



# Développement d'un modèle analytique dédié au calcul des doses secondaires neutroniques aux organes sains des patients en protonthérapie

Anthony Bonfrate

## ► To cite this version:

Anthony Bonfrate. Développement d'un modèle analytique dédié au calcul des doses secondaires neutroniques aux organes sains des patients en protonthérapie. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris-Saclay, 2016. Français. <NNT : 2016SACLS408>. <tel-01430820>

**HAL Id: tel-01430820**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01430820>**

Submitted on 10 Jan 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2016SACLS408

THESE DE DOCTORAT  
DE  
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY  
PREPAREE A  
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

AU SEIN DE L'INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SURETE NUCLEAIRE

ECOLE DOCTORALE N° 576

Particules Hadrons Energie et Noyau : Instrumentation, Image, Cosmos et Simulation  
PHENIICS

Spécialité de doctorat : Radio et hadron-thérapies

Par

M. Anthony Bonfrate

DEVELOPPEMENT D'UN MODELE ANALYTIQUE DEDIE AU CALCUL DES DOSES SECONDAIRES  
NEUTRONIQUES AUX ORGANES SAINS DES PATIENTS EN PROTONTHERAPIE

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 24 novembre 2016.

**Composition du Jury :**

Mme Irène Buvat, Directrice de recherche, HDR, Service Hospitalier Frédéric Joliot, Orsay, **Présidente**  
M. Denis Dauvergne, Directeur de recherche, HDR, LPSC, Grenoble, **Rapporteur**  
M. Wolfgang Sauerwein, Professeur en médecine, Hôpital d'Essen, Essen, **Rapporteur**  
M. Stefaan Vynckier, Physicien médical chef, UCL, Hôpital St Luc, Bruxelles, **Examineur**  
M. Joël Hérault, Physicien médical chef, HDR, CAL, Nice, **Directeur de thèse**  
M. Jad Farah, Docteur en physique, IRSN, Fontenay-aux-Roses, **Tuteur de thèse**  
M. Ludovic De Marzi, Physicien médical, CPO, Orsay, **Invité**



*La thèse m'a pris autant qu'elle m'a appris*

*À ma « vraie » marraine*



# REMERCIEMENTS

Avant de commencer les remerciements, je veux revenir sur la fin de la thèse qui a été quelque peu éprouvante, principalement en raison de la rédaction. En effet, cette dernière a été intensive et m'a demandé beaucoup d'énergie mais finalement, une thèse n'en est pas vraiment une sans les inconvénients de cette étape qui fait naître une dépression chez la quasi-totalité des doctorants. Les trois mois et demi que j'y ai passés m'ont permis de savoir que je pouvais non seulement travailler sept jours sur sept mais également arrêter presque toute activité sociale. Autant dire que l'Euro ou The Life Of Pablo (*FML* correspondait tellement à mon état d'esprit) ont contribué à maintenir ma santé mentale sur les rails. Bien sûr, des personnes m'ont aussi soutenu mais je vais revenir à elles un peu plus tard. J'ai quand même fini par terminer la rédaction et je dois avouer que je suis content, la première partie de la fin de cette thèse était ainsi achevée (la deuxième étant la soutenance et à l'heure où j'écris ça, elle n'est pas encore passée).

Je profite de ce paragraphe sur la rédaction pour remercier Joël, Isabelle et Jad pour les relectures du manuscrit et les nombreux échanges pour en améliorer la qualité, tant sur le fond que sur la forme. Je pense que le résultat final n'est pas trop mal !

Je peux maintenant commencer à remercier les personnes sans qui je n'aurais pas pu finir ces trois années. Je vais essayer de tous les remercier mais il se peut que j'en oublie... J'en suis désolé !

Tout d'abord, je tiens à remercier Jad pour avoir encadré cette thèse et contribué à ce que je mène à bien ce projet durant ces trois ans. Un merci également à Joël pour avoir dirigé la thèse et pour ses précieux conseils. Ensuite, je n'aurais sans doute pas tenu le coup pendant la rédaction sans mes chers collègues, MC Koni, Marion, Jacques, Laurent et Stefania. Je n'ai jamais autant apprécié nos discussions à la pause café (souvent en rapport avec le cuir) parce qu'elles ont contribué à ce que les journées au labo paraissent moins longues. Merci aussi pour avoir reconnu mes talents d'imitateur, c'est génial (Patrick Sébastien voice) ! Je remercie les derniers arrivés, la petite, NicoThug, Sylvain et Thomas Bliiiiin avec qui je passais mes journées quand j'avais un peu moins de travail. Je remercie enfin tous les autres membres du labo qui m'ont aidé à rendre ces trois années plus sympathiques. Par ailleurs, le labo accueille chaque année de nouveaux stagiaires, post-docs, presta ou intérim donc merci à tous ceux que j'ai croisés et mentions spéciales à Véro pour sa gentillesse, à Sara bien que nos accents anglais respectifs ne facilitaient pas nos discussions et enfin, à ma guapa Marteta pour beaucoup de choses, cœur sur elle.

J'ai eu la chance de réaliser ma thèse en collaboration avec le CPO donc je voulais remercier Ludovic, Sabine et Edouard (mais également aux autres qui ont travaillé avec moi !!) pour leur disponibilité, leur bonne volonté et surtout pour les réponses à mes nombreuses questions qui pouvaient s'apparenter à du harcèlement. Les différentes manips que nous avons réalisées (et qui nous occupaient des soirées entières) restent pour moi un très bon souvenir. C'est vrai que

l'abondance de nourriture y est pour beaucoup car elle nous permettait de tenir le coup lorsque la gantry décidait de tomber en panne après seulement un ou deux tirs...

Pendant que je parle des manip, si elles ont été un succès, c'est en partie grâce aux personnes qui m'ont apporté leur aide et leur expérience. Merci à Marie-Anne et Stefania pour le travail sur les CR-39 et les différentes explications qu'elles m'ont fournies et merci à Véronique Lacoste pour la spectrométrie neutron et les nombreux échanges qu'on a pu avoir au moment où je rédigeais !

Je vais maintenant passer aux remerciements plus personnels, *QLF*.

Mes neuf années d'études après le bac (ça aura été bien long !) n'auraient pas été possibles sans ma famille et mes amis. Leur présence a vraiment contribué à ma motivation et à ce que je puisse arriver au bout de ce périple.

Papa, maman, tonton, marraine, grox, épi et mamie, merci d'être là, merci pour tout et sachez que vous êtes pour beaucoup dans la réussite de ce doctorat. J'ai beaucoup de chance de vous avoir, votre simplicité, humilité et normalité font que je suis vraiment très bien entouré. J'ai rien de plus à dire à part que je vous kiffe grave et que vous êtes ce qui a de plus important pour moi.

Un grand merci à ceux qui ont fait le déplacement le jour de la soutenance, Hugo, Dolce, Nelly, Adri, Djo et Noich !! Ça m'a tellement fait plaisir de vous voir dans la salle et ça m'a surtout permis de me calmer ! Je vous kiffe aussi, ne changez rien.

Je vais finir ces remerciements en disant que la thèse fut une expérience très enrichissante, autant d'un point de vue professionnel que personnel avec toutes les rencontres qu'elle a engendrées. À la question « tu recommencerais ? », je répondrais *oui*, sans hésitation.







# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I ETAT DE L'ART</b>	<b>5</b>
<b>I.1 PROTONTHERAPIE</b>	<b>6</b>
I.1.1 Interactions des protons avec la matière	6
I.1.2 Développement de la protonthérapie	8
I.1.3 Centre Antoine Lacassagne	9
I.1.4 Institut Curie - Centre de protonthérapie d'Orsay	10
I.1.4.1 Equipements	10
I.1.4.2 Types histologiques de tumeur intracrânienne et âge des patients	11
I.1.4.3 Planification de traitement	12
I.1.4.4 Techniques de mise en forme du faisceau	14
I.1.4.4.a Mise en forme passive	14
I.1.4.4.b Mise en forme active	16
<b>I.2 RADIOPROTECTION EN PROTONTHERAPIE</b>	<b>17</b>
I.2.1 Activation des éléments de la ligne et de la salle, de l'air et du patient	17
I.2.2 Rayonnements secondaires en protonthérapie	18
I.2.2.1 Particules chargées légères ( $A < 5$ )	19
I.2.2.2 Photons	19
I.2.2.3 Neutrons	20
<b>I.3 DOSES DUES AUX NEUTRONS SECONDAIRES EN PROTONTHERAPIE</b>	<b>22</b>
I.3.1 Description des moyens expérimentaux	22
I.3.2 Description des simulations numériques Monte Carlo	23
I.3.3 Influence des paramètres de traitement sur les doses dues aux neutrons	25
I.3.4 Comparaison des doses neutroniques entre différentes techniques de mise en forme du faisceau et de radiothérapie externe	28
I.3.4.1 Mise en forme passive vs. active	28
I.3.4.2 Protonthérapie vs. Carbonothérapie	31
I.3.4.3 Protonthérapie vs. RCMI	31
I.3.5 Estimation des risques de développer un cancer radio-induit	32
<b>I.4 MODELES ANALYTIQUES POUR ESTIMER LES DOSES DUES AUX NEUTRONS</b>	<b>33</b>
I.4.1 Modèle analytique développé par Anferov (2010)	33
I.4.1.1 Description du modèle analytique et résultats	33
I.4.1.2 Limites du modèle analytique	35
I.4.2 Modèles analytiques de Newhauser et ses collègues	36
I.4.2.1 Description des modèles analytiques et résultats	36
I.4.2.2 Limites du modèle analytique de Pérez-Andújar <i>et al.</i> (2013)	38
<b>I.5 PRESENTATION DU TRAVAIL DE THESE</b>	<b>39</b>
I.5.1 Collaboration IRSN - CPO sur les doses dues aux neutrons secondaires en protonthérapie	39
I.5.2 Objectifs de la thèse	40

## CHAPITRE II MODELISATION ET VALIDATION EXPERIMENTALE DE TROIS CONFIGURATIONS DE TRAITEMENT REALISTES UTILISEES AU CPO 42

<b>II.1</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>43</b>
<b>II.2</b>	<b>MODELISATION DE LA LIGNE ET DE LA SALLE DE TRAITEMENT DU CPO .....</b>	<b>44</b>
II.2.1	Le code de calcul MCNPX .....	44
II.2.2	Description de la modélisation.....	45
II.2.2.1	Modélisation de la source de protons .....	45
II.2.2.2	Modélisation de la ligne de traitement .....	47
II.2.2.3	Simulation de la rotation du modulateur avec MCNPX.....	49
II.2.2.4	Modélisation de la salle de traitement.....	51
<b>II.3</b>	<b>EXTENSION DE LA MODELISATION .....</b>	<b>52</b>
II.3.1	Détermination des configurations de traitement.....	52
II.3.2	Modélisation des sources de protons.....	54
II.3.3	Modélisation des éléments de la ligne.....	55
<b>II.4</b>	<b>APPROCHE COMPARATIVE SIMULATION-MESURE .....</b>	<b>56</b>
II.4.1	Distributions de dose en profondeur et profils de dose latéraux modulés des protons primaires .....	56
II.4.1.1	Moyens de mesures .....	57
II.4.1.2	Critères de comparaison .....	57
II.4.1.3	Distributions de dose calculées avec le TPS.....	58
II.4.1.4	Distributions de dose calculées avec MCNPX .....	59
II.4.2	Spectrométrie et équivalents de doses dus aux neutrons secondaires .....	59
II.4.2.1	Mesure du spectre de fluence en énergie dans la salle de traitement .....	60
II.4.2.2	Mesures des équivalents de dose dans un fantôme.....	61
II.4.2.3	Calculs du spectre de fluence en énergie et des équivalents de doses.....	63
<b>II.5</b>	<b>RESULTATS DE L'APPROCHE SIMULATION-MESURE.....</b>	<b>64</b>
II.5.1	Protons primaires.....	64
II.5.1.1	Comparaison des distributions de dose en profondeur.....	64
II.5.1.2	Comparaison des profils de dose latéraux modulés .....	68
II.5.2	Neutrons secondaires .....	74
II.5.2.1	Comparaison du spectre de fluence en énergie.....	74
II.5.2.2	Comparaison des équivalents de dose neutroniques .....	75
II.5.2.3	Limites de la comparaison simulation-mesure pour les neutrons secondaires.....	76
<b>II.6</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>79</b>

## CHAPITRE III ETUDE PARAMETRIQUE 81

<b>III.1</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>82</b>
<b>III.2</b>	<b>PREPARATION DE L'ETUDE PARAMETRIQUE .....</b>	<b>83</b>
III.2.1	Traitement typique pour un craniopharyngiome au CPO.....	83
III.2.2	Représentation des patients avec MCNPX.....	84
III.2.3	Conditions de traitement .....	85
III.2.4	Simulations MCNPX et définition des tally .....	88
<b>III.3</b>	<b>VARIATIONS DE DOSES ABSORBEES DUES AUX NEUTRONS .....</b>	<b>90</b>

III.3.1 Influence de l'incidence de traitement et de la distance au collimateur et au champ de traitement .....	90
III.3.2 Contribution des particules chargées légères ( $A < 5$ ) aux doses neutroniques calculées avec MCNPX .....	92
III.3.3 Influence de l'énergie de traitement en entrée de ligne .....	93
III.3.4 Influence de la largeur de modulation.....	95
III.3.5 Influence de l'ouverture du collimateur .....	98
III.3.6 Contribution des neutrons internes .....	101
III.3.7 Influences de l'épaisseur du compensateur, de l'épaisseur du collimateur et de la taille de l'air gap .....	105
III.3.8 Influence de la taille du fantôme.....	108
<b>III.4 CONCLUSION.....</b>	<b>110</b>
<b>CHAPITRE IV DEVELOPPEMENT ET VALIDATION DU MODELE ANALYTIQUE</b>	<b>112</b>
<b>IV.1 INTRODUCTION .....</b>	<b>113</b>
<b>IV.2 DEVELOPPEMENT DU MODELE ANALYTIQUE.....</b>	<b>114</b>
IV.2.1 Variations de doses neutroniques en fonction des paramètres d'irradiation.....	114
IV.2.2 Construction du modèle analytique .....	120
IV.2.2.1 Assemblage et choix des termes .....	120
IV.2.2.2 Formulation du modèle analytique pour les incidences AS et LD.....	122
<b>IV.3 ENTRAINEMENT DU MODELE ANALYTIQUE.....</b>	<b>124</b>
IV.3.1 Programme Matlab® .....	124
IV.3.2 Données d'apprentissage et étude de sensibilité.....	126
IV.3.3 Résultats .....	127
IV.3.3.1 Etude de sensibilité sur le nombre de données d'apprentissage .....	127
IV.3.3.2 Entraînement et valeurs des paramètres $p_i$ .....	131
<b>IV.4 VALIDATION DU MODELE ANALYTIQUE A PARTIR DES SIMULATIONS MCNPX.....</b>	<b>136</b>
IV.4.1 Fantôme UFH01F .....	137
IV.4.2 Fantôme UFHADM .....	140
<b>IV.5 MODELE ANALYTIQUE POUR L'INCIDENCE DE TRAITEMENT SD .....</b>	<b>143</b>
<b>IV.6 ENTRAINEMENT DU MODELE ANALYTIQUE A PARTIR DE DONNEES MESUREES.....</b>	<b>146</b>
IV.6.1 Ligne de traitement de la gantry du CPO .....	146
IV.6.1.1 Conditions expérimentales.....	146
IV.6.1.2 Entraînement du modèle analytique et données d'apprentissage.....	147
IV.6.1.3 Résultats.....	148
IV.6.2 Ligne de traitement ophtalmologique du CAL.....	151
IV.6.2.1 Conditions expérimentales.....	151
IV.6.2.2 Entraînement du modèle analytique et données d'apprentissage.....	152
IV.6.2.3 Résultats.....	153
<b>IV.7 CONCLUSION.....</b>	<b>155</b>
<b>CONCLUSION GENERALE</b>	<b>157</b>

<b>REFERENCES</b>	<b>163</b>
-------------------	------------

<b>ANNEXES</b>	<b>179</b>
----------------	------------

---

<b>A PRINCIPE DU SPECTROMETRE HERMEIS BASSE PRESSION .....</b>	<b>179</b>
--	------------

<b>B SYSTEME POLITRACK, LECTURE DES CR-39 ET SOURCES D'INCERTITUDES.....</b>	<b>181</b>
--	------------

<b>C RESULTATS DE L'ETUDE PARAMETRIQUE POUR LE FANTOME UFH01F.....</b>	<b>184</b>
--	------------

<b>D RESULTATS DE L'ETUDE PARAMETRIQUE POUR LE FANTOME UFHADM.....</b>	<b>197</b>
--	------------

<b>E RESULTATS DE L'ETUDE PARAMETRIQUE POUR LE FANTOME UFH10F ET L'INCIDENCE SD .....</b>	<b>210</b>
---	------------

# LISTE DES FIGURES

## CHAPITRE I

- Figure I.1** Distribution de dose en profondeur d'un pic de Bragg natif dans l'eau correspondant à des protons d'une énergie de 95 MeV. Le parcours équivalent est de 7,1 cm. .... 6
- Figure I.2** Cumul du nombre de patients traités par protonthérapie et du nombre de centres en activité dans le monde entier depuis 1954 (PTCOG 2015). .... 8
- Figure I.3** Bras isocentrique compact installé au CAL. .... 9
- Figure I.4** Armature métallique (gauche) et vue intérieure de la salle de traitement équipée de la gantry (droite) au CPO. .... 10
- Figure I.5** Nombre de patients traités chaque année au CPO avec les lignes de la gantry et Y1 en fonction des types histologiques de tumeur intracrânienne. .... 11
- Figure I.6** Nombre de patients traités pour une tumeur intracrânienne entre 2011 et 2015 au CPO avec les lignes de la gantry et Y1 en fonction de leur âge. .... 12
- Figure I.7** Collimateur en laiton (gauche) et compensateur en Plexiglas (droite) personnalisés. .... 13
- Figure I.8** Formation du Spread-Out Bragg Peak (SOBP) adapté à l'épaisseur de la tumeur à l'aide du modulateur. La partie noire du modulateur est composée d'un matériau léger (Z faible) et la partie grise est composée d'un matériau lourd (Z élevé). La flèche verte désigne le mouvement de rotation du modulateur. .... 15
- Figure I.9** Schéma présentant l'évolution du profil de dose latéral après le passage par les premier et second diffuseurs. Le premier diffuseur est composé de plaques de différents matériaux (le dégradé de gris représente différentes densités) et le second diffuseur est composé d'un matériau léger (Z faible) représenté en noir et d'un matériau lourd représenté en gris (Z élevé). .... 15
- Figure I.10** Schéma représentant la mise en forme du faisceau de protons à la taille et à la forme de la tumeur à l'aide du collimateur et du compensateur. .... 16
- Figure I.11** Spectres de fluence en énergie des neutrons, protons secondaires, deutons, tritons, hélium-3 et particules alpha observés aux gonades (a) et au cerveau (b) pour un traitement de la prostate avec des protons d'énergie 172 MeV et avec la technique de mise en forme active (Hultqvist et Gudowska 2010). .... 19
- Figure I.12** Dispositif expérimental utilisé par La Tessa *et al.* (2014) et les valeurs de fluence neutronique normalisé par Gray thérapeutique délivré à la tumeur mesurées dans le fantôme pour des traitements de RCMI (KGU), protonthérapie et carbonothérapie passives (respectivement TSL et HIMAC) et protonthérapie et carbonothérapie actives (respectivement PSI et GSI). .... 30
- Figure I.13** Géométrie utilisée lors des simulations pour déterminer les valeurs de fluence neutronique (Anferov 2010). .... 35

**Figure I.14** Conditions expérimentales utilisées par Pérez-Andùjar et al. (2013). Les sphères dans la cuve d'eau représentent les points considérés pour l'estimation des doses dues aux neutrons. .... 38

## CHAPITRE II

**Figure II.1** Vue en deux dimensions de la ligne de la gantry du CPO modélisée avec MCNPX, dans le plan de l'isocentre. Les éléments représentés sont : la première chambre d'ionisation (1), le premier diffuseur (2), le modulateur (3), le second diffuseur (4), les jaws (5), la deuxième chambre d'ionisation (6), le snout(7), le collimateur (8) et le compensateur (9)..... 50

**Figure II.2** Vue en trois dimensions de la salle de traitement modélisée avec MCNPX. Le sol et le plafond ne sont pas représentés sur cette figure. .... 52

**Figure II.3** Schéma de principe qui résume la démarche utilisée pour déterminer les configurations de traitement (1<sup>ère</sup> étape), obtenir les informations nécessaires au lancement des simulations (2<sup>ème</sup> étape) et les modéliser (3<sup>ème</sup> étape). .... 54

**Figure II.4** Critères de comparaison pour les distributions de dose en profondeur (gauche) : parcours ( $Z_{d90}$ ), largeur de modulation ( $Z_{d95}-Z_{p95}$ ) et largeur de la pénombre distale ( $Z_{d80}-Z_{d20}$ ), et pour les profils de dose latéraux modulés (droite) : largeurs de champ à 90% ( $Z_{90}-Z_{90}$ ) et à 50% ( $Z_{50}-Z_{50}$ ) et largeur de la pénombre latérale ( $Z_{80}-Z_{20}$ ). .... 59

**Figure II.5** Conditions expérimentales reproduites avec MCNPX. La cuve d'eau est représentée en rouge et le point « S » (en vert) correspond au point de mesure avec le spectromètre HERMEIS basse pression. Le point de mesure « C » (en orange) est le point utilisé lors du précédent travail de thèse, situé à la sortie de la chicane à ~5 m de la ligne de traitement (Sayah 2012). .... 62

**Figure II.6** Le fantôme composé d'une première partie par le fantôme SP34 développé par IBA et d'une seconde partie par des plaques de Plexiglas (gauche). Les épaisseurs de chaque partie du fantôme, l'isocentre, la distance collimateur-isocentre (dci) et la taille de l'air gap sont indiqués. Les supports qui permettent d'insérer les CR-39 entre les plaques du fantôme et à différentes distances latérales de l'axe du faisceau sont également présentés (droite). Les centres des emplacements A, B, C, D et E sont respectivement situés à 4,25, 8,65, 13,15, 6,75 et 12,15 cm de l'axe du faisceau..... 64

**Figure II.7** Distribution de dose en profondeur pour les trois configurations de traitements de 162 (en haut à gauche), 192 (en haut à droite) et 220 MeV (en bas). Les SOBP calculés avec MCNPX (noir), mesurés (rouge) et issus du TPS (vert) sont représentés sur chaque figure et sont associés à l'échelle de gauche. Le rapport entre les DDP mesurées et simulées est également tracé en bleu sur chaque figure et est associé à l'échelle de droite..... 67

**Figure II.8** Profils de dose latéraux modulés pour la configuration de traitement de 162 MeV. Les profils calculés avec MCNPX (noir), mesurés (rouge) et issus du TPS (vert) sont représentés sur chaque figure, à l'entrée de la cuve (2,5 cm) dans les directions X (haut à gauche) et Y (haut à droite) et au niveau de la fin du parcours du SOBP dans les directions X (bas à gauche) et Y (bas à droite) ; ils sont associés à l'échelle de gauche. Les rapports entre les valeurs mesurées et simulées sont également tracés en bleu et sont associés à l'échelle de droite. .... 70

**Figure II.9** Profils de dose latéraux modulés pour la configuration de traitement de 192 MeV. Les profils calculés avec MCNPX (noir), mesurés (rouge) et issus du TPS (vert) sont représentés sur chaque figure, à l'entrée de la cuve (2,5 cm) dans les directions X (haut à gauche) et Y (haut à

droite) et au niveau de la fin du parcours du SOBP dans les directions X (bas à gauche) et Y (bas à droite) ; ils sont associés à l'échelle de gauche. Les rapports entre les valeurs mesurées et simulées sont également tracés en bleu et sont associés à l'échelle de droite. .... 71

**Figure II.10** Profils de dose latéraux modulés pour la configuration de traitement de 220 MeV. Les profils calculés avec MCNPX (noir), mesurés (rouge) et issus du TPS (vert) sont représentés sur chaque figure, à l'entrée de la cuve (2,5 cm) dans les directions X (haut à gauche) et Y (haut à droite) et au niveau de la fin du parcours du SOBP dans les directions X (bas à gauche) et Y (bas à droite) ; ils sont associés à l'échelle de gauche. Les rapports entre les valeurs mesurées et simulées sont également tracés en bleu et sont associés à l'échelle de droite. .... 72

**Figure II.11** Spectres de fluence en énergie des neutrons normalisés par Gy thérapeutique délivré à la tumeur [ $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ], d'une part mesuré avec le spectromètre HERMEIS et d'autre part calculé avec MCNPX en un point particulier de la salle de traitement. Les énergies moyennes respectives sont de 3,21 et 4,07 MeV. .... 76

## CHAPITRE III

**Figure III.1** Images tomodensitométriques d'un patient, coupe coronale (gauche) et coupe sagittale (droite), sur lesquelles l'emplacement du craniopharyngiome correspond à l'irradiation maximale symbolisée en rouge (Boehling *et al.* 2012). .... 87

**Figure III.2** Les trois fantômