %A, de l'activité injectée (A_0) et de la période physique (T) du ^{99m}Tc , (6,01 heures) suivant l'équation :

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\frac{\ln 2 \cdot t}{T}} \cdot \%A \quad (5.1)$$

TAB. 5.3 – Activité (Bq) fixée dans le foie et la rate au cours du temps pour un marquage normal et défectueux du ^{99m}Tc -HDP.

		Temps (min) après administration		
Marquage	Organes sources	5	30	240
Normal	Foie	2,91e+07	1,27e+07	-
	Rate	1,14e+6	2,41e+06	-
Défectueux	Foie	3,68e+08	2,75e+08	1,95e+08
	Rate	2,09e+07	1,11e+07	3,75e+06

Le débit de dose dans les organes, considérant uniquement le foie et la rate comme organe source, est calculé suivant le formalisme du MIRD [7] :

$$\dot{D}_m = A_{\text{Foie}} * S_{(m \leftarrow \text{Foie})} + A_{\text{Rate}} * S_{(m \leftarrow \text{Rate})} \quad (5.2)$$

où \dot{D}_m est le débit de dose dans l'organe m ($\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}$), A_{Foie} et A_{Rate} sont les activités aux temps t (Bq) et $S_{(m \leftarrow \text{Foie})}$ et $S_{(m \leftarrow \text{Rate})}$ sont les facteurs S entre les organes sources, foie et rate, et l'organe cible m ($\text{Gy} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).

Les facteurs S ont été calculés à partir de 3 méthodes :

- le logiciel SEECAL, développé par Cristy et Eckerman [8], qui calcule les facteurs S pour l’homme de référence, modèle mathématique décrit par le rapport 23 de la CIPR [9],
- le rapport N° 11 du MIRD [10] qui donne des tables de facteurs S pour le modèle mathématique standard adulte décrit dans le rapport N° 5 révisé du MIRD [11],
- et le logiciel OEDIPE avec lequel nous avons calculé les facteurs S pour le modèle voxelisé de référence Zubal corps entier [12].

Le logiciel SEECAL et l’utilisation des données du rapport MIRD N° 11 sont des méthodes dosimétriques standards (section 1.4.4.1). Dans les deux cas, les fractions absorbées massiques pour les photons sont calculées par une méthode hybride (Monte Carlo et Point Kernel). Les fractions absorbées massiques pour les radiations non pénétrantes (électrons, β) sont égales à :

- $\frac{\phi_{(k \leftarrow h)}}{m_k}$ lorsque la source h et la cible k sont confondues ($k = h$), m_k étant la masse de l’organe source-cible, et $\phi_{(k \leftarrow h)}$ étant la fraction absorbée dans l’organe source-cible.
- 0 lorsque la source h et la cible k sont distinctes ($k \neq h$).

De plus, les trois méthodes utilisées sont basées sur des modèles différents. L’homme de référence et l’adulte du rapport MIRD N° 5 révisé sont deux modèles mathématiques proches. Le modèle voxelisé de Zubal corps entier correspond à une matrice de 147 x 493 x 87 voxels cubiques, de 3,6 mm³, composée de 86 organes et tissus (Figure 5.3). Il a été créé à partir du modèle de Zubal tête-torse auquel ont été rajouté les bras et les jambes du modèle VIP Man [13].

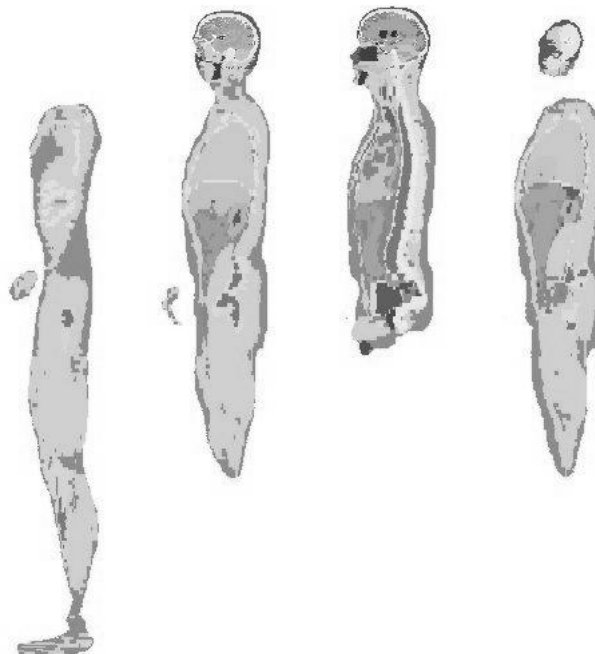


FIG. 5.3 – Coupes sagittales du modèle voxelisé de Zubal corps entier [12].

Nous avons segmenté le modèle de Zubal pour 15 organes et tissus d’après les données de l’ICRU 44 [14]. Les densités affectées à chaque tissu et organe sont pour :

- l’air extérieur et intérieur au modèle : 0,0012 g.cm⁻³
- les poumons : 0,26 g.cm⁻³

- la moelle osseuse : $1,03 \text{ g.cm}^{-3}$
- la peau : $1,09 \text{ g.cm}^{-3}$
- le sang, le foie et la rate : $1,06 \text{ g.cm}^{-3}$
- le cartilage : $1,10 \text{ g.cm}^{-3}$
- la graisse : $0,95 \text{ g.cm}^{-3}$
- l'os cortical et les dents : $1,92 \text{ g.cm}^{-3}$
- l'os spongieux : $1,18 \text{ g.cm}^{-3}$
- le cerveau et le pancréas : $1,04 \text{ g.cm}^{-3}$

Le reste du corps a été considéré comme du tissu mou avec une densité de $1,05 \text{ g.cm}^{-3}$.

De plus, dans le modèle de Zubal initial, le contenant et la paroi de l'estomac ne sont pas dissociés (Figure 5.4.a) et la peau et la graisse sont regroupées dans un seul organe (Figure 5.5.a). Cela ne correspondant pas aux deux modèles mathématiques, nous avons resegmenté le modèle de Zubal. Pour dissocier la paroi de l'estomac du contenant, nous avons considéré que la paroi était constituée des voxels initiaux de l'estomac qui n'étaient pas entourés uniquement par des voxels de l'estomac. Les autres voxels ont été considérés comme le contenant de l'estomac (Figure 5.4.b). Pour dissocier la peau de la graisse, nous avons considéré que seul les voxels initiaux de peau qui étaient en contact avec l'air extérieur entourant le modèle étaient effectivement de la peau (Figure 5.5.b).

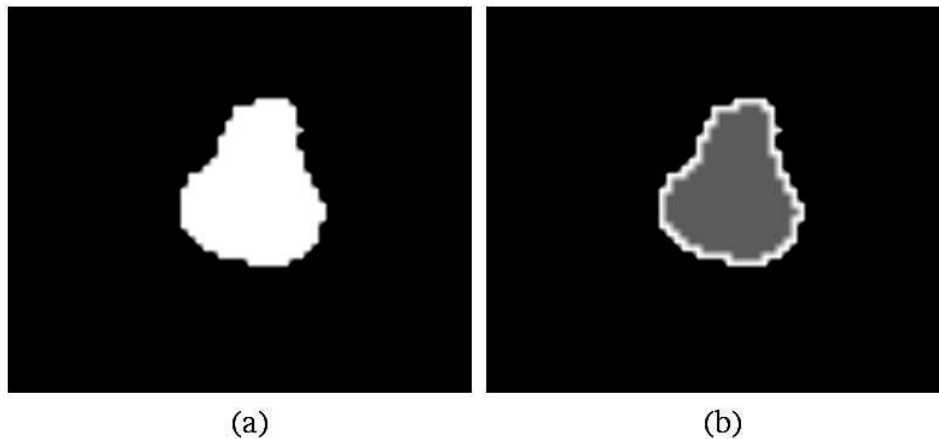


FIG. 5.4 – Représentation sur une coupe transversale de l'estomac du modèle de Zubal initial regroupant le contenant et la paroi (a) et du même organe après segmentation du contenant (gris) et de la paroi (blanc) (b).



FIG. 5.5 – Représentation sur une coupe transversale de la peau et de la graisse définies comme un organe unique dans le modèle de Zubal initial (a) et représentation de la peau sur la même coupe après la réalisation d’une nouvelle segmentation (b).

Par ailleurs, selon le rapport 26 de la CIPR [15], l’endoste, une fine membrane de tissu conjonctif qui tapisse les parois de toutes les cavités vascularisées du tissu osseux, est le tissu à risque pour le développement de cancer osseux. Cette membrane renferme des cellules produisant ou détruisant la substance osseuse et pouvant former les éléments sanguins. L’organe cible osseux considéré par le logiciel SEECAL pour l’homme de référence correspond à l’endoste. Il est modélisé sous la forme d’une couche de $10 \mu\text{m}$ d’épaisseur. Compte tenu de la faible épaisseur de cet organe par rapport à la taille des voxels du modèle de Zubal ($3,6 \text{ mm}^3$), nous ne pouvions le modéliser. Cet organe cible n’a donc pas été considéré dans notre étude.

Le rapport 23 de la CIPR et le rapport MIRD N°5 révisé donnent les masses des organes des modèles mathématiques. Nous avons calculé les masses du modèle de Zubal d’après les densités données ci-dessus. On constate que les masses des organes du modèle de Zubal sont relativement éloignées de celles des deux modèles mathématiques (Table 5.4). Ces deux derniers sont au contraire très proches l’un de l’autre.

5.2.3 Calculs

A partir des ces trois méthodes nous avons calculé les débits de dose moyens (Equation 5.2) et les doses équivalentes engagées sur 50 ans, H (Sievert, Sv), dans différents organes cibles dont le foie et la rate [16]. Pour cela, nous avons supposé que l’activité était constante suivant 3 paliers (correspondants aux 3 mesures effectuées, 5, 30 et 240 minutes après l’injection), et nous avons considéré la décroissance radioactive du ^{99m}Tc (Equation 5.3) :

$$H_m = \dot{D}_m(5 \text{ min}) \int_{t=0 \text{ min}}^{30 \text{ min}} e^{-\frac{\ln 2}{T}t} dt + \dot{D}_m(30 \text{ min}) \int_{t=30 \text{ min}}^{240 \text{ min}} e^{-\frac{\ln 2}{T}t} dt + \dot{D}_m(240 \text{ min}) \int_{t=240 \text{ min}}^{50 \text{ ans}} e^{-\frac{\ln 2}{T}t} dt \quad (5.3)$$

où H_m est la dose engagée sur 50 ans dans l’organe m (Sv), $\dot{D}_m(5 \text{ min})$, $\dot{D}_m(30 \text{ min})$ et $\dot{D}_m(240 \text{ min})$ sont les débits de dose ($\text{Sv} \cdot \text{s}^{-1}$) aux temps $t=5$, 30 et 240 minutes respectivement et T est la période physique du ^{99m}Tc (6,01 heures).

Pour les besoins de l’étude, nous avons calculé le rapport des doses engagée sur 50 ans dans le foie et la rate entre un marquage normal et défectueux.

TAB. 5.4 – Masses (g) des organes et tissus de 3 modèles : le modèle voxélisé de Zubal, l’homme de référence décrit par la CIPR 23 et le modèle mathématique adulte décrit par le rapport MIRD N° 5 révisé.

Organes ou Tissus	Zubal (avec bras et jambes)	Homme de référence CIPR 23	Homme adulte MIRD 5 révisé
Glandes surrénales	3	14	16
Vessie (paroi)	154	45	45,13
Squelette	11097	7000	7474
Estomac (paroi)	84	150	150
Petit intestin (paroi)	1296	640	644
Gros intestin (paroi)	896	370	369
Reins	373	310	284,2
Foie	1448	1800	1809
Poumons	756	1000	999,2
Muscle	36404	28000	28000
Pancréas	384	100	60,27
Moelle osseuse rouge	1439	1500	1500
Peau	5218	2600	2833
Rate	275	180	173,6

Pour nos calculs, nous avons utilisé le code MCNPX2.5e, via OEDIPE. Nous avons considéré toutes les émissions du ^{99m}Tc (photons, électrons et β) d’après les données de la CIPR 38 [17]. Les résultats ont été obtenus avec une incertitude statistique inférieure à 5 %.

5.2.4 Résultats

Les résultats obtenus montrent que le marquage défectueux du HDP par le ^{99m}Tc entraîne une augmentation de la dose engagée sur 50 ans d’un facteur 20 dans le foie et d’un facteur 4 environ dans la rate par rapport à un marquage normal (Table 5.5).

TAB. 5.5 – Doses équivalentes engagées sur 50 ans, H (mSv), dans le foie et la rate considérant un marquage normal et défectueux du HDP par le ^{99m}Tc . Ces résultats ont été obtenus à partir de 3 méthodes basées sur 3 modèles différents. Les organes sources considérés sont le foie et la rate. Les rapports correspondent aux H défectueux sur les H normaux.

	SEECAL + l’homme de référence (CIPR 26)	MIRD11 + modèle adulte (MIRD 5 révisé)	OEDIPE + Zubal
H_{Foie} Normal	1,54	1,56	1,78
H_{Foie} Défectueux	30,9	31,2	35,5
Rapports	20,06	20,00	19,94
H_{Rate} Normal	1,87	1,95	1,27
H_{Rate} Défectueux	7,11	7,34	4,90
Rapports	3,80	3,76	3,86

Bien que les rapports obtenus avec les trois méthodes soient très proches, on observe des écarts importants entre les valeurs de doses équivalentes engagées, H, calculées avec OEDIPE et avec les deux méthodes standards. On retrouve des écarts similaires considérant les autres organes cibles (Tables 5.6 et 5.7).

TAB. 5.6 – Doses équivalentes engagées sur 50 ans, H (mSv), dans différents organes cibles considérant un marquage **normal** du HDP par le ^{99m}Tc . Ces résultats ont été obtenus à partir de 3 méthodes basées sur 3 modèles différents. Les organes sources considérés sont le foie et la rate.

Organes cibles	SEECAL + l'homme de référence (CIPR 26)	MIRD11 + modèle adulte (MIRD 5 révisé)	OEDIPE + Zubal
Glandes surrénales	0,232	0,188	0,521
Vessie (paroi)	5,82e-3	6,09e-3	9,57e-3
Estomac (paroi)	0,126	0,122	0,320
Petit intestin (paroi)	6,02e-2	6,21e-2	1,30e-1
Gros intestin (paroi)	0,102	0,104	0,215
Reins	0,182	0,184	0,305
Poumons	0,104	0,097	0,174
Muscle	4,17e-2	4,52e-2	2,53e-2
Pancréas	0,270	0,252	0,369
Moelle osseuse rouge	4,36e-2	6,38e-2	3,39e-2
Peau	1,88e-2	1,93e-2	1,86e-2

TAB. 5.7 – Doses équivalentes engagées sur 50 ans, H (mSv), dans différents organes cibles considérant un marquage **défectueux** du HDP par le ^{99m}Tc . Ces résultats ont été obtenus à partir de 3 méthodes basées sur 3 modèles différents. Les organes sources considérés sont le foie et la rate.

Organes cibles	SEECAL + l'homme de référence (CIPR 26)	MIRD11 + modèle adulte (MIRD 5 révisé)	OEDIPE + Zubal
Glandes surrénales	4,07	3,18	9,74
Vessie (paroi)	0,107	0,111	0,176
Estomac (paroi)	1,54	1,49	4,91
Petit intestin (paroi)	1,08	1,11	2,02
Gros intestin (paroi)	1,86	1,98	4,03
Reins	2,82	2,83	5,04
Poumons	1,88	1,74	3,01
Muscle	0,705	0,774	0,436
Pancréas	3,78	3,23	6,39
Moelle osseuse rouge	0,768	0,112	0,594
Peau	0,333	0,341	0,326

Les rapports entre les doses équivalentes engagées calculées avec OEDIPE et les deux méthodes standards sont globalement plus importants que les rapports calculés entre les deux méthodes standards (Tables 5.8 et 5.9). Ces rapports sont compris entre 0,68 et 1,28 si l'on compare les méthodes standards et entre 0,19 et 1,88 si l'on compare OEDIPE aux 2 méthodes standards.

TAB. 5.8 – Rapport des doses équivalentes engagées sur 50 ans calculées à partir de 3 méthodes dans différents organes cibles considérant un marquage **normal** du HDP par le ^{99m}Tc .

Organes cibles	SEECAL / OEDIPE	MIRD11 / OEDIPE	SEECAL / MIRD11
Glandes surrénales	0,44	0,36	1,23
Vessie (paroi)	0,55	0,64	0,96
Estomac (paroi)	0,39	0,38	1,03
Petit intestin (paroi)	0,46	0,48	0,97
Gros intestin (paroi)	0,47	0,48	0,98
Reins	0,60	0,60	0,99
Poumons	0,60	0,56	1,07
Muscle	1,65	1,79	0,92
Pancréas	0,73	0,68	1,07
Moelle osseuse rouge	1,29	1,88	0,68
Peau	1,01	1,04	0,97

TAB. 5.9 – Rapport des doses équivalentes engagées sur 50 ans calculées à partir de 3 méthodes dans différents organes cibles considérant un marquage **défectueux** du HDP par le ^{99m}Tc .

Organes cibles	SEECAL / OEDIPE	MIRD11 / OEDIPE	SEECAL / MIRD11
Glandes surrénales	0,42	0,33	1,28
Vessie (paroi)	0,61	0,63	0,96
Estomac (paroi)	0,31	0,30	1,03
Petit intestin (paroi)	0,53	0,55	0,97
Gros intestin (paroi)	0,46	0,49	0,94
Reins	0,56	0,56	1,00
Poumons	0,62	0,58	1,08
Muscle	1,62	1,78	0,91
Pancréas	0,59	0,51	1,17
Moelle osseuse rouge	1,29	0,19	0,69
Peau	1,02	1,05	0,98

Les écarts constatés étaient attendus puisque les deux modèles mathématiques (Homme de référence de la CIPR 23 et homme adulte du MIRD 5 révisé) sont très différents du modèle de Zubal en terme de position, forme et masse des organes. Par exemple, le foie et les reins du modèle adulte du MIRD 5 révisé ont une masse, une forme et une position relative très différentes de ceux du modèle de Zubal. Notamment, le rein droit du modèle de Zubal est superposé au foie, ce qui n'est pas le cas du modèle mathématique (Figure 5.6). Ainsi, le rapport constaté entre les doses équivalentes engagées dans les reins calculées avec OEDIPE et à partir du rapport N° 11 du MIRD (0,60 dans le cas normal et 0,56 dans le cas défectueux) s'explique, d'une part, par le rapport des masses des reins (0,76) et du foie (1,25) des deux modèles, et d'autre part, par les différences de forme et de position de ces deux organes.

Par ailleurs, le mode et le code de calcul ainsi que la définition du modèle (mathématique vs. voxélisé) diffèrent entre les méthodes standards et OEDIPE. Cependant, nous avons montré précédemment, dans des conditions similaires, que ces facteurs influent peu sur le calcul dosimétrique (section 4.4).

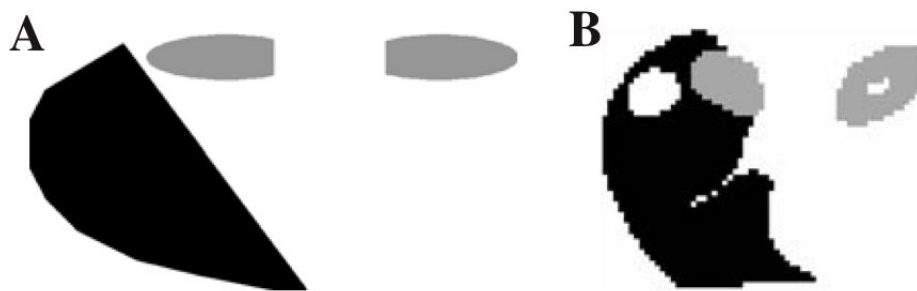


FIG. 5.6 – Reins (gris) et foie (noir) du modèle mathématique adulte défini par le rapport MIRD N° 5 révisé (A) et du modèle voxelisé de Zubal (B).

5.2.5 Conclusion

Les trois méthodes utilisées pour cette étude ont permis d'établir qu'un marquage défectueux du HDP par le ^{99m}Tc entraînait une augmentation de la dose engagée dans le foie et la rate d'un facteur 20 et 4 respectivement.

Des écarts sont cependant constatés entre les doses équivalentes engagées calculées à partir des trois méthodes. Ces écarts, faibles entre les deux méthodes standards, deviennent importants si l'on considère le logiciel OEDIPE et le modèle de Zubal. Cependant, compte tenu des faibles doses équivalentes engagées (de l'ordre de quelques mSv), les calculs ne requièrent pas une précision importante. De plus, bien que le modèle de Zubal ait une anatomie plus réaliste que les modèles mathématiques, il s'agit toujours d'un modèle.

Pour une application de radioprotection comme celle-ci qui concerne des doses très faibles, la réalisation d'une dosimétrie spécifique ne s'avère pas forcément nécessaire. Cependant, les modèles voxelisés créés à partir d'images anatomiques sont plus réalistes que les modèles mathématiques standards. Leur utilisation, considérant un modèle voxelisé dont le poids et la taille se rapprocheraient de ceux du patients, permettrait de réaliser des estimations dosimétriques plus précises. Des fractions absorbées massiques ont été tabulées pour différents modèles voxelisés [18, 19].

5.3 Etudes dosimétriques personnalisées en radiothérapie vectorisée : traitement des carcinomes hépatocellulaires par injection de Lipiodol marqué à l'iode 131

Ces études ont été réalisées en collaboration avec le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) Eugène Marquis de Rennes.

5.3.1 Données cliniques

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un cancer fréquent. Il occupe le 5^{ème} rang avec environ 437000 nouveaux cas par an dans le monde et son incidence est en augmentation dans de nombreux pays, principalement en raison d'une augmentation de l'hépatite chronique C. De plus, le pronostic de ce cancer est sombre. En effet, l'analyse des registres

du cancer indique que le rapport mortalité/incidence est autour de 1, signifiant que, le diagnostic porté, la grande majorité des patients décéderont dans l'année [20].

On distingue trois types de traitements à visée curative : la résection, la transplantation et la destruction percutanée. Le niveau de preuve de l'intérêt de ces traitements est faible [21]. La transplantation peut être curative mais les contre-indications, qui sont fréquentes (âge, état physiologique) et la pénurie de greffons en limitent les indications. En raison de l'allongement du délai d'attente avant transplantation, qui fait courir un risque de progression tumorale, il se pose le problème d'un traitement "d'attente". A l'heure actuelle, le choix se porte généralement sur la destruction percutanée par alcoolisation ou radiofréquence ou sur la chimioembolisation [22]. L'injection intra-artérielle de lipiodol radioactif ou la résection hépatique peuvent être également utilisés comme traitement d'attente avant transplantation.

Après un traitement à visée curative se pose le problème du risque de récurrence qui est très élevé. Des essais préliminaires suggèrent l'intérêt de l'injection intra-artérielle hépatique de lipiodol radioactif dans le traitement préventif des récurrences.

Le traitement palliatif du CHC peut être réalisé de différentes manières. Des études randomisées sont en faveur de l'efficacité de l'injection intra-artérielle de lipiodol radioactif en cas de thrombose portale [23, 24, 25] ou après résection [26].

5.3.1.1 Caractéristiques du Lipiodol

Le lipiodol joue le rôle de vecteur pour l'iode 131. Le radiopharmaceutique résultant du radiomarquage par l'iode 131 du Lipiodol s'appelle le LipiocisTM (Cis Bio International). Le lipiodol est composé d'esters éthyliques d'acides gras iodés (huile d'oeillette). Sa teneur en iode est naturellement élevée ($0,48 \text{ g.ml}^{-1}$), ce qui rend aisé son radiomarquage par l'iode 131 et permet d'obtenir des activités spécifiques élevées nécessaires à la thérapie. Le lipiodol a la particularité, lors de son injection dans l'artère hépatique de patients atteints d'un CHC, de suivre le flux artériel, de se distribuer principalement au sein des formations tumorales (Figure 5.7) et d'y rester durant une longue période (plusieurs mois). Ceci s'explique par le fait que le CHC est une tumeur hypervascularisée par voie artérielle. L'injection intra-artérielle de LipiocisTM est donc un traitement de radiothérapie vectorisée par application locorégionale.

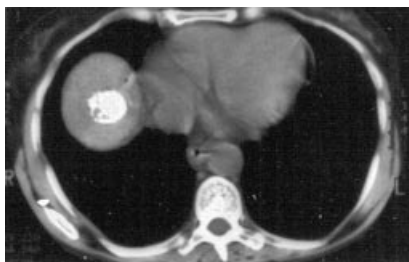


FIG. 5.7 – Prise de contraste lipiodolée d'un CHC (site [http : //jryx.net.cn/redianluntan_hcc.htm](http://jryx.net.cn/redianluntan_hcc.htm), consulté en 2005). La zone circulaire blanche correspond à une tumeur hépatique (CHC) fixant le Lipiodol.

5.3.1.2 Biodistribution du LipiocisTM

Après injection de LipiocisTM dans l'artère hépatique du patient atteint de CHC, Bourguet et Raoul [27] ont montré que :

- Près de 75% du Lipiocis injecté reste emprisonné au niveau hépatique ; le reste est retrouvé au niveau pulmonaire. La rétention en dehors de ces deux zones est minime [28]. Les auteurs notent une très faible fixation thyroïdienne.
- Au niveau hépatique, le rapport de fixation tumeur/foie est variable suivant les patients, le plus souvent supérieur à 5. Ce rapport augmente au cours du temps, la clairance au niveau du foie étant relativement lente.
- Les paramètres restent stables après une seconde injection, montrant l'absence de saturation de la fixation et permettant donc d'envisager des injections répétées.

5.3.1.3 Modalités d'administration du LipiocisTM

L'injection du LipiocisTM se fait par voie artérielle hépatique au cours d'une artériographie. Celle-ci permet au radiologue de se repérer au cours de l'intervention pour positionner le cathéter près de la tumeur. Une fois le cathéter placé, le LipiocisTM est injecté. Un traitement comporte habituellement plusieurs injections (de deux à cinq), au rythme d'une par trimestre.

L'activité injectée est la même pour tous les patients, quelque soit la taille tumorale et le nombre d'injections déjà réalisées : 2,2 GBq (60 mCi).

5.3.2 Objectif de la dosimétrie personnalisée pour le traitement des CHC par injection intra-artérielle de ¹³¹I-Lipiodol

Actuellement, le traitement des CHC par injection de LipiocisTM n'est pas optimisé puisque la même activité est injectée à tous les patients sans tenir compte de leurs paramètres morphologiques et biologiques. Ceci entraîne chez certains patients un sous dosage dans la tumeur ne permettant pas un traitement efficace. De plus, des pneumopathies apparaissent chez 2% des patients. Elles sont létales dans 50% des cas. Ces pneumopathies pourraient être dues à un surdosage dans les poumons. L'idéal pour ce traitement serait la réalisation d'une dosimétrie pré-thérapeutique. Cela permettrait de déterminer pour chaque patient l'activité optimale à injecter pour avoir une irradiation maximale de la tumeur tout en protégeant les tissus sains, en particulier les poumons. La biodistribution du LipiocisTM devrait alors être déterminée pour chaque patient à partir d'une activité traçeuse faible. Cependant, la détermination d'une activité optimale nécessite de connaître la dose absorbée minimale permettant de détruire la tumeur ainsi que les limites maximales de doses absorbées dans les différents tissus sains à ne pas dépasser pour ne pas induire de complications. Ces doses sont connues en radiothérapie externe où le débit d'irradiation est élevé et le traitement fractionné. La dose absorbée nécessaire pour le contrôle d'un carcinome est de l'ordre de 65 à 75 Gy. La dose absorbée limite pour les poumons est fixée à 20 Gy. En radiothérapie vectorisée, l'irradiation est continue et de faible débit de dose. Les valeurs utilisées en radiothérapie externe ne sont donc pas directement transposables à la radiothérapie vectorisée.

Dans un premier temps, il est nécessaire de déterminer ces doses limites en réalisant des études dosimétriques sur un grand nombre de patients et en reliant les doses calculées aux effets constatés. Pour cela, les études dosimétriques réalisées doivent être précises. Nous avons montré précédemment que la morphologie des patients était une source de variation importante du calcul dosimétrique (section 4.5). Les dosimétries réalisées doivent donc prendre en compte la morphologie de chaque patient. De plus, le calcul d'une dose absorbée moyenne dans la tumeur ou les organes n'est pas un paramètre suffisant puisque la distribution de dose est généralement hétérogène au sein des tumeurs et organes. Le

calcul à l'échelle du voxel permet de mettre en évidence un sous dosage éventuel dans une zone tumorale ainsi qu'un surdosage éventuel dans les poumons pouvant être à l'origine de l'apparition d'une pneumopathie. Le logiciel OEDIPE satisfait aux conditions d'une dosimétrie précise puisqu'il permet de réaliser des dosimétries personnalisées à l'échelle des organes et des voxels.

Nous avons établi un protocole de dosimétrie personnalisée pour le traitement des CHC par injection de Lipiodol marqué à l'iode 131. Le calcul dosimétrique est réalisé avec le code MCNPX, via OEDIPE, à partir des images anatomiques tomодensitométriques des patients. Les résultats obtenus avec OEDIPE sont comparés à ceux obtenus avec le logiciel standard MIRDOSE3 [29]. Par ailleurs, la précision du calcul dosimétrique dépend directement du degré de précision avec lequel est déterminée l'activité cumulée. Nous avons réalisé, dans un premier temps, deux études dosimétriques à partir d'un protocole de quantification à l'échelle des organes. Dans un deuxième temps, un nouveau protocole de quantification à l'échelle du voxel a été mis en place. Ces protocoles et leur impact sur le calcul dosimétrique seront discutés.

M. Monsieur a réalisé des études dosimétriques pour 15 patients atteints de CHC et traités par injection de Lipiodol marqué à l'iode 131 [30]. Deux méthodes dosimétriques standards sont utilisées : le logiciel MIRDOSE3 et un calcul Monte-Carlo (MCNP4B [31]) considérant le modèle mathématique adulte ORNL [32]. La quantification est réalisée à l'échelle des organes à partir de deux séances d'imagerie scintigraphiques planaires. Il s'agit d'une quantification relative basée sur une source étalon d'iode 131 placée au pied des patients. Ce protocole dosimétrique sera discuté et comparé aux deux protocoles dosimétriques que nous avons développés.

5.3.3 Dosimétrie personnalisée à partir d'une quantification à l'échelle de l'organe

Deux études dosimétriques ont tout d'abord été réalisées à partir du protocole de quantification mis en place par le Dr. Stéphanie Becker au cours de sa thèse de médecine [33]. Les traitements et séances d'imagerie ont été réalisées au CRLCC Eugène Marquis de Rennes.

5.3.3.1 Protocole de quantification à l'échelle des organes

Une seule séance d'imagerie tomoscintigraphiques (TEMP) est réalisée pour chaque patient, 7 jours après l'injection du LipiodolTM. Les acquisitions tomoscintigraphiques sont réalisées avec une caméra Millenium VG (commercialisée par GEMC) option Hawkeye. Elle comporte deux têtes à angulation variable, associées à un dispositif tomодensitométrique. Au cours de la séance d'imagerie, des projections sont acquises au format 128 x 128 sur 360°. Le champ de vue englobe la zone d'intérêt comprenant le foie et les poumons. Ces projections sont ensuite reconstruites pour obtenir l'image en 3 dimensions (3D). De plus, un scanner tomодensitométrique (CT) est réalisé.

a. Correction des phénomènes limitant la quantification

Différents phénomènes physiques perturbent la quantification (section 1.3.2.1.d). Certains sont corrigés dans le protocole :

- **L'atténuation** par les tissus du patient est corrigée grâce aux images CT acquises en même temps que les images TEMP. Les images CT sont composées de nombres de Hounsfield, proportionnels à la densité électronique des tissus. Cette matrice est transformée en carte d'atténuation correspondant à l'énergie du radionucléide utilisé suivant l'équation 5.4 pour les nombres de Hounsfield ≤ 0 (matériaux supposés assimilables à de l'eau) et l'équation 5.5 pour les nombres de Hounsfield > 0 (matériaux supposés assimilables à un mélange os + eau) :

$$\mu(mat, keV) = \mu(air, keV) + \frac{[\mu(eau, keV) - \mu(air, keV)].UH}{1000} \quad (5.4)$$

$$\mu(mat, keV) = \mu(eau, keV) + \frac{[\mu(os, keV) - \mu(eau, keV)].UH.\mu(eau, keV)}{1000 * [\mu(os, kV_{eff}) - \mu(eau, kV_{eff})]} \quad (5.5)$$

où $\mu(mat, keV)$ est le coefficient d'atténuation linéaire du matériau à une énergie donnée, kV_{eff} est l'énergie effective du faisceau de RX (80 kV) et UH est la valeur des nombres de Hounsfield sur l'image CT.

- **La diffusion** d'une partie des photons dans le patient dégrade l'image TEMP. Ce phénomène est corrigé par la méthode de Jaszczack [34, 35], aussi appelée méthode DEW (Dual Energy Window). Cette méthode a pour principe d'estimer la contribution des photons diffusés dans la fenêtre énergétique d'acquisition (fenêtre 20%), pour ensuite les soustraire. L'estimation de la contribution des photons diffusés se fait grâce à l'acquisition d'une seconde image, dans une fenêtre secondaire de basse énergie. Cette image représente à un facteur k près, l'image des photons diffusés dans la fenêtre principale (fenêtre 20%). Le facteur k est déterminé expérimentalement (k=0,8).
- L'activité thérapeutique injectée aux patients est élevée (2,2GBq). Ceci induit, même au bout de 7 jours de décroissance, une saturation temporaire du système électronique des détecteurs. Ce phénomène, appelé **temps mort**, est corrigé à l'aide d'un facteur déterminé expérimentalement en comparant le taux de comptage observé au taux de comptage réel attendu pour un fantôme physique dont l'activité est connue. Le facteur varie en fonction de l'activité (Figure 5.8).

b. Calcul des activités et activités cumulées dans les volumes sources

Des zones d'intérêts volumiques (VOI) sont déterminées visuellement sur les images TEMP corrigées de l'atténuation et de la diffusion. Ces zones correspondent aux régions sources : tumeur, foie sain, poumons droit et gauche. L'activité dans ces régions est déterminée à partir du nombre d'événements détectés, corrigés du temps mort, et d'un facteur de sensibilité déterminé expérimentalement à l'aide d'un fantôme physique elliptique. Les activités ainsi calculées sont celles présentes au moment de la séance d'imagerie, soit 7

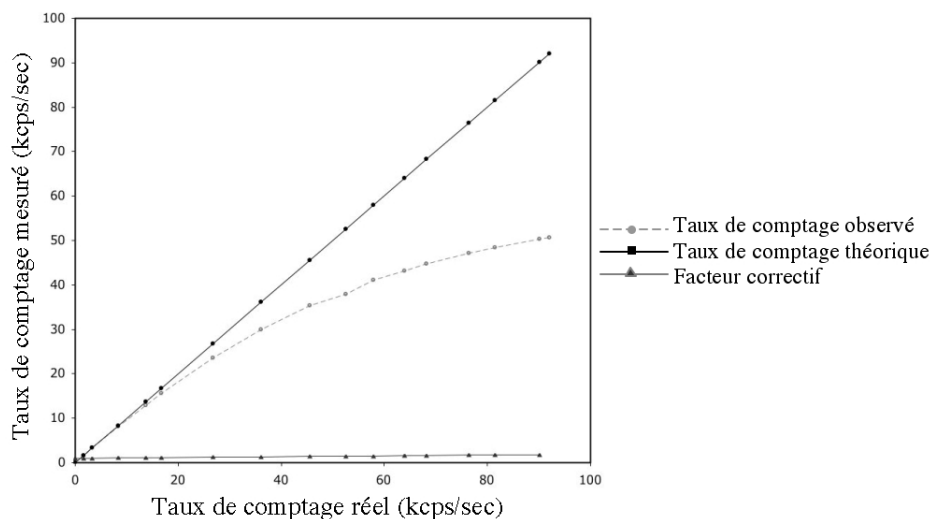


FIG. 5.8 – Courbes expérimentales permettant de calculer le facteur correctif du temps mort en comparant, en fonction de l'activité, les taux de comptage réels attendus et mesurés (kcp.s^{-1}).

jours après l'injection (J7). Les activités présentes au moment de l'injection (J0) sont déterminées suivant l'équation :

$$A_0 = A_7 \exp\left(\frac{\ln 2 \cdot t}{T_{eff}}\right) \quad (5.6)$$

où A_0 et A_7 sont les activités (MBq) calculées dans les régions sources à J0 et J7 respectivement, t est le délai entre l'injection et l'acquisition des images (7 jours) et T_{eff} est la période effective du traceur pour l'organe considéré (jours).

Les périodes effectives utilisées sont issues de la littérature [36, 28] :

- 4,7 jours pour le foie tumoral ;
- 3,8 jours pour le foie sain ;
- et 4,85 jours pour les poumons.

Les activités cumulées durant la période d'irradiation (de l'injection à l'infini) sont alors calculées suivant l'équation :

$$\tilde{A}_h = \int_0^{\infty} A_h(t) dt = A_0 \int_0^{\infty} \exp\left(\frac{-\ln 2 \cdot t}{T_{eff}}\right) dt = A_0 \frac{T_{eff}}{\ln 2} \quad (5.7)$$

5.3.3.2 Calculs dosimétriques

Nous avons réalisé des études dosimétriques à l'échelle des organes et des voxels pour 2 patients à partir des activités cumulées calculées par Stéphanie Becker suivant le protocole défini ci-dessus (Table 5.10).

Les activités cumulées calculées pour les deux patients sont très différentes. La spécificité du ciblage est notamment meilleure pour le patient 1 que pour le patient 2 (Figure 5.9). Le patient 2 présente également une fixation anormalement élevée dans le poumon gauche due à une malformation de l'artère hépatique.

TAB. 5.10 – Activités cumulées (MBq.s) déterminées dans la tumeur, le foie sain et les poumons de deux patients à partir d'une séance d'imagerie TEMP.

Organes sources	Activité cumulée (MBq.s)	
	Patient 1	Patient 2
Tumeur	3,64e+08	2,83e+08
Foie sain	5,40e+08	3,83e+08
Poumon droit	2,54e+07	8,71e+07
Poumon gauche	1,27e+07	2,06e+08
Activité cumulée totale	9,42e+08	9,58e+08

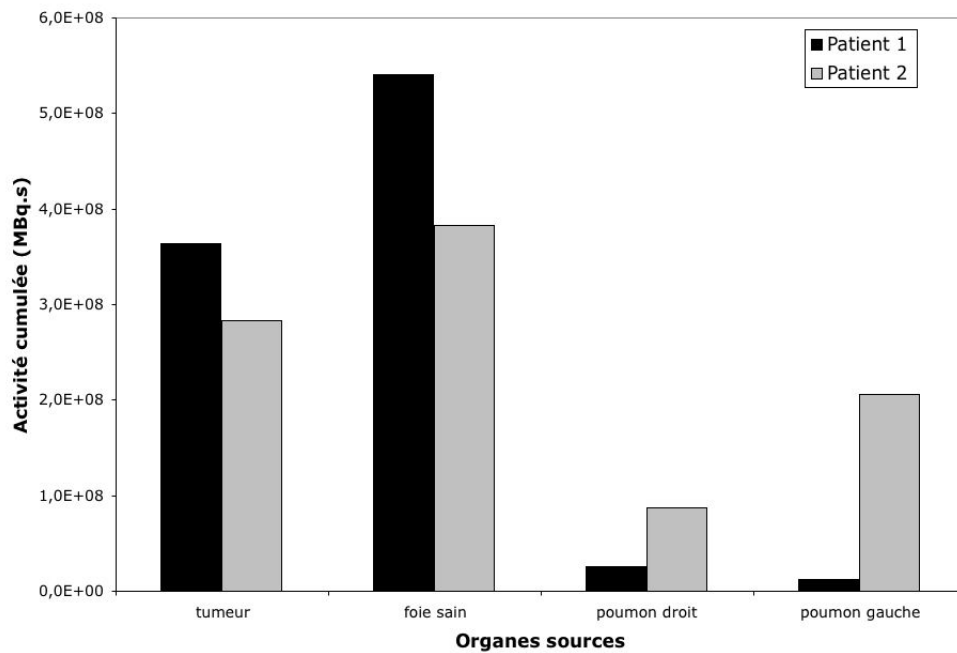


FIG. 5.9 – Comparaison des activités cumulées (MBq.s) calculées pour deux patients dans 3 régions sources et la tumeur.

Les géométries spécifiques thoraco-abdominales de ces patients ont été créées avec OEDIPE à partir des cartes d'atténuation utilisées pour la correction des images TEMP. Ces cartes sont initialement des matrices de $128 \times 128 \times 128$ voxels de $4,42 \text{ mm}^3$. L'air, les poumons, l'os et les tissus mous ont été segmentés automatiquement. Les poumons gauche et droit ont été dissociés manuellement. Le foie et la tumeur ont été segmentés par contournage manuel (Figure 5.10).

Les densités et compositions ont été affectées aux différents tissus d'après les données du rapport ICRU 44 [14] (Table 5.11).

Les coupes ne contenant que de l'air ont été éliminées automatiquement dans les 3 dimensions pour obtenir des matrices réduites : $102 \times 58 \times 90$ et $102 \times 55 \times 90$ voxels pour les patients 1 et 2 respectivement. Pour chaque simulation, toutes les émissions de l'iode 131 ont été simulées (électrons, β et γ) d'après les données de la CIPR 38 [17].

Dans un premier temps, nous avons calculé les doses absorbées moyennes dans les organes et tissus (tumeur, foie, poumons droit et gauche, tissus mous et os) pour les deux patients avec une incertitude statistique $< 2\%$. Pour cela, 100000 particules ont été simulées ce qui a nécessité moins de 5 minutes de calcul (avec un Power Mac G5 2x2 GHz).

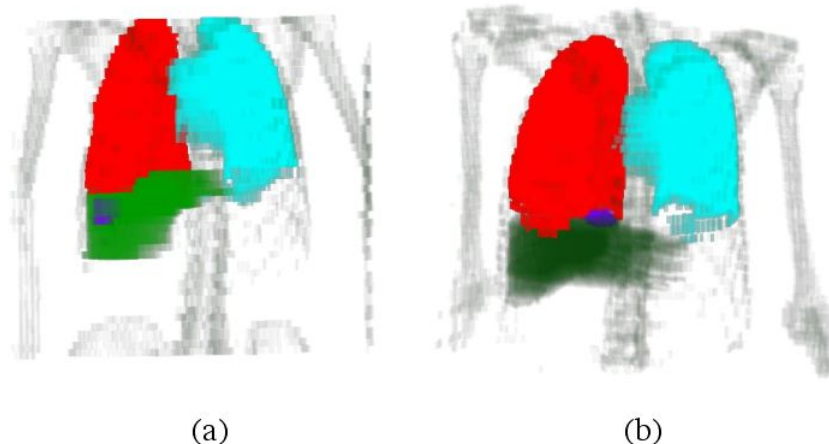


FIG. 5.10 – Représentation volumique des patients 1 (a) et 2 (b). Pour chaque patient sont représentés les os, les poumons droit et gauche, le foie et la tumeur.

TAB. 5.11 – Densités (g.cm^{-3}) affectées à chaque tissu des patients 1 et 2 et masses (g) résultantes des organes.

Organes/tissus	densités (g.cm^{-3})	Masse (g) Patient 1	Masse (g) Patient 2
Os	1,92	2504	2795
Tissus mous	1,05	21567	21983
Poumon droit	0,26	434	414
Poumon Gauche	0,26	332	354
Poumons	0,26	766	768
Foie sain	1,06	1299	1547
Tumeur	1,05	25,1	19,58

Ces résultats ont été comparés aux doses absorbées moyennes calculées avec le logiciel standard MIRDOSE3 [29] considérant le modèle mathématique adulte ORNL [32]. Les facteurs S standards auto-absorbés dans le foie et les poumons ont été corrigés en fonction de la masse des organes des deux patients suivant l'équation 5.8. Le foie et les poumons du modèle mathématique adulte ORNL ont une masse respective de 1910 et 1000 g [32].

$$S_{r \leftarrow r}(\text{patient}) = S_{r \leftarrow r}(\text{standard}) \cdot \frac{\text{Masse}_r(\text{standard})}{\text{Masse}_r(\text{patient})} \quad (5.8)$$

où $S_{r \leftarrow r}(\text{patient})$ et $S_{r \leftarrow r}(\text{standard})$ sont les facteurs S spécifique au patient et standard considérant un organe source-cible r , $\text{Masse}_r(\text{standard})$ est la masse de l'organe r du modèle standard et $\text{Masse}_r(\text{patient})$ est la masse de l'organe r du patient considéré.

Le logiciel MIRDOSE3 ne dissocie pas les poumons droit et gauche. Pour pouvoir l'utiliser, nous avons considéré que l'activité cumulée était répartie uniformément dans tout l'organe. La valeur appliquée correspond à la somme des activités cumulées calculées dans les parties droite et gauche. De même, seule la dose absorbée moyenne dans les poumons entiers est calculable. De plus, les doses moyennes absorbées dans les os et les

tissus mous sont calculées pour le corps entier. Nous ne considérons dans nos calcul que le thorax et l'abdomen des patients. La comparaison de ces doses n'a donc pas de signification directe. Enfin, les tumeurs des deux patients ont été modélisées par des sphères de 25 et 20 g respectivement. Celles-ci sont indépendantes du reste du modèle et seule la dose auto-absorbée a été calculée avec MIRDOSE3.

Nous avons ensuite calculé, pour les 2 patients considérés, les distributions spatiales de dose à l'échelle du voxel. 100 millions de particules ont été simulées ce qui a nécessité environ 4 jours de calcul (avec un power Mac G5 2x2 GHz).

5.3.3.3 Résultats

a. Doses absorbées moyennes aux organes et tissus

Les doses absorbées moyennes standards et spécifiques calculées pour les deux patients présentent, à première vue, des écarts importants (Tables 5.12 et 5.13). En effet, si l'on excepte les os et les tissus mous que l'on ne peut pas comparer directement, les rapports des doses standards et spécifiques sont de 0,83 et 0,60 pour le patient 1 et de 0,78 et 0,73 pour le patient 2 dans le foie et les poumons respectivement. Cependant, la correction des facteurs standards auto-absorbés dans le foie et les poumons est relativement efficace et réduit les rapports précédents à 1,03 et 0,89 pour le patient 1 et 1,01 et 0,90 pour le patient 2 dans le foie et les poumons respectivement. De même, les doses auto-absorbées moyennes dans les tumeurs calculées de façon standard sont relativement proches des doses absorbées tumorales spécifiques. Les rapports entre ces doses sont de 1,06 et 0,97 pour les patients 1 et 2 respectivement.

Par ailleurs, on constate une grande variation entre les doses absorbées dans les poumons droit et gauche des patients. Ainsi, le patient 2 présente une dose absorbée de 18,8 Gy dans le poumon gauche. Cette valeur est relativement élevée et se rapproche de la limite de dose dans les poumons fixée pour une irradiation externe (20 Gy). La dose absorbée dans le poumon droit étant plus faible (7,8 Gy) les doses moyennes dans les poumons calculées avec MIRDOSE3 et OEDIPE sont proches de 13 Gy. Ce calcul ne permet pas de corréliser la dose absorbée à un éventuel effet sur le poumon gauche. Le calcul de la dose moyenne au poumon a donc peu de signification pour cette application où les poumons droit et gauche sont des organes sources à différents niveaux d'activité. Contrairement au logiciel OEDIPE, le logiciel MIRDOSE3 ne permet pas de considérer les poumons droit et gauche indépendamment, en tant qu'organe cible et/ou source.

TAB. 5.12 – Doses absorbées moyennes (Gy) dans différents organes cibles du **patient 1**, calculées avec 3 méthodes : le logiciel standard MIRDOSE3 (M3), logiciel standard MIRDOSE3 avec pondération massique des facteurs S auto-absorbés dans le foie et les poumons (M3 corrigé) et le logiciel OEDIPE.

Organes/ Tissus	M3 (Gy)	M3 corrigé (Gy)	OEDIPE (Gy)	M3/ OEDIPE	M3 corrigé /OEDIPE
Os	0,13	0,13	0,56	0,23	0,23
Tissus mous	0,13	0,13	0,62	0,21	0,21
Poumon droit	-	-	2,89	-	-
Poumon gauche	-	-	1,49	-	-
Poumons	1,57	1,96	1,90	0,83	1,03
Foie	11,47	16,86	18,97	0,60	0,89
Tumeur	505,16	505,16	476,55	1,06	1,06

TAB. 5.13 – Doses absorbées moyennes (Gy) dans différents organes cibles du **patient 2**, calculées avec 3 méthodes : le logiciel standard MIRDOSE3 (M3), logiciel standard MIRDOSE3 avec pondération massique des facteurs S auto-absorbés dans le foie et les poumons (M3 corrigé) et le logiciel OEDIPE.

Organes/ Tissus	M3 (Gy)	M3 corrigé (Gy)	OEDIPE (Gy)	M3/ OEDIPE	M3 corrigé /OEDIPE
Os	0,17	0,17	0,93	0,18	0,18
Tissus mous	0,16	0,16	0,69	0,23	0,23
Poumon droit	-	-	7,80	-	-
Poumon gauche	-	-	18,80	-	-
Poumons	10,01	12,96	12,87	0,78	1,01
Foie	8,27	10,18	11,36	0,73	0,90
Tumeur	447,21	447,21	461,78	0,97	0,97

Les écarts constatés entre les doses absorbées standards corrigées et spécifiques sont relativement faibles pour la tumeur et le foie et un peu plus élevés pour les poumons. Ceci s'explique par l'analyse des contributions de chaque organe source sur les doses absorbées dans les organes cibles (Tables 5.14 et 5.15). En effet, la dose absorbée dans la tumeur est due, à plus de 99 %, à l'activité présente dans la tumeur. Pour le foie, l'irradiation provenant de la tumeur contribue à plus de 10% de la dose totale mais la contribution de l'auto-irradiation du foie reste très importante (environ 85 %). Le poumon droit est un organe peu fixant et très proche des organes sources principaux (foie et tumeur). La contribution de l'irradiation de ces organes est donc élevée (entre 27 et 35%) par rapport à celle de l'auto-irradiation (environ 65%). Ce n'est pas le cas du poumon gauche qui fixe davantage et est plus éloigné du foie et de la tumeur. Le logiciel MIRDOSE3 considérant les poumons dans leur ensemble, la pondération massique reste donc relativement efficace. Cela n'aurait pas été le cas pour le poumon droit s'il avait été considéré de manière indépendante.

TAB. 5.14 – Contribution (%) des différents organes sources sur les doses absorbées dans les organes cibles pour le **patient 1**.

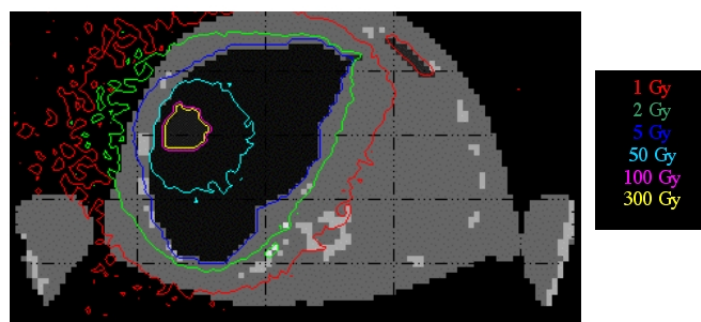
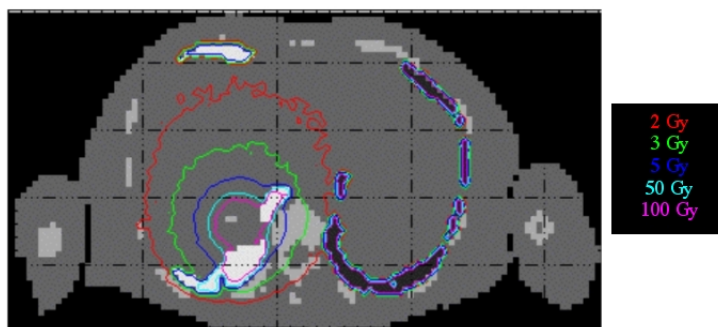
Organes cibles	Organes sources			
	Tumeur	Foie sain	Poumon droit	Poumon gauche
Tumeur	99,23	0,77	0,01	0,0005
Foie sain	13,10	86,71	0,16	0,02
Poumon droit	12,84	22,21	64,68	0,28
Poumon gauche	4,66	12,79	1,12	81,44

TAB. 5.15 – Contribution (%) des différents organes sources sur les doses absorbées dans les organes cibles pour le **patient 2**.

Organes cibles	Organes sources			
	Tumeur	Foie sain	Poumon droit	Poumon gauche
Tumeur	99,44	0,51	0,04	0,02
Foie sain	13,64	85,22	0,61	0,53
Poumon droit	16,90	10,29	68,53	4,27
Poumon gauche	2,32	2,06	0,92	94,70

b. Distribution spatiale de dose

La connaissance des doses absorbées moyennes dans les organes cibles n'est pas suffisante pour relier la dose aux effets potentiels du traitement. Nous avons calculé la distribution spatiale de dose à l'échelle des voxels pour les deux patients. Les résultats sont affichés sous forme d'isodoses superposées aux images anatomiques segmentées des patients (Figures 5.11 et 5.12).

FIG. 5.11 – Distribution spatiale de dose sous forme d'isodoses superposées aux images anatomiques segmentées du **patient 1**.FIG. 5.12 – Distribution spatiale de dose sous forme d'isodoses superposées aux images anatomiques segmentées du **patient 2**.

Les incertitudes statistiques associées à ces résultats sont variables en fonction de la position des voxels par rapport aux voxels sources. Pour le patient 1, si l'on exclue les voxels d'air, environ 45% des voxels ont une incertitude statistique $\leq 10\%$ et 45% des

voxels se situent entre 10 et 20% (Table 5.16). Cependant, les voxels dont l'incertitude statistique est \leq à 10% se situent dans la zone de plus grand intérêt englobant la tumeur, le foie et la majeure partie des poumons (Figure 5.13). Pour le patient 2, l'incertitude associée aux résultats est meilleure puisque 61% des voxels (air exclu) ont une incertitude statistique $<$ à 10% (Table 5.16).

TAB. 5.16 – Pourcentage de voxels (air exclu) associés à chaque gamme d'incertitude statistique pour les calculs dosimétriques à l'échelle des voxels réalisés sur les 2 patients.

Incertitude statistique	Patient 1 % de voxels	Patient 2 % de voxels
]0 %; 10 %]	45,17	61,17
]10 %; 20 %]	45,40	35,12
]20 %; 30 %]	7,93	3,33
]30 %; 40 %]	1,28	0,32
]40 %; 50 %]	0,18	0,048
]50 %; 60 %]	0,02	0,0099
]60 %; 70 %]	0,005	0,0016
]70 %; 80 %]	0,0007	0
]80 %; 100 %]	0	0
= 0 %	0	0

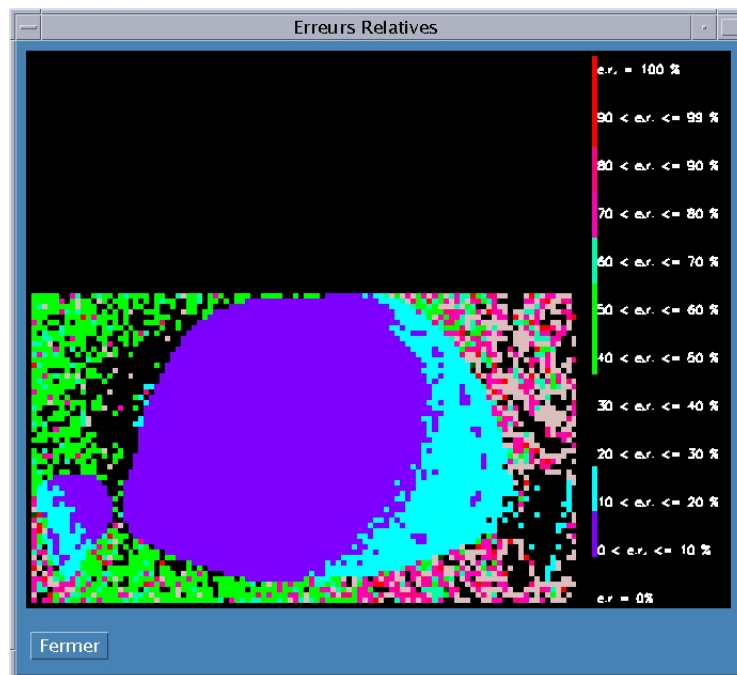


FIG. 5.13 – Visualisation par OEDIPE dans une coupe transversale du patient 1 des incertitudes statistiques associées au calcul de dose à l'échelle du voxel.

5.3.3.4 Conclusion

Dans une application telle que le traitement des carcinomes hépatocellulaires par injection de LipiocisTM, les organes cibles sont également les organes fixant le radiopharmaceutique. La correction des facteurs S standards par les masses réelles des organes des patients est alors relativement efficace et les doses absorbées moyennes standards et spécifiques sont proches. Ce n'est cependant pas le cas de toutes les applications thérapeutiques. Cependant, l'impossibilité du logiciel MIRDOSE3 à considérer indépendamment les lobes droit et gauche des poumons apparaît clairement comme une limite pour cette application. Plus généralement, la distribution de dose à l'échelle tissulaire étant hétérogène, les doses moyennes aux organes sont des informations insuffisantes pour juger de l'effet d'un traitement. Le logiciel MIRDOSE3 ne permet pas d'atteindre cette échelle de calcul. Dans son étude dosimétrique, M. Monsieur utilise des méthodes standards sans correction de masse [30]. Les doses obtenues sont donc calculées pour un modèle et non pour les patients. De plus les calculs sont réalisés à l'échelle des organes et les poumons droit et gauche ne sont pas considérés indépendamment.

Le protocole de quantification développé par S. Becker présente certaines limites :

- La quantification est réalisée à l'échelle des organes. Pour cela, des volumes d'intérêts sont déterminés manuellement et visuellement par un opérateur sur les images TEMP. Cette étape est dépendante de l'opérateur et entraîne un biais dans la quantification.
- Une seule séance d'imagerie est réalisée. Les périodes effectives utilisées sont alors issues de la littérature et ne sont donc pas spécifiques des patients.
- Le facteur de sensibilité reliant le nombre de coups à la valeur d'activité est déterminé expérimentalement. Ceci introduit un biais car les conditions expérimentales ne sont pas totalement identiques à la configuration rencontrée pour un patient.
- L'activité circulante n'est pas calculée.

Le protocole développé par M. Monsieur présente les mêmes limites à l'exception des périodes effectives qui sont déterminées de façon spécifique à partir de 2 séances d'imagerie réalisées 7 et 14 jours après l'injection thérapeutique [30]. Deux séances d'imagerie sont cependant insuffisantes pour un calcul précis de l'activité cumulée. De plus, dans son protocole, M. Monsieur utilise des images planaires, ce qui ne permet pas de prendre en compte directement le volume et la superposition des organes sources. Par ailleurs, les images ne sont pas corrigées de la diffusion et du temps mort.

De façon générale, les protocoles de quantification à l'échelle des organes ne permettent pas de considérer l'hétérogénéité de distribution de l'activité cumulée au sein des organes. L'étude dosimétrique est donc réalisée en supposant une distribution homogène de l'activité cumulée dans les organes sources. Ceci est dû au protocole de quantification utilisé et non à la méthode dosimétrique, OEDIPE permettant de définir la distribution d'activité cumulée à l'échelle du voxel. Pour tenir compte de cet aspect et dépasser les limites du protocole établi par S. Becker, un deuxième protocole a été développé.

5.3.4 Dosimétrie personnalisée à partir d'une quantification à l'échelle du voxel

Les travaux de quantification à visée dosimétrique à l'échelle du voxel ont été réalisés par Damien Autret, David Benoit et Estelle Vernier, encadrés par Sophie Laffont (CRLCC Eugène Marquis, Rennes) et Manuel Bardiès (INSERM U601, Nantes).

5.3.4.1 Protocole de quantification à l'échelle du voxel

Le protocole se déroule en plusieurs étapes :

- L'acquisition des images TEMP et CT.
- La correction des images TEMP.
- Le recalage des images TEMP acquises à différents temps.
- Le calcul de l'activité cumulée dans chaque voxel.

a. Acquisition des images

L'acquisition des images TEMP et CT est identique au protocole précédent, mais celle-ci est répétée trois fois au cours du temps. Une première acquisition TEMP/CT est réalisée immédiatement après l'injection (J0), et les deux autres sont réalisées 3 (J3) et 7 (J7) jours après l'injection. Le nombre de séance d'imagerie reste insuffisant. Un point tardif, par exemple 14 jours après l'injection, serait nécessaire. Cependant, pour des raisons pratiques et compte tenu de l'état de santé des patients, l'augmentation du nombre de séances d'imagerie est délicate. Elle est cependant prévue dans le futur.

b. Correction des phénomènes physiques

Comme précédemment, les images TEMP sont corrigés des phénomènes d'atténuation, de diffusion et de temps mort. Quelques améliorations ont cependant été apportées à ces corrections. La correction de la diffusion est réalisée à partir de la méthode de triple fenêtre, également appelée TEW pour Triple Energy Window [37]. La contribution des photons diffusés est estimée à partir de deux images acquise dans deux sous-fenêtres étroites situées aux extrémités de la fenêtre principale d'acquisition (20%). Cette méthode soustractive est plus satisfaisante que la méthode de la double fenêtre (DEW) car elle permet une correction spécifique de chaque pixel. La correction du temps mort est réalisée sur chaque projection avant reconstruction des images et non directement sur les images reconstruites comme dans le premier protocole.

c. Recalage des images

Les images TEMP étant acquises à des temps différents, elles doivent être recalées entre elles. Cette étape est essentielle et doit être réalisée idéalement avec une précision inférieure à la taille des voxels (environ 0,4 mm). Contrairement aux images TEMP, les images anatomiques CT acquises à différents temps ne présentent pas de variations majeures. Elles présentent de plus des contours et des repères anatomiques bien définis. Le recalage est tout d'abord réalisé sur les images anatomiques. Les paramètres du recalage sont ensuite appliqués aux images TEMP.

Le recalage des images anatomiques est réalisé avec la console de traitement d'images Hermes GoldTM (Nuclear Diagnostics, Suède). Il s'agit d'un recalage rigide. Parmi les méthodes proposées, on distingue les méthodes de recalage par marqueurs anatomiques et les méthodes de recalage automatiques. Nous avons opté pour une méthode automatique qui présente l'avantage de ne pas être dépendante de l'opérateur. L'algorithme de recalage utilisé, appelé "Mutual Information", est basé sur une comparaison itérative des volumes [38].

d. Calcul de l'activité cumulée dans chaque voxel

Le facteur de sensibilité reliant le nombre de coups dans chaque voxel à une valeur d'activité (Bq) est déterminé à partir des images TEMP acquises immédiatement après l'injection (J0), préalablement corrigées et reconstruites. Pour cela, on suppose que l'image à J0 contient toute l'activité injectée. Cette hypothèse est vérifiée pour le LipiocisTM dans la zone imagée englobant les poumons et le foie. Ainsi, le facteur de sensibilité est déterminé suivant :

$$FS = \frac{A_0}{Nbcps_{J0}} \quad (5.9)$$

où FS est le facteur de sensibilité (Bq par nombre de coups), A_0 est l'activité injectée connue et $Nbcps_{J0}$ est le nombre total de coups dans l'image TEMP corrigée et reconstruite à J0.

A partir de ce facteur de sensibilité sont déterminées les matrices 3D d'activité (Bq) aux différents temps d'imagerie (J0, J3 et J7). Ainsi, l'évolution de l'activité dans chaque voxel au cours du temps est connue. Les équations correspondant à cette évolution sont calculées par régression linéaire et/ou exponentielle. Les activités cumulées sont déterminées par intégration suivant l'équation :

$$\tilde{A}_h = \int_0^{\infty} A_h(t) dt \quad (5.10)$$

Cette étape a été automatisée avec la création d'un plugin sur le logiciel de traitement d'images ImageJ[®].

5.3.4.2 Calculs dosimétriques : évaluation sur fantôme physique

Une première étude dosimétrique a été réalisée avec un fantôme physique dans le but d'évaluer le protocole de quantification et la faisabilité de la dosimétrie. Le fantôme physique Liqui-PhilTM développé par le laboratoire américain "The Phantom Laboratory" a été utilisé. Il s'agit d'un fantôme abdominal anthropomorphique en cellulose acétate butyrate (Figure 5.14). Il est composé d'un tronc et de six organes remplissables : foie, reins droit et gauche, rate, estomac et pancréas. De plus, des sphères de différentes tailles peuvent être placées dans les organes pour représenter des tumeurs.

Le dispositif expérimental mis en place pour cette étude est composé du tronc du fantôme et du foie dans laquelle une sphère a été placée. Ces volumes ont été remplis d'iode 131 avec des activités différentes (Table 5.17). Le fantôme n'a subi aucune perte radioactive et chaque région source est scellée.

Quatre séances d'imagerie ont été réalisées à différents temps :

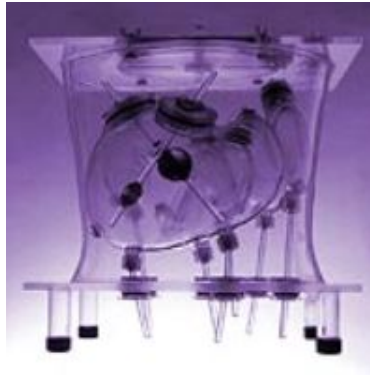


FIG. 5.14 – Fantôme physique Liqui-PhilTM (<http://www.phantomlab.com/liqui-phil.html>).

TAB. 5.17 – Activités injectées (Bq) dans les différentes parties du fantôme Liqui-PhilTM. Les activités cumulées (MBq.s) théoriques sont calculées à partir de la période radioactive de l'iode 131 (8,02 jours).

	Volumes (cm ³)	Activités injectées (MBq)	Activités cumulées théoriques (MBq.s)
Sphère	20,8	20,98	2,10E+07
Foie sain	1540	305,25	3,05E+08
Tronc	10300	408,48	4,07E+08
Total	11860,8	734,71	7,33E+08

- immédiatement après l'injection (J0)
- 0,99 jour après l'injection (J1)
- 2,60 jours après l'injection (J3)
- 5,58 jours après l'injection (J6)

Le protocole de quantification décrit précédemment a été appliqué à partir de ces images.

a. Résultats : quantification

A l'issue du protocole, une matrice 3D d'activité cumulée de 128 x 128 x 90 voxels a été obtenue. (Figure 5.15). Afin de comparer ces résultats aux activités cumulées théoriques, les activités cumulées ont été recalculées à l'échelle des organes. Pour cela, les images CT du dispositif expérimental ont été segmentées. Les volumes estimés sont proches des volumes réels (Table 5.18).

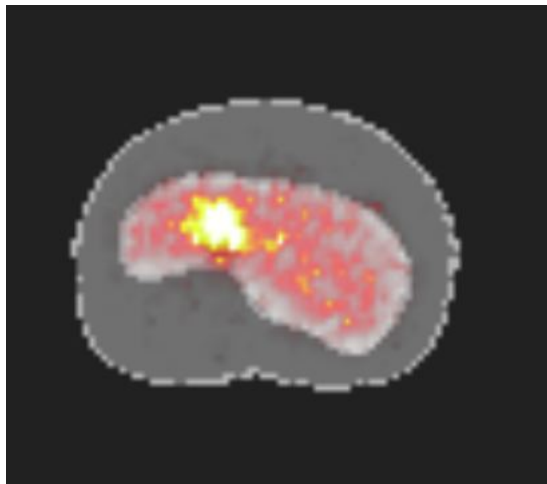


FIG. 5.15 – Visualisation d’une coupe transversale des images CT du dispositif expérimental, fusionnée avec les valeurs d’activités cumulées.

TAB. 5.18 – Comparaison des volumes réels et des volumes estimés par segmentation des images CT du dispositif expérimental.

	Volumes réels (cm ³)	Volumes estimés (cm ³)	Rapports
Sphère	20,8	19,7	1,06
Paroi de la sphère	-	12,1	-
Foie sain	1540	1446	1,07
Paroi du foie sain	-	490	-
Tronc	10300	9799	1,05
Paroi du tronc	-	2515	-

Les activités cumulées dans chaque organe ont été déterminées à partir de deux méthodes :

- Méthode 1 : les activités à J0, J1, J3 et J6 sont estimées dans chaque organes sources. Pour cela, les activités des voxels de chaque organes sont sommées d’après l’information anatomique fournie par les images CT segmentées. L’équation correspondant à l’évolution des activité au cours du temps est obtenue pour chaque organe par régression exponentielle. Les activités cumulées dans les organes sont calculées en intégrant ces équations. Cette méthode correspond à un protocole classique de quantification aux organes.
- Méthode 2 : les activités cumulées sont déterminées directement sur la matrice 3D d’activités cumulées d’après l’information anatomique fournie par les images CT segmentées.

Les activités cumulées obtenues sont sous-estimées par rapport aux activités cumulées théoriques (Table 5.19). L’écart est particulièrement important dans le cas de la sphère. Ces écarts peuvent avoir différentes origines, comme le recalage des images TEMP et CT ou encore les corrections appliquées sur les images. Cependant, il est probable que l’origine principale de l’erreur soit d’une part la segmentation des images anatomiques qui est dépendante de l’opérateur, et d’autre part l’effet de volume partiel lié au flou présent dans les images TEMP. L’effet de volume partiel est d’autant plus important que le volume considéré est de petite taille. Il devient négligeable pour les grands volumes.

Les résultats obtenus correspondent à cet effet.

TAB. 5.19 – Comparaison des activités cumulées (Ac, MBq.s) théoriques et estimées à partir du protocole de quantification à l'échelle des voxels.

Organes	Ac théoriques (MBq.s)	Méthode 1		Méthode 2	
		Ac estimées (MBq.s)	Rapports	Ac estimées (MBq.s)	Rapports
Sphère	2,10E+07	6,89E+06	3,05	7,26E+06	2,89
Foie sain	3,05E+08	2,33E+08	1,31	2,26E+08	1,35
Tronc	4,07E+08	3,87E+08	1,05	3,61E+08	1,13
Total	7,33E+08	6,27E+08	1,17	5,94E+08	1,23

Les résultats obtenus ne permettent pas d'évaluer le protocole de quantification à l'échelle du voxel. Les écarts obtenus entre les activités cumulées théoriques et estimées sont probablement dus au calcul de l'activité cumulée dans les organes à partir des valeurs obtenues dans les voxels. Ainsi, les résultats obtenus à l'échelle des organes ne signifient pas que les valeurs dans les voxels soient erronées.

Une validation de ce protocole directement à l'échelle du voxel n'est pas possible. Les résultats montrent que pour déterminer l'activité cumulée à l'échelle des organes, une correction de l'effet de volume partiel est indispensable.

b. Résultats : dosimétrie

L'étude dosimétrique a été réalisée à l'organe et aux voxels pour trois définitions de l'activité cumulée d'après les calculs précédents :

- cas 1 : activités cumulées théoriques homogènes dans les organes
- cas 2 : activités cumulées estimées homogènes dans les organes (méthode 1)
- cas 3 : matrice d'activité cumulée calculée à l'échelle du voxel.

Les calculs ont été réalisés avec le code MCNPX, via le logiciel OEDIPE. La géométrie créée à partir des images CT du dispositif expérimental correspond à une matrice de 158 x 121 x 79 voxels de 2,21 x 2,21 x 4,42 mm³. Initialement, la matrice était composée de 256 x 256 x 90 voxels mais les coupes ne contenant que de l'air ont été éliminées afin de réduire les temps de calculs. La segmentation a été réalisée par contourage manuel. Les matériaux considérés sont l'eau (1 g.cm³) pour le contenu de la sphère, du foie et du tronc et le cellulose acétate butyrate (1,2 g.cm³) pour les parois. La composition et la densité du cellulose acétate butyrate (H : 0,067125, C : 0,545403 et O : 0,387472) sont extraites de la base de donnée du NIST (National Institute of Standards and Technology) accessible par internet (<http://physics.nist.gov/>). Les différents volumes de la géométrie segmentée sont donnés dans la table 5.18.

Pour définir l'activité cumulée à l'échelle du voxel, la matrice d'activité cumulée, initialement composée de 128 x 128 x 90 voxels a été transformée en matrice de 256 x 256 x 90 voxels. Les coupes d'air éliminées dans la géométrie ont également été éliminées de la matrice d'activité cumulée. Ainsi, les deux matrices sont directement superposables. De plus, l'activité cumulée a été considérée comme nulle dans les voxels des parois. Ces étapes ont été réalisées automatiquement avec OEDIPE.

Pour chaque simulation, toutes les émissions de l'iode 131 ont été simulées (électrons, β et γ) d'après les données de la CIPR 38 [17]. Les doses absorbées moyennes aux organes ont été calculées avec une incertitude statistique inférieure à 2%. Pour cela, 1 million de particules ont été simulées (environ 30 minutes de calcul avec un power Mac G5 2x2 GHz).

Les doses absorbées moyennes aux organes calculées à partir des activités théoriques (cas 1) et estimées (cas 2 et 3) présentent des écarts cohérents avec ceux rencontrés entre les activités (Table 5.20). Ces résultats montrent que l'impact de la quantification sur le calcul des doses est très important. Les doses absorbées calculées à partir des cas 2 et 3 sont, quant à elles, relativement proches. Ceci montre que pour un calcul dosimétrique à l'échelle des organes, l'échelle de définition de l'activité cumulée a peu d'influence.

TAB. 5.20 – Comparaison des doses absorbées moyennes aux organes calculées avec le logiciel OEDIPE pour différentes valeurs et définitions de l'activité cumulée (cas 1, 2 et 3).

Organes	Doses (Gy)			Rapports		
	cas 1	cas 2	cas 3	cas1 / cas2	cas1 / cas3	cas2 / cas3
Sphère	36,01	13,18	14,10	2,73	2,55	0,93
Foie sain	9,01	6,92	6,87	1,30	1,31	1,01
Tronc	2,23	2,04	1,94	1,09	1,15	1,05
Parois	0,66	0,56	0,51	1,18	1,31	1,11

Afin de calculer la dose absorbée dans tous les voxels avec une incertitude statistique inférieure à 10% dans la majorité des voxels, 100 millions de particules ont été simulées, ce qui a nécessité environ 3 jours de calculs par simulation avec un power Mac G5 2x2 GHz.

Les résultats sont présentés sous formes d'isodoses de 5, 10 et 14 Gy superposées aux images anatomiques CT segmentées et initiales (Figures 5.16, 5.17 et 5.18).

Les isodoses obtenues pour les cas 1 et 2 présentent des différences importantes. En effet, dans le cas 2, la quantification, réalisée à l'échelle des organes, est sous estimée du fait de l'effet de volume partiel. Au contraire, dans le cas 3 où l'activité cumulée est définie à l'échelle des voxels, la position des isodoses est proche du cas 1. Ces résultats tendent à montrer que la quantification réalisée à l'échelle du voxel est proche de la réalité. D'autre part, dans le cas 1, le contour des isodoses est directement lié aux densités du milieu. Dans le cas 3, les isodoses présentent des contours plus irréguliers du à la distribution hétérogène de l'activité cumulée. Cela permet de localiser des zones de surdosage dans le foie qui n'apparaissent pas dans le cas 1.

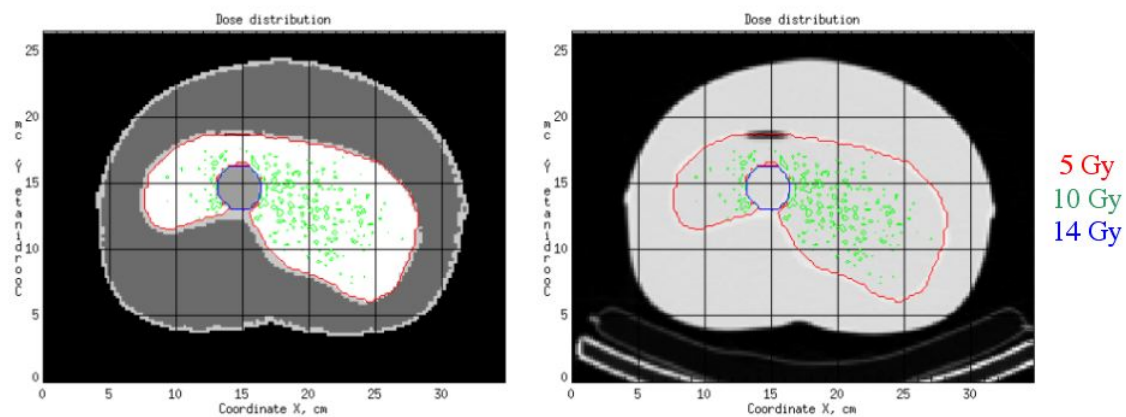


FIG. 5.16 – Isodoses superposées aux images anatomiques segmentées CT (gauche) et initiales (droite) obtenues pour les activités cumulées théoriques réparties de façon homogène dans les organes (cas 1).

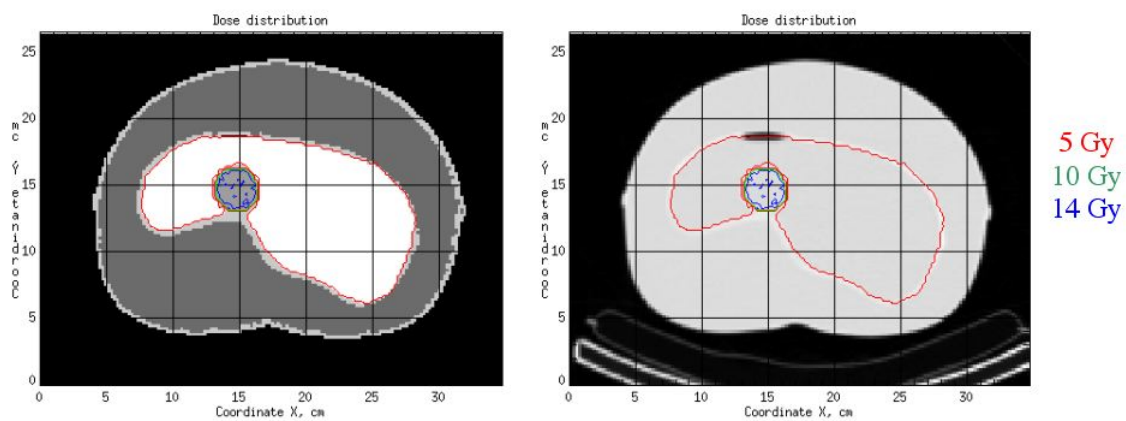


FIG. 5.17 – Isodoses superposées aux images anatomiques CT segmentées (gauche) et initiales (droite) obtenues pour les activités cumulées estimées réparties de façon homogène dans les organes (cas 2).

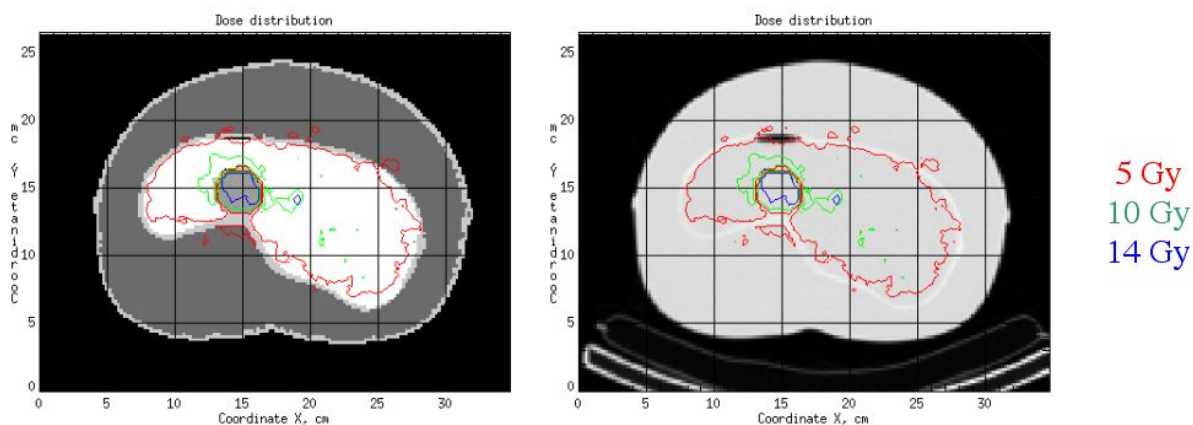


FIG. 5.18 – Isodoses superposées aux images anatomiques CT segmentées (gauche) et initiales (droite) obtenues pour les activités cumulées estimées à l'échelle du voxel (cas 3).

5.3.4.3 Calculs dosimétriques sur patient

Nous avons appliqué pour un patient le protocole de dosimétrie personnalisé à partir d'une quantification à l'échelle du voxel.

a. Données de l'étude

En raison de l'état de santé du patient, seulement trois sessions d'imagerie TEMP/CT ont été réalisées à différents temps :

- immédiatement après l'injection (J0)
- 2,98 jours après l'injection (J3)
- 6,65 jours après l'injection (J6)

Les images CT à J0 du patient ont été segmentées avec le logiciel OEDIPE. L'air, les os, les poumons et les tissus mous ont été segmentés automatiquement. Le foie a été segmenté par contourage manuel. Les poumons droits et gauches ont été dissociés manuellement. Ce patient ne présentait pas de tumeur visible sur les images CT. D'après la fixation observée, il semble que les cellules tumorales soient disséminées dans le lobe hépatique gauche (Figure 5.19). La tumeur n'a donc pas été segmentée. De ce fait, le calcul de la dose moyenne absorbée à la tumeur n'est pas possible. Cette configuration pathologique n'est pas rare pour les CHC. De plus, ce patient a subi une ablation chirurgicale d'une partie du foie, ce qui explique la faible masse de cet organe (Table 5.21).

Les densités et compositions attribuées aux tissus sont issues du rapport 44 de l'ICRU [14]. Les volumes, densités et masses des différents organes et tissus sont données dans la table 5.21. La géométrie obtenue est une matrice de 256 x 256 x 90 voxels de 2,21 x 2,21 x 4,42 mm³. Les coupes ne contenant que de l'air ont été éliminées afin de réduire la matrice à 194 x 140 x 90 voxels.

TAB. 5.21 – Volumes (cm³), densités (g.cm⁻³) et masses (kg) des organes et tissus du patient considéré dans l'étude dosimétrique.

Organes	Volumes (cm ³)	Densités (g.cm ⁻³)	Masses (kg)
Foie	1084	1,06	1,15
Poumon Droit	1406	0,26	0,37
Poumon Gauche	914	0,26	0,24
Poumons	2320	0,26	0,60
Tissus Mous	26701	1,05	28
Os	1001	1,92	1,92

La matrice 3D d'activité cumulée était composée initialement de 128 x 128 x 90 voxels de 4,42 mm³ (Figure 5.19). Elle a été modifiée pour correspondre à la matrice anatomique (i.e. même taille de voxel et de matrice).

Toutes les émissions de l'iode 131 ont été considérées d'après les données de la CIPR 38 [17]. Le calcul de dose a tout d'abord été réalisé à l'échelle de l'organe (45 minutes de calcul avec un power Mac G5 2x2 GHz). Les résultats ont été comparés avec ceux obtenus directement par le logiciel standard MIRDOSE3 [29] et ceux obtenus après correction des facteurs S auto-absorbés standards par la masse des organes du patient (Equation 4.4). Les calculs avec OEDIPE ont été réalisés pour une distribution de l'activité cumulée

au voxel. Cette définition n'étant pas possible avec le logiciel MIRDOSE3, les activités cumulées totales dans le foie et les poumons ont été estimées en sommant les activités cumulées des voxels de ces organes. Les résultats obtenus sont :

- $1,61 \cdot 10^8$ MBq.s dans les poumons
- $3,99 \cdot 10^8$ MBq.s dans le foie

Cependant, nous avons vu précédemment que cette méthode de calcul entraînait un biais quantitatif important du fait de la segmentation et de l'effet de volume partiel.

La distribution spatiale de dose à l'échelle du voxel a également été calculée avec une incertitude statistique $< 10\%$ dans la majorité des voxels de la zone d'intérêt principale. Pour cela, 100 millions d'histoires ont été simulées ce qui a nécessité environ 3,8 jours de calcul (avec un power Mac G5 2x2 GHz).

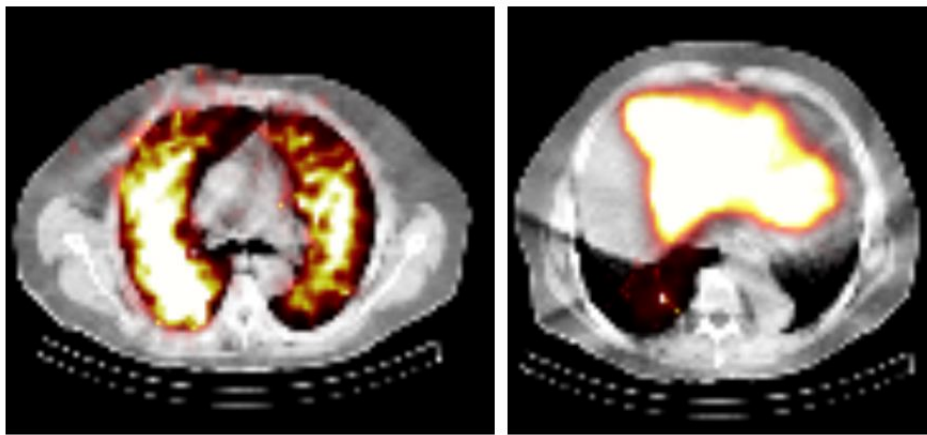


FIG. 5.19 – Visualisation de coupes transversales des images CT du patient au niveau des poumons (gauche) et du foie (droite), fusionnées avec les valeurs d'activités cumulées.

b. Résultats

Les doses absorbées aux organes calculées avec OEDIPE et MIRDOSE3 présentent des rapports importants (0,55 et 0,59 pour le foie et les poumons) (Table 5.22). La correction des facteurs S par la masse du foie et des poumons du patient est cependant relativement efficace, avec des rapports égaux à 0,91 et 0,96 pour le foie et les poumons respectivement. Ces résultats ne sont pas étonnant puisque nous avons montré précédemment que, d'une part, les facteurs correctifs étaient efficaces pour cette applications où les organes cibles sont des organes fixant (cf. section 5.3.3.3.a), et d'autre part, que l'échelle de définition de l'activité cumulée avait peu d'influence pour un calcul dosimétrique aux organes (cf. section 5.3.4.2.b).

Comme dans le cas des deux premiers patients (cf. section 5.3.3.3.a), les poumons droit et gauche de ce patient présentent des valeurs de doses absorbées différentes (11,08 Gy et 7,33 Gy pour les poumons droit et gauche respectivement). La valeur moyenne de dose absorbée dans l'ensemble des poumons ne permet pas de prendre en compte cet écart.

TAB. 5.22 – Doses absorbées moyennes aux organes pour un patient atteint de CHC, calculées avec le logiciel de dosimétrie personnalisée OEDIPE. Ces doses sont comparées pour le foie et les poumons aux doses absorbées calculées avec le logiciel standard MIRDOSE3 [29] pour l’homme adulte ORNL [32] directement et après correction par la masse des organes.

Organes	Doses (Gy)			Rapports	
	OEDIPE	M3	M3 corrigé	M3 / OEDIPE	M3 corr. / OEDIPE
Foie	15,51	8,54	14,14	0,55	0,91
Poumon Droit	11,08	-	-	-	-
Poumon Gauche	7,33	-	-	-	-
Poumons	9,60	5,63	9,18	0,59	0,96

Le calcul de la distribution spatiale de dose à l’échelle du voxel apporte des informations importantes pour ce patient (Figure 5.20). Les isodoses montrent notamment un surdosage de 25 Gy dans le poumon droit (coupes transversales d’indice 50 et 52). Cette valeur de dose est élevée et dépasse la dose limite de 20 Gy généralement admise pour les poumons en radiothérapie externe. La dose absorbée moyenne calculée dans le poumon droit (11,08 Gy) est très inférieure à 25 Gy. Par ailleurs, la zone hépatique présentant la plus importante fixation de l’activité présente des isodoses de 35 Gy, ce qui est très supérieur à la dose absorbée moyenne calculée pour cet organe (15,51 Gy).

La mise en relation des doses absorbées calculées et des effets sur un patient ne peut être faite qu’après une période de latence. A l’heure actuelle nous n’avons pas d’information sur le devenir de ce patient.

5.3.4.4 Conclusion

Le nouveau protocole de quantification à l’échelle du voxel est théoriquement plus précis que le protocole précédent, à l’échelle des organes. Cependant, il n’est pas possible de le valider directement, sans revenir à des valeurs d’activités cumulées aux organes. Cette étape entraîne en effet un biais quantitatif du fait de la segmentation, dépendante de l’opérateur, et de l’effet de volume partiel. Les résultats dosimétriques obtenus pour un fantôme physique anthropomorphique, à partir des valeurs d’activités cumulées théoriques aux organes et estimées à l’échelle du voxel, tendent à montrer que la distribution d’activité cumulée calculée avec ce protocole est proche de la réalité.

Par ailleurs, les calculs dosimétriques réalisés aux organes pour le fantôme physique anthropomorphique montrent que, d’une part, les résultats obtenus sont très dépendant des valeurs d’activités cumulées, et que d’autre part, l’échelle de définition de l’activité cumulée a très peu d’influence.

Les résultats obtenus, pour le fantôme et les patients, à l’échelle du voxel, montrent l’importance du calcul de la distribution spatiale de dose et son impact possible sur un choix thérapeutique. Pour un calcul dosimétrique à l’échelle du voxel, l’échelle de définition de l’activité cumulée, ainsi que ses valeurs ont une grande influence sur les résultats. En effet, lorsque l’activité cumulée est supposée homogène dans les organes sources, la forme des isodoses, principalement due aux densités du corps humain, n’est pas réaliste.

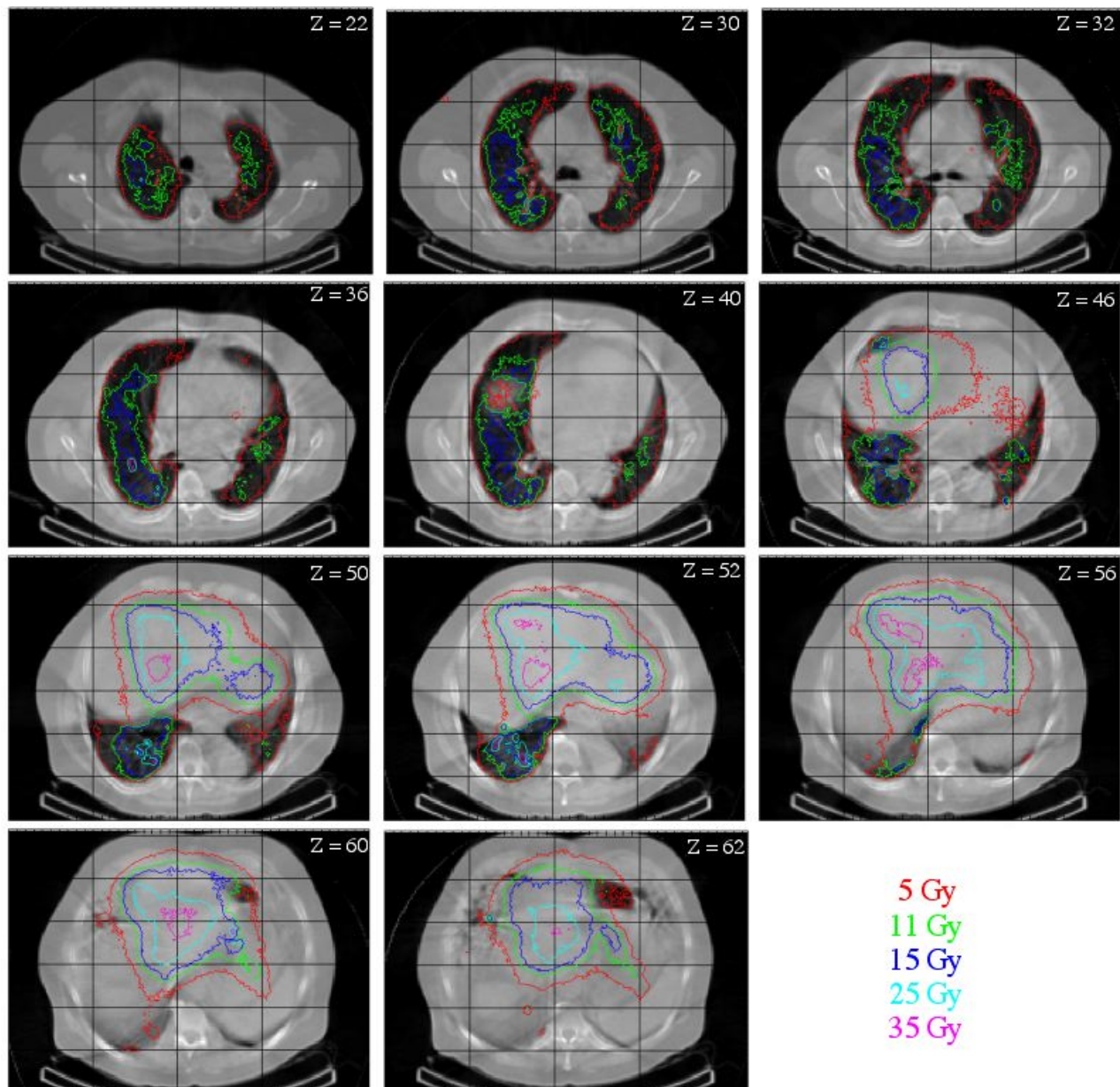


FIG. 5.20 – Distribution spatiale de dose à l'échelle du voxel, représenté sous forme d'isodoses (Gy) superposées aux coupes transversales 2D des images anatomiques CT du patient (indices des coupes, Z, de 22 à 62).

5.4 Conclusion

La réalisation de dosimétries personnalisées par méthode Monte-Carlo n'est pas toujours justifiée. Il n'est pas utile, par exemple de réaliser l'étude de l'impact dosimétrique du marquage défectueux du ^{99m}Tc -HDP, sur les patients concernés par cette application diagnostique. Il s'agit ici d'une évaluation globale qui ne requiert pas une précision importante du fait des faibles doses équivalentes engagées. Les résultats obtenus avec OEDIPE pour le fantôme de Zubal montrent cependant l'impact de la morphologie considérée sur le calcul dosimétrique. Ainsi, pour les applications nécessitant une précision importante (contamination interne et radiothérapie vectorisée), la prise en compte de l'anatomie est

primordiale.

L'étude dosimétrique du traitement des CHC par injection de LipiocisTM nécessite, quant à elle, la réalisation de dosimétries personnalisées. Les différentes études dosimétriques réalisées avec OEDIPE pour cette application de radiothérapie vectorisée montrent la faisabilité de cette approche dosimétrique. Les temps de calcul, requis par OEDIPE pour cette application, sont notamment relativement courts : quelques minutes pour le calcul des doses aux organes et environ 4 jours pour le calcul de la distribution spatiale de dose à l'échelle du voxel.

L'estimation de la distribution de l'activité cumulée reste cependant une limite pour la réalisation de dosimétries précises. Nous avons comparé différents protocoles de quantification. Le protocole de quantification à l'échelle du voxel est théoriquement le plus précis mais il ne peut pas être validé à cette échelle. Ce protocole présente toutefois l'avantage d'être réaliste puisque qu'il prend en compte l'hétérogénéité de la distribution de l'activité cumulée dans les organes.

Bibliographie

- [1] Chiavassa S, Bardiès M, Guiraud-Vitoux F, Bruel D, Jourdain JR, Franck, and Aubineau-Lanière I. OEDIPE : a personalised dosimetric tool associating voxel-based models with MCNPX S. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceutical*, 20(3) :325-32, 2005
- [2] Aubineau-Lanière I, De Carlan L, Pierrat N, Franck D, Chiavassa S and Bardiès M. Application of voxel phantoms for internal dosimetry at IRSN using a dedicated computational tool. *Chattanooga, Tennessee, April 17-21 2005, American Nuclear Society, LaGrange Park, IL*, 2005
- [3] Bok B, Perez R, Pannecièrre C and Di Paola R. Bone scanning radiopharmaceuticals. A comparison of three products. *J. Nucl. Med.*, 14 :158-159, 1973
- [4] King AG, Christy B, Hupf HB et al. Polyphosphates : a chemical analysis of average chain length and relationship to bone deposition in rats. *J. Nucl. Med.*, 14(9) : 695, 1973
- [5] Subramanian G and Mc Afee JG. New complex of ^{99m}Tc for skeletal imaging *Radiology*, 99 :192-96, 1972
- [6] Krogsgaard OW. Radiochemical purity of various ^{99m}Tc -labelled bone-scanning agents. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1 :15-17, 1976
- [7] Loevinger R, Budinger TF and Watson EE. MIRD primer for absorbed dose calculations, Revised edition. *New York : Society of Nuclear Medicine*. 1991
- [8] Cristy M and Eckerman KF. SEECAL : program to calculate age-dependent specific effective energies. *Oak Ridge National Laboratory, ORNL/TM-12351*, 1993
- [9] Report on the task group on reference man. ICRP Publication 23. *Oxford : International Commission on Radiological Protection*. 1975
- [10] Snyder WS, Ford MR, Warner GG and Watson SB. MIRD Pamphlet No 11 : "S", absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *Society of Nuclear Medicine*. 1975
- [11] Snyder WS, Ford MR and Warner GG. Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. MIRD Pamphlet N° 5, revised. *New York : The Society of Nuclear Medicine*, 1978
- [12] Zubal IG, Harrel CR, Smith EO, Rattner Z, Gindi GR and Hoffer PB. Computerized Three-dimensional Segmented Human Anatomy. *Med. Phys.* 21(2) 299-302, 1994
- [13] XU XG, Chao TC and Bozkurt A. VIP-man : an image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the visible human project for multi-particle Monte Carlo calculations. *Health Phys.* 78(5) :476-86, 2000

- [14] International Commission on Radiation Units and Measurements. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement *ICRU report 44. Bethesda, MD, 1989*
- [15] International Commission on Radiological Protection, "Recommendations of the International Commission on Radiological Protection", ICRP publication 26. *Annals of the ICRP, Pergamon Press*1(3), 1977
- [16] ICRP Publication 60. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection *Oxford : International Commission on Radiological Protection, 1990*
- [17] ICRP Publication 38. Radionuclide Transformations : Energy and Intensity of Emissions *Annals of the ICRP 11-13. Oxford : Pergamon Press 1983*
- [18] Kinase S, Zankl M, Kuwabara J, Sato K, Noguchi H, Funabiki J and Saito K. Evaluation of specific absorbed fractions in voxel phantoms using Monte Carlo simulation. *Radiat. Prot. Dosimetry*, 105(1-4) :557-63, 2003
- [19] Chao TC and Xu XG. Specific absorbed fractions from image-based VIP-Man body model and EGS4-VLSI Monte Carlo code : internal electron emitters. *Phys. Med. Biol.*, 46 :901-27, 2001
- [20] Schafer DF and Sorell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 353 :1253-7, 1999
- [21] Llovet JM, Burroughs A and Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 362 :1907-17, 2003
- [22] Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 127 :s268-s276, 2004
- [23] Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Duvauferrier R, Bourget P, Behkechi D et al. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis : intra arterial iodine-131-iodized oil versus chemoembolisation. *J. Nucl. Med.*, 35 :1782-7, 1994
- [24] Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, et al. Prospective randomized controlled trial of chemoembolisation versus intra arterial injection of 131-labelled-iodized oil in treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 26 :1156-61, 1997
- [25] Boucher E, Bourguet P and Raoul JL. Place actuelle de lipiodol marqué à l'iode 131 dans le traitement des hépatocarcinomes. *Eurocancer*, 11-13, 2001
- [26] Lau WY, Leung TWT, Ho SKW, Chan M, Machin D and Lau J. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma : a prospective randomized trial. *Lancet*, 353 :797-801, 1999
- [27] Bourguet P and Raoul JL. Le traitement des tumeurs primitives du foie. Quelle place pour la radiothérapie interne? *Med. Nucl.*, 20 :344-49, 1996
- [28] Raoul JL, Bourguet P, Bretagne JF, Duvauferrier R, Coornaert S, Darnault P, et al. Hepatic artery injection of I131 labelled lipiodol. Biodistribution study results in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastases. *Radiology*, 168 :541-5, 1988
- [29] Stabin MG. MIRDOSE : personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J. Nucl. Med.*,37(3) :538-46, 1996

- [30] Monsieur MA, Bacher K, Brans B, Vral A, De Ridder L, Dierckx RA and HM Thierens. Patient dosimetry for ^{131}I -Lipiodol therapy. *Eur. J. Nucl. Med Mol Imaging*, 30 :554-61, 2003
- [31] Briesmeister JF. *MCNPTM* - A general Monte Carlo N-particle transport code, version 4B. *Report LA-12625-M. Los Alamos, NM : Los Alamos National Laboratory*, 1997
- [32] Cristy M and Eckerman KF. Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources. *ORNL/NUREG/TM-8381/V1. Oak Ridge, TN : Oak Ridge National Laboratories*, 1987.
- [33] Becker S. Radiothérapie interne du carcinome hépatocellulaire par le Lipiodol marqué à l'iode 131 : données scintigraphiques et réponse thérapeutique. Thèse de doctorat en médecine, 14 octobre 2004
- [34] Jaszczak J. Improved SPECT quantification using compensation for scattered photons; *J. Nucl. Med.*, 25 :893-900, 1984
- [35] Jaszczak J. Scatter compensation techniques for SPECT. *IEEE Trans. Nucl. Med.*, 32 :786-93, 1985
- [36] Madsen T. Dosimetry of iodine 131 ethiodol in the treatment of hepatoma. *J. Nucl. Med.*, 29 :1038-44, 1988
- [37] Ogawa K, Harata Y, Ichihara T, Kubo A and Hashimoto S. A practical method for position-dependent Compton-scattered correction in single photon emission computed tomography. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 10 :408-12, 1991
- [38] Wells WM, Viola P, Atsumi H, Nakajima S and Kikinis R. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Medical Image Analysis*, 1(1), 35-51, 1996

Chapitre 6

Conclusion générale et perspectives

Lors de contamination interne et en radiothérapie vectorisée, la réalisation d'une dosimétrie personnalisée est nécessaire. Or le calcul de dose lié à une incorporation interne de radionucléides repose, selon les formalismes proposés par le comité du Medical Internal Radiation Dose (MIRD) et la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR), sur la détermination de deux facteurs :

- L'activité cumulée qui dépend de la biocinétique du matériel radioactif, elle-même liée à la physiologie de chaque personne. L'activité cumulée est déterminée, suivant le contexte (radioprotection ou médecine nucléaire), par comptage anthroporadiométrique, analyse radiotoxicologique des excréta et imagerie quantitative.
- Les quantités d'énergie déposée par unité de masse au sein d'un organe cible donné pour une désintégration ayant lieu dans un organe source donné, appelées respectivement facteurs SEE ou S par la CIPR et le MIRD et qui sont elles-mêmes dépendantes de l'anatomie de chaque personne (forme, position relative, densité et composition des différents tissus ou organes).

Du fait du manque de puissance des ordinateurs, les logiciels de dosimétrie interne développés jusqu'à présent étaient basés sur des approximations. Les personnes étaient représentées par des modèles anthropomorphiques standards relativement simples et/ou les densités et compositions du corps humain n'étaient pas prises en compte directement. L'objectif de cette thèse était d'améliorer, et notamment de personnaliser, les calculs de dosimétrie interne par l'amélioration de la détermination des facteurs SEE ou S.

L'outil dosimétrique développé au cours de cette thèse, baptisé OEDIPE (acronyme d'Outil d'Evaluation de la Dose Interne PErsonnalisée), permet un calcul rigoureux et personnalisé des facteurs SEE ou S ou plus directement de la dose absorbée. Le calcul dosimétrique est basé sur les géométries spécifiques créées à partir des images anatomiques des personnes contaminées ou patients et sur l'utilisation d'un code de calcul de type Monte-Carlo. Par rapport aux outils existants, il permet donc de prendre en compte l'anatomie réelle de chaque personne contaminée ou patient en considérant directement l'hétérogénéité en densité et composition du corps humain.

Cet outil a été développé sous la forme d'une interface graphique conviviale. La modélisation des paramètres d'entrée et le traitement des résultats sont rendus transparents à l'utilisateur. Différents outils ont été développés pour faciliter la manipulation des images et l'analyse des résultats. Des logiciels basés sur cette approche, tel que le logiciel SCMS développé par Yoriyaz [1], avaient déjà été développés par d'autres laboratoires, démontrant ainsi la faisabilité de la méthode. Cependant, les temps de calcul prohibitifs généralement requis par la méthode de Monte-Carlo ne permettaient pas leur application en routine.

OEDIPE est basé sur le code Monte-Carlo MCNPX. Ce code a été choisi pour différentes raisons. Il s'agit d'un code bien connu et largement utilisé par la communauté scientifique. Il simule entre 1 keV et 1 GeV toutes les interactions des photons et électrons en prenant en compte les particules secondaires. Il propose également un format spécifique de définition des géométries, particulièrement bien adapté aux géométries voxélisées de grande taille. De plus, à chaque résultat donné est associée une erreur statistique qui permet de connaître la précision des calculs. Au cours de cette thèse, les caractéristiques de ce code ont été évaluées et adaptées aux besoins de la dosimétrie interne en radioprotection et radiothérapie vectorisée. Enfin, ce code a été optimisé pour réduire les temps de calcul.

La version optimisée, MCNPX2.5e, a permis de réduire les temps de calcul de manière très importante (facteur ≥ 100). L'utilisation de cette version permet, le plus souvent, de réaliser les études dosimétriques personnalisées à l'échelle de l'organe et du tissu avec une incertitude statistique satisfaisante, dans un délai de quelques minutes à quelques jours. Pour certaines configurations complexes, ce délai peut être dépassé. D'autres méthodes sont alors disponibles, telles que la parallélisation des calculs et/ou l'utilisation de la méthode ORANGE dont l'intérêt a été évalué au cours de cette thèse. Ces différentes méthodes rendent possible l'utilisation en routine et donc en clinique du logiciel OEDIPE.

La validation du logiciel OEDIPE a été réalisée suivant deux approches. Tout d'abord, nous avons comparé les résultats obtenus avec OEDIPE à des mesures effectuées à l'aide de fils dosimétriques thermoluminescents. Les doses mesurées et calculées sont proches et présentent un rapport maximal de 1,1. D'autre part, les résultats obtenus par OEDIPE ont été comparés à des données publiées dans la littérature [1] et obtenues à partir du code de Monte Carlo MCNP4B. Les résultats obtenus par OEDIPE sont très proches des valeurs publiées (rapport de 0,94 à 1,11). Les quelques écarts constatés sont probablement dus au fait que certaines des valeurs publiées sont associées à une erreur statistique importante comparativement aux résultats d'OEDIPE.

Par ailleurs, la convivialité et les performances d'OEDIPE en terme de rapidité de calcul nous ont conduit à l'exploiter pour évaluer l'apport d'une dosimétrie personnalisée par rapport à une dosimétrie standard. Ces recherches ont été réalisées en comparant les résultats obtenus avec OEDIPE avec ceux obtenus par différentes méthodes existantes. Pour cela, nous avons considéré indépendamment chaque source de variation du calcul dosimétrique, à savoir :

- L'approche de calcul : Monte-Carlo vs. Points Kernels ; Ces comparaisons ont montré que la prise en compte des densités et compositions du corps humain avait un impact très important sur les résultats dosimétriques en terme de facteurs S (rapports de 0,70 à 2,65).
- La représentativité des géométries : spécifiques au patient vs. Modèle ; Les facteurs S obtenus pour un modèle standard, d'une part, et 9 patients de morphologies différentes, d'autre part, présentent des rapports importants (de 0,49 à 1,82).
- Les différents codes Monte-Carlo : MCNPX vs. EGS4 et MCNPX vs. GSF ; Ces comparaisons, globalement satisfaisantes, ont toutefois mis en évidence un écart non négligeable pour les photons de faibles énergies. Cet écart devient cependant négligeable si l'on considère un radionucléide donné.
- Les définitions des géométries : voxelisée vs. définition mathématique des organes ; Les facteurs S obtenus pour une géométrie corps entier montrent que l'impact sur le calcul dosimétrique est faible (rapports de 0,93 à 1,08), excepté pour les organes fins tel que la peau (rapport de 0,8). Par ailleurs, du fait de l'optimisation du code MCNPX, l'utilisation d'une géométrie voxelisée par rapport à une géométrie mathématique permet de diminuer les temps de calcul d'un facteur 2.

Ces résultats montrent que pour atteindre la précision requise en contamination interne et radiothérapie vectorisée, il est nécessaire de considérer l'anatomie (forme, position relative, densité et composition des différents tissus ou organes) des personnes contaminées et des patients. L'apport du logiciel OEDIPE, par rapport aux méthodes existantes, a donc été démontré. Enfin, il a été montré que l'utilisation de géométries voxelisées présente

des avantages majeurs. Ce format est logiquement utilisé du fait de la nature numérique des images anatomiques CT ou IRM. Il permet de considérer l'activité cumulée et la dose à l'échelle du voxel, i.e. tissulaire. Nous avons montré que l'utilisation de telles géométries n'engendrait pas de biais significatif dans le calcul dosimétrique. De plus, du fait de l'optimisation du code MCNPX, ce format permet de diminuer les temps de calcul.

Enfin, le logiciel OEDIPE a d'ores et déjà été appliqué dans les domaines de la radioprotection et de la radiothérapie vectorisée. Il a en effet été utilisé de manière ponctuelle pour déterminer l'impact dosimétrique du marquage déficient d'un agent diagnostique de scintigraphie osseuse et est en cours d'utilisation pour la mise en place d'un protocole de dosimétrie personnalisée pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires par injection de Lipiodol marqué à l'iode 131.

Ainsi, le logiciel de dosimétrie personnalisée OEDIPE a fait la preuve non seulement de son apport important du fait de la prise en compte de l'anatomie spécifique de la personne pour laquelle un calcul dosimétrique est requis, mais également de sa capacité à être utilisé en routine.

Néanmoins, OEDIPE ne permet pas de réaliser de manière personnalisée un calcul de la dose à la moelle osseuse, alors que cet organe est critique en terme de radiosensibilité et qu'il est indispensable de le prendre en compte dans le calcul dosimétrique en contamination interne et radiothérapie vectorisée. Par exemple, en radioimmunothérapie et pour le traitement palliatif des douleurs osseuses, la moelle est généralement l'organe limitant [2, 3, 4]. Le calcul de la dose absorbée à la moelle osseuse est problématique du fait de sa localisation et de sa complexité :

- Il s'agit d'un organe disséminé à l'intérieur des os de tout l'organisme.
- De plus, la composition cellulaire de la moelle est complexe. On distingue la moelle rouge active, la moelle jaune inactive composée essentiellement de cellules graisseuses et les cellules de l'endoste qui sont, d'après le rapport 26 de la CIPR [5] une cible critique en terme de radiosensibilité.
- Enfin, les pourcentages de moelle rouge et jaune varient avec l'âge. Ils sont également modifiés par les différents traitements généralement réalisés avant un traitement de radiothérapie vectorisée.

Le calcul dosimétrique à l'échelle des organes avec OEDIPE est directement dépendant de la segmentation des différents organes. Or, la moelle est particulièrement difficile à segmenter. Sa densité varie de 1,3 à 0,98 g.cm⁻³ selon le rapport 44 de l'ICRU [6]. Elle est proche de celle du tissu mou, ce qui ne permet pas de l'isoler automatiquement. La segmentation doit donc être réalisée manuellement, ce qui est long et délicat puisque la moelle est présente dans de nombreuses petites zones disséminées sur chaque coupe des images anatomiques. De plus, il n'est pas possible de discriminer visuellement la moelle active et inactive. Enfin, l'endoste a une épaisseur de quelques μm , très inférieure à la résolution spatiale des méthodes classiques d'imagerie (CT, IRM) et à la taille des voxels des géométries spécifiques utilisées par OEDIPE.

Dans les cas où il n'y a pas envahissement métastatique médullaire, la moelle n'est pas un organe source à part entière. L'activité cumulée circulante due à la contamination du sang est distribuée dans l'ensemble des tissus, y compris la moelle. Le calcul dosimétrique

peut alors être réalisé en considérant des activités distribuées de façon homogène dans les organes source. La moelle ne sera pas un organe cible distinct, mais la réalisation d'un calcul dosimétrique à l'échelle du voxel et l'observation des isodoses résultantes peut informer sur la dose reçue par la moelle. Le calcul de la dose absorbée à la moelle à partir de méthodes dosimétriques standard est au contraire réalisable. Compte tenu de l'importance de cet organe, une solution intermédiaire serait d'intégrer au logiciel OEDIPE les facteurs SEE et S standards pour cet organe.

La démonstration de l'intérêt et de l'exploitation en routine du logiciel OEDIPE en contamination interne et en radiothérapie interne conduit à de nouveaux axes de recherche pour en optimiser encore l'application. Ainsi, le calcul dosimétrique étant dépendant de la détermination de l'activité cumulée, l'idée est-elle d'exploiter et d'étendre les capacités d'OEDIPE au calcul de la répartition spatiale de l'activité cumulée.

En contamination interne, la détermination de la quantité de radionucléides retenue à un instant t dans l'organisme est généralement déterminée par mesure anthroporadiométrique et analyse radiochimique des excréta. L'utilisation de modèles biocinétiques [7] permet alors, d'une part, de remonter à la quantité de radionucléides incorporés, et d'autre part, de déterminer le devenir de ce matériel radioactif incorporé, à savoir sa répartition spatiale et temporelle dans l'organisme. Le logiciel OEDIPE possède déjà un module de modélisation des mesures anthroporadiométriques [8]. Il est prévu d'implémenter, dans un avenir proche, les modèles biocinétiques proposés par la CIPR dans le logiciel OEDIPE. Lors d'irradiation interne thérapeutiques, les paramètres biologiques et pharmacocinétiques varient d'un patient à l'autre. Les paramètres de la source de rayonnements sont donc dépendants du patient et doivent être évalués pour chacun d'eux. Le calcul de l'activité cumulée par imagerie quantitative dépend des méthodes d'acquisition et du traitement des données. Actuellement, aucun protocole de quantification ne fait référence. De plus la résolution spatiale du calcul est limitée par les systèmes de détection utilisés. De nombreuses recherches sont effectuées dans ce domaine. Tout comme pour le calcul dosimétrique, la résolution du problème posé par la quantification pourrait être l'utilisation d'une approche Monte-Carlo. C'est la solution proposée par la méthode Fully 3D Monte-Carlo (F3DMC) [9, 10, 11]. Dans un proche avenir, un module de quantification basé sur le logiciel RMDP [12] sera intégré au logiciel OEDIPE. Ce travail sera réalisé dans le cadre d'une collaboration internationale avec le département de physique du Royal Marsden Hospital (Londres).

OEDIPE devrait donc, dans un avenir proche, devenir un outil complet capable de réaliser chaque étape d'une étude dosimétrique personnalisée, et ce, aussi bien en contamination interne qu'en radiothérapie vectorisée.

Bibliographie

- [1] Yoriyaz H, Stabin MG and Dos Santos A. Monte Carlo MCNP-4B-based absorbed distribution estimates for patient-specific dosimetry. *J. Nucl. Med.* 42 :662-69, 2001
- [2] Lewington VJ. Cancer therapy using bone-seeking isotopes. *Phys. Med. Biol.*, 41 :2027-2042, 1996
- [3] Siegel JA, Wessels BW and Watson EE. Bone marrow dosimetry and toxicity for radioimmunotherapy. *Antibody Immunoconj Radiopharm.*, 3 :213-33, 1990
- [4] Sgouros G. Bone marrow dosimetry for radioimmunotherapy : theoretical considerations. *J. Nucl. Med.*, 34 :689-94, 1993
- [5] International Commission on Radiological Protection, "Recommendations of the International Commission on Radiological Protection", ICRP publication 26. *Annals of the ICRP, Pergamon Press*1(3), 1977
- [6] International Commission on Radiation Units and Measurements. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement *ICRU report 44. Bethesda, MD, 1989.*
- [7] Monleau M, Blanchardon E, Claraz M, Paquet F and Chazel V. Biocinétiques de l'uranium chez des rats contaminés par inhalations répétées : implications pour la radioprotection des travailleurs du nucléaire. *European Radiation Research, Budapest, Hongrie, 25-28/08/2004*
- [8] Borisov N, Franck D, De Carlan L, Pierrat N and Yatsenko V. Application of MCNP calculations to calibration of anthropomorphic phantoms used for assessment of actinides in lungs. *Nuclear mathematical and computational sciences : A century review and a century anew Gatlinburg Tennessee, April 6-11, 2003*
- [9] Lazaro D, Breton V and Buvat I. Feasibility and value of fully 3D Monte-Carlo reconstruction in single-photon emission computed tomography. *Nuclear Instrum. and Methods in Physics Research* , 195-200, 2004
- [10] Lazaro D. Validation de la plate-forme de simulation GATE en Tomographie d'Émission Monophotonique et application au développement d'un algorithme de reconstruction 3D complète. *Thèse, tel-00005456, Université Blaise Pascal, France, octobre 2003*
- [11] Lazaro D, El Bitar Z, Breton V, Hill D and Buvat I. Fully 3D Monte-Carlo reconstruction in SPECT : a feasibility study. *Phys. Med. Biol.*, 21, 50 :3739-54, 2005
- [12] Guy MJ, Flux GD, Papavasileiou P, Flower MA and Robert JO. RMDP : a dedicated package for ^{131}I SPECT quantification, registration and patient-specific dosimetry. *Cancer Biother. and Radiopharma.* 18(1) :61-69, 2003

Annexe A

Emissions radioactives de l'iode 131 et du Technetium 99m d'après les données du rapport CIPR 38

Afin d'automatiser l'écriture des sources avec le logiciel Oedipe, une base de donnée de 246 radioéléments a été créée. Ces données sont issues du rapport 38 de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) (ICRP Publication 38. Radionuclide Transformations : Energy and Intensity of Emissions *Annals of the ICRP 11-13. Oxford : Pergamon Press 1983.*).

L'iode 131 étant un radioélément couramment utilisé en radiothérapie vectorisée, la majorité des études présentées dans ce rapport, qu'il s'agisse d'étude de validation ou d'application, ont été réalisées pour ce radioélément. Le technétium 99m a également été modélisé pour une application de radioprotection dans un contexte diagnostic en médecine nucléaire. Les différentes émissions considérées par la CIPR 38 pour ces deux radioéléments sont données ici.

A.1 Iode 131

L'iode 131 (^{131}I), de période 8,02 jours, se désintègre par émission β pour donner un noyau stable de xénon 131 (^{131}Xe) (Figure A.1). La CIPR 38 définit tous les types d'émissions de l'iode 131. Au total, 2,3 émissions par désintégration sont réparties comme suit :

- photons : 1,05411
- électrons : 0,24737
- β : 0,99975

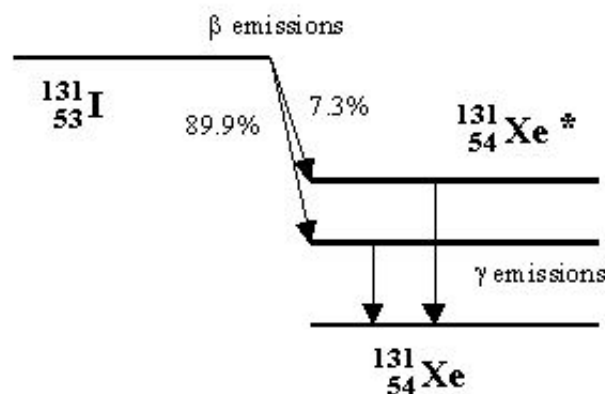


FIG. A.1 – Schéma de désintégration simplifié de l'iode 131.

Les raies énergétiques des photons γ et X sont données dans les tables A.1 et A.2 respectivement. La raie principale est une raie γ de 364 keV avec une intensité de 81%. La liste des émissions photoniques donnée par la CIPR 38 omet $1,6180\text{e-}03$ U.S.I pour les γ et $1,0651\text{e-}05$ U.S.I pour les photons X. Ces données sont considérées entièrement par Oedipe, regroupées et modélisées sous forme d'émissions discrètes monoénergétiques.

Les émissions des électrons Auger et de conversion interne sont données dans les tables A.3 et A.4. La CIPR 38 n'omet aucune émission. Cependant, le code MCNPX a une énergie de coupure de 1 keV pour les électrons. Ainsi, les émissions des électrons Auger de 8,78 eV et 81 eV seront considérés comme absorbés localement dans les simulations.

TAB. A.1 – Raies γ de l'iode 131 selon le rapport 38 de la CIPR .

Energie (MeV)	Particule / désintégration	Δ (U.S.I)
8,0183e-02	2,6208e-02	4,4761e-03
1,7721e-01	2,6510e-03	1,0007e-03
2,8430e-01	6,0581e-02	3,6685e-02
3,2578e-01	2,5099e-03	1,7417e-03
3,6448e-01	8,1245e-01	6,3074e-01
5,0299e-01	3,6086e-03	3,8662e-03
6,3697e-01	7,2677e-02	9,8604e-02
6,4270e-01	2,1974e-03	3,0082e-03
7,2289e-01	1,8043e-02	2,7782e-02

TAB. A.2 – Raies X de l'iode 131 selon le rapport 38 de la CIPR .

Energie (MeV)	Particule / désintégration	Δ (U.S.I)
4,1099e-03	2,1779e-03	1,9065e-05
4,4187e-03	1,4337e-03	1,3494e-05
4,7196e-03	4,2251e-04	4,2474e-06
2,9458e-02	1,3972e-02	8,7668e-04
2,9779e-02	2,5922e-02	1,6442e-03
3,3624e-02	4,9771e-03	3,5646e-04
3,3562e-02	2,5585e-03	1,8290e-04
3,3884e-02	5,6770e-05	4,0972e-06
3,4429e-02	1,6590e-03	1,2166e-04

Les émissions sont entièrement prises en compte par Oedipe, regroupées et modélisées sous forme d'émissions discrètes monoénergétiques.

Le spectre des émissions β donné par la CIPR 38 est défini par 105 intervalles énergétiques non-équidistants de 100 eV à 800 keV. En divisant la valeur de chaque intervalle par la largeur de l'intervalle, on obtient la densité de probabilité des émissions β (Figure A.2). Ces données sont modélisées dans MCNPX directement sous la forme d'un histogramme d'intervalles non-équidistants.

TAB. A.3 – Emissions des électrons Auger de l'iode 131 selon le rapport 38 de la CIPR .

Energie (MeV)	Particule / désintégration	Δ (U.S.I)
8,7811e-05	2,1890e-02	4,0943e-06
8,1058e-04	9,9747e-02	1,7222e-04
3,1758e-03	2,1099e-02	1,4272e-04
3,4973e-03	9,4577e-03	7,0453e-05
3,8464e-03	2,2518e-03	1,8448e-05
4,0311e-03	1,1705e-02	1,0050e-04
4,3526e-03	4,8064e-03	4,4560e-05
4,6421e-03	1,7791e-03	1,7591e-05
4,7017e-03	1,4546e-03	1,4567e-05
4,9636e-03	7,3354e-04	7,7553e-06
5,3127e-03	2,2081e-04	2,4987e-06
2,3530e-02	4,3448e-04	2,1775e-05
2,3885e-02	6,2311e-04	3,1700e-05
2,4197e-02	5,5840e-04	2,8779e-05
2,4205e-02	1,2565e-04	6,4781e-06
2,4530e-02	1,5890e-03	8,3025e-05
2,4854e-02	6,9090e-04	3,6576e-05
2,8126e-02	6,0726e-04	3,6380e-05
2,8475e-02	4,6650e-04	2,8294e-05
2,8797e-02	7,8823e-04	4,8347e-05
3,2642e-02	2,5296e-04	1,7587e-05

TAB. A.4 – Emissions des électrons de conversion interne de l'iode 131 selon le rapport 38 de la CIPR .

Energie (MeV)	Particule / désintégration	Δ (U.S.I)
4,5622e-02	3,6297e-02	3,5271e-03
7,4730e-02	4,2951e-03	6,8368e-04
7,5079e-02	8,0595e-04	1,2889e-04
7,5401e-02	6,7676e-04	1,0869e-04
7,9246e-02	1,1833e-03	1,9973e-04
8,0183e-02	2,9452e-04	5,0301e-05
1,4265e-01	4,9859e-04	1,5149e-04
2,4974e-01	2,4809e-03	1,3197e-03
2,7885e-01	2,6365e-04	1,5659e-04
2,7919e-01	9,2573e-05	5,5052e-05
2,7952e-01	7,7496e-05	4,6139e-05
2,8336e-01	8,9271e-05	5,3880e-05
2,9122e-01	6,7271e-05	4,1728e-05
3,2992e-01	1,5473e-02	1,0873e-02
3,5903e-01	1,7074e-03	1,3057e-03
3,5938e-01	4,1746e-04	3,1955e-04
3,5970e-01	3,1918e-04	2,4454e-04
3,6354e-01	4,9843e-04	3,8596e-04
3,6448e-01	1,2419e-04	9,6414e-05
4,6843e-01	2,6972e-05	2,6911e-05
6,0241e-01	2,9162e-04	3,7418e-04
6,3152e-01	3,3160e-05	4,4605e-05
6,8833e-01	7,1059e-05	1,0418e-04

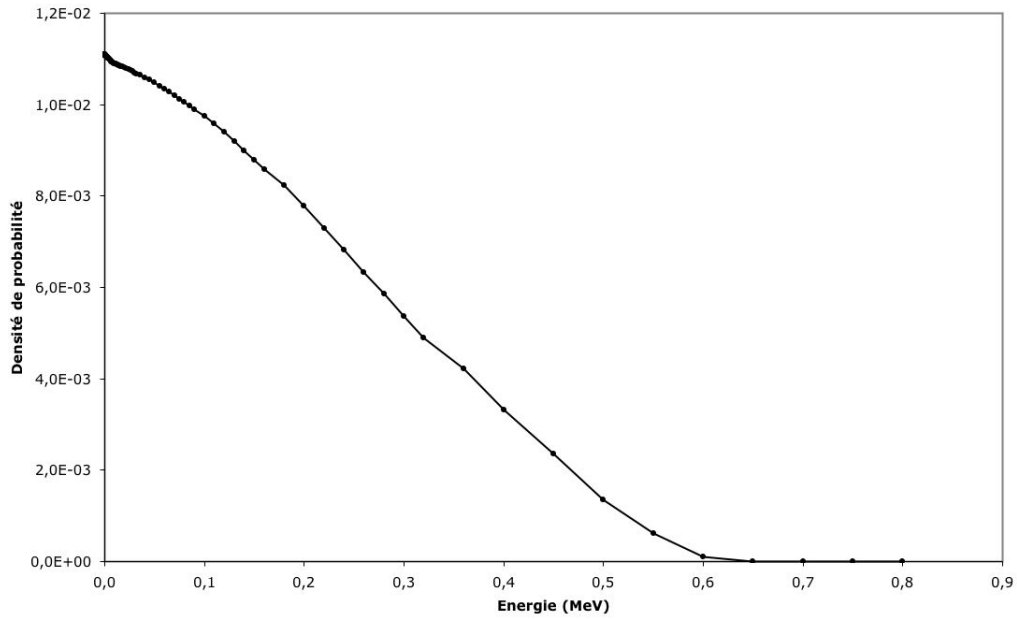


FIG. A.2 – Densité de probabilité du spectre énergétique β de l'iode 131 d'après les données de la CIPR 38 .

A.2 Technétium 99m

Le technétium 99m (^{99m}Tc), de période courte (6,01 heures), est obtenue à partir du molybdène 99 (^{99}Mo) et se désintègre par émission β et par conversion interne pour donner du ruthénium 99 (^{99}Ru) stable (Figure A.3). La CIPR 38 définit tous les types d'émissions du ^{99m}Tc . Au total, 3,41 émissions par désintégration sont réparties comme suit :

- photons : 0,96679
- électrons : 2,4464
- β : 3,6979e-05

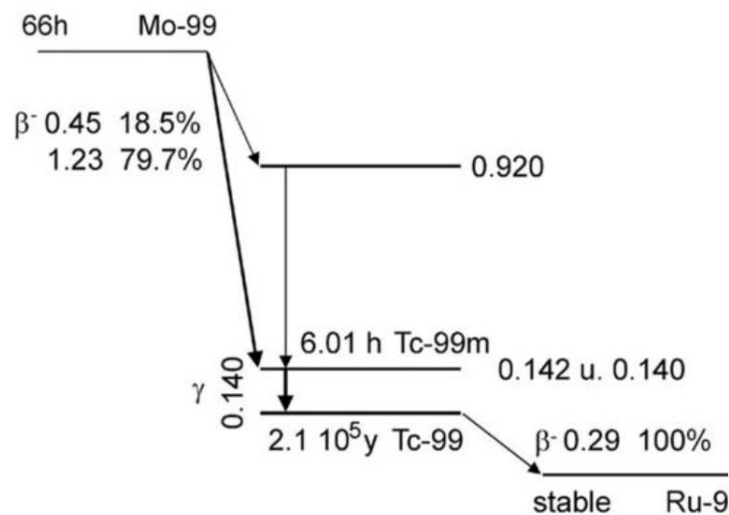


FIG. A.3 – Schéma de désintégration ^{99}Mo et du ^{99m}Tc .

Les raies photoniques du ^{99m}Tc d'après la CIPR 38 sont données dans la table A.5. Cette liste omet $5,9501\text{e-}05$ U.S.I pour les γ et $5,9054\text{e-}06$ U.S.I pour les photons X. La raie principale du ^{99m}Tc est une raie γ de 140 keV avec une intensité de 91%. Ces données sont considérées entièrement par Oedipe, regroupées et modélisées sous forme d'émissions discrètes monoénergétiques.

TAB. A.5 – Raies γ et X du ^{99m}Tc selon le rapport 38 de la CIPR .

Radiation	Energie (MeV)	Particule / désintégration	Δ (U.S.I)
Gamma	1,4051e-01	8,9057e-01	2,6654e-01
X	2,4240e-03	1,9087e-03	9,8546e-06
X	2,5368e-03	1,1570e-03	6,2517e-06
X	1,8251e-02	2,0986e-02	8,1581e-04
X	1,8367e-02	3,9897e-02	1,5609e-03
X	2,0599e-02	3,7344e-03	1,6385e-04
X	2,0619e-02	6,8224e-03	2,9963e-04
X	2,1005e-02	1,7156e-03	7,6756e-05

Les émissions des électrons Auger et de conversion interne du ^{99m}Tc sont données dans les tables A.6 et A.7 respectivement. La CIPR 38 omet $2,2414\text{e-}05$ U.S.I pour les électrons de conversion et $1,0375\text{e-}06$ U.S.I pour les électrons Auger. Le code MCNPX ayant une énergie de coupure de 1 keV pour les électrons, les émissions des électrons Auger de 25,79 eV et 409,2 eV ne seront pas prises en compte dans les simulations. Les émissions restantes sont entièrement prises en compte par Oedipe, regroupées et modélisées sous forme de raies discrètes monoénergétiques.

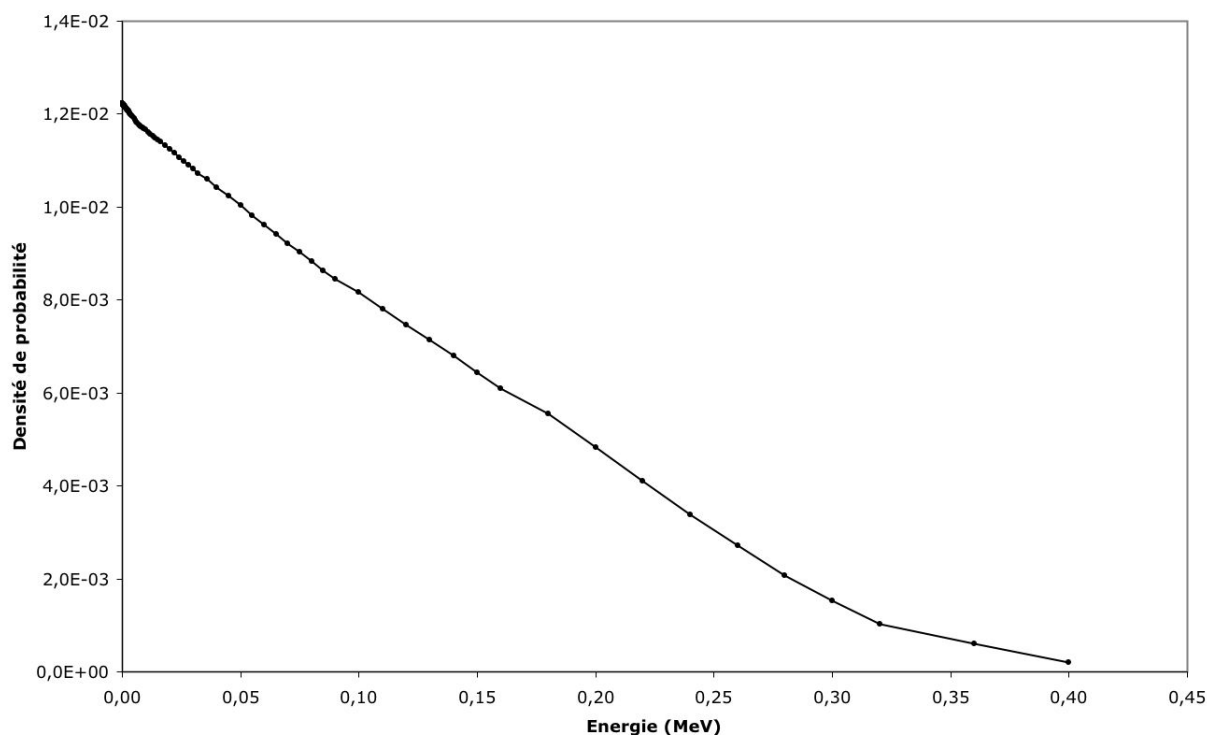
TAB. A.6 – Emissions des électrons Auger du ^{99m}Tc selon le rapport 38 de la CIPR .

Energie (MeV)	Particule / désintégration	Δ (U.S.I)
2,7599e-05	1,1027e-01	6,4822e-06
4,0921e-04	1,1104	9,6782e-04
2,0089e-03	4,8140e-02	2,0599e-04
2,1252e-03	1,9825e-02	8,9741e-05
2,3745e-03	2,2626e-03	1,1443e-05
2,4220e-03	2,0674e-02	1,0665e-04
2,5383e-03	8,3712e-03	4,5260e-05
2,6730e-03	2,4230e-03	1,3795e-05
2,7876e-03	1,1276e-03	6,6950e-06
2,7893e-03	1,0252e-03	6,0909e-06
1,4868e-02	1,2345e-03	3,9096e-05
1,5117e-02	2,1388e-03	6,8868e-05
1,5236e-02	1,6420e-03	5,3286e-05
1,5343e-02	4,7257e-04	1,5444e-05
1,5467e-02	6,4450e-03	2,1233e-04
1,5589e-02	2,4340e-03	8,0822e-05
1,7550e-02	1,7959e-03	6,7131e-05
1,7799e-02	1,4223e-03	5,3923e-05
1,7915e-02	2,4855e-03	9,4845e-05
2,0167e-02	6,9535e-04	2,9870e-05

TAB. A.7 – Emissions des électrons de conversion interne du ^{99m}Tc selon le rapport 38 de la CIPR .

Energie (MeV)	Particule / désintégration	Δ (U.S.I)
1,7473e-03	9,1626e-01	3,4107e-03
2,1726e-03	7,5833e-02	3,5093e-04
1,1947e-01	8,8437e-02	2,2504e-02
1,2159e-01	5,5264e-03	1,4312e-03
1,3747e-01	9,7220e-03	2,8467e-03
1,3772e-01	6,3242e-04	1,8551e-04
1,3783e-01	3,2865e-04	9,6488e-05
1,3959e-01	9,3392e-04	2,7767e-04
1,3984e-01	1,9396e-04	5,7770e-05
1,3995e-01	5,9208e-04	1,7650e-04
1,4009e-01	1,9428e-03	5,7969e-04
1,4051e-01	3,7423e-04	1,1200e-04
1,4221e-01	3,3546e-04	1,0161e-04

Le spectre des émissions β du ^{99m}Tc donné par la CIPR 38 est défini par 97 intervalles énergétiques non-équidistants de 100 eV à 400 keV. En divisant les valeurs attribuées à chaque intervalle par la largeur de l'intervalle, on obtient la densité de probabilité des émissions β (Figure A.4). Aucune radiation n'est omise. Ces données sont modélisées dans MCNPX directement sous la forme d'un histogramme d'intervalles non-équidistants. Les énergies inférieures à 1 keV ne sont pas considérées.

FIG. A.4 – Densité de probabilité du spectre énergétique β du ^{99m}Tc d'après les données de la CIPR 38 .

Liste des publications

Articles

1. **Chiavassa S**, Bardiès M, Guiraud-Vitoux F, Bruel D, Jourdain JR, Franck, and Aubineau-Lanière I. OEDIPE : a personalised dosimetric tool associating voxel-based models with MCNPX S. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceutical*, 20(3) :325-32, 2005
2. **Chiavassa S**, Lemosquet A, Aubineau-Lanière I, De Carlan L, Clairand I, Ferrer L, Bardiès M, Franck D and Zankl M. Dosimetric comparison of Monte Carlo codes (EGS4, MCNP, MCNPX) considering external and internal exposures of the zupal phantom to electron and photon sources. *Radiat. Prot. Dosim.*, 116(1-4) :631-35, 2005
3. **Chiavassa S**, Aubineau-Lanière I, Bitar A, Ferrer L, Franck D, Jourdain JR and Bardiès M. Validation of a personalised dosimetric evaluation tool (Oedipe) for targeted radiotherapy based on the Monte Carlo MCNPX code. *Phys. Med. Biol.*, sous presse
4. **Chiavassa S**, Bardiès M, Franck D, Jourdain JR, Chatal JF and Aubineau-Lanière I. Computer Time (CPU) comparison of several input file formats considering different versions of MCNPX in case of personalised voxel-based Dosimetry". *AMCTM book V. 7*, sous presse
5. Aubineau-Lanière I, De Carlan L, Clairand I, Lemosquet A, **Chiavassa S**, Pierrat N, Bardiès M and Franck D. Current developments at IRSN on Computational tools dedicated to dose assessment for both internal and external exposure. *Radiat. Prot. Dosim.*, 115(1-4) :522-29, 2005
6. Aubineau-Lanière I, De Carlan L, Pierrat N, Franck D, **Chiavassa S** and Bardiès M. Application of voxel phantoms for internal dosimetry at IRSN using a dedicated computational tool. *Chattanooga, Tennessee, April 17-21 2005, American Nuclear Society, LaGrange Park, IL*, 2005
7. Visvikis D, Bardiès M, **Chiavassa S**, Danford C, Kirov A, Lamare F, Maigne L, Staelens S and Taschereau R. Use of the GATE Monte Carlo package for dosimetry applications. *NIMA Journal*, soumis

Communications Orales

1. **Chiavassa S**, Bardiès M, Martin S et Aubineau-Lanièce I. Dosimétrie personnalisée en radio-immunothérapie à l'aide de fantômes voxélisés. *Journées de la Société Française de RadioProtection (SFRP)*, Sochaux, France, octobre 2003
2. **Chiavassa S**, Bardiès M, Zankl M et Aubineau-Lanièce I. Dosimétrie personnalisée en radiothérapie interne à l'aide de fantômes voxélisés. *Rencontres Jeune Chercheurs, Aussois, France*, décembre 2003
3. **Chiavassa S**, Lemosquet A, Aubineau-Lanièce I, De Carlan L, Clairand I, Ferrer L, Bardiès M, Franck D and Zankl M. Dosimetric comparison of Monte Carlo codes (EGS4, MCNP, MCNPX) considering external and internal exposures of the zupal phantom to electron and photon sources. *Tenth International Conference on Radiation Protection and Shielding (ICRS 10) and Thirteenth Topical Meeting on Radiation Protection and Shielding (RPS 2004)*, Madère, Portugal, mai 2004
4. Aubineau-Lanièce I, De Carlan L, Clairand I, Lemosquet A, **Chiavassa S**, Pierrat N, Bardiès M and Franck D. Current developments at IRSN on computational tools dedicated to dose assessment for both internal and external exposure. *Tenth International Conference on Radiation Protection and Shielding (ICRS 10) and Thirteenth Topical Meeting on Radiation Protection and Shielding (RPS 2004)*, Madère, Portugal, mai 2004
5. **Chiavassa S**, Bardiès M, Guiraud-Vitoux F, Bruel D, Jourdain JR, Franck D and Aubineau-Lanièce I. Oedipe, a personalized dosimetric tool associating voxel-based phantoms with MCNPX. *Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM)*, Helsinki, Finlande, septembre 2004
6. Aubineau-Lanièce I, de Carlan L, Pierrat N, Franck D, **Chiavassa S**, and Bardiès M. Application of voxel phantoms for internal dosimetry at IRSN using a dedicated computational tool (Oedipe). *Monte Carlo 2005 Topical Meeting (MC2005)*, Chattanooga, USA, avril 2005
7. **Chiavassa S**, Aubineau-Lanièce I, Bitar A, Ferrer L, Franck D, Jourdain JR et Bardiès M. Validation par la mesure et le calcul de Oedipe, Outil d'Evaluation de la Dose Interne Personnalisée. *Congrès annuel de la Société Française de RadioProtection (SFRP)*, Nantes, France, juin 2005
8. **Chiavassa S**, Autret D, Herry JY, Becker S, Laffont S, Ferrer L, Benoit D, Vernier E, Lisbona A, Aubineau-Lanièce I and Bardiès M. Feasibility of specific-patient dosimetry in the use of iodine 131I-Lipiodol therapy for hepatocellular carcinoma. *Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM)*, Istanbul, Turquie, octobre 2005

9. **Chiavassa S**, Aubineau-Lanière I, Carlier T, Ferrer L, Lisbona A and Bardiès M. Effect of patient morphology on dosimetric estimation. *Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), Istanbul, Turquie, octobre 2005*
10. Autret D, **Chiavassa S**, Ferrer L, Laffont S, Herry J, Lisbona A and Bardiès M. Monte Carlo modeling of I-131 Lipiodol examination for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), Istanbul, Turquie, octobre 2005*

Communications Affichées

1. **Chiavassa S**, Aubineau-Lanière I, Franck D, Chatal J.F. and Bardiès M. Impact evaluation of several factors influencing the internal dosimetric calculation. *Advanced Mathematical and Computational Tools in Metrology (AMCTM), Lisbonne, Portugal, juin 2005*
2. **Chiavassa S**, Bardiès M, Franck D, Jourdain JR, Chatal JF and Aubineau-Lanière I. Computer Time (CPU) comparison of several input file formats considering different versions of MCNPX in case of personalised voxel-based Dosimetry. *Advanced Mathematical and Computational Tools in Metrology (AMCTM), Lisbonne, Portugal, juin 2005*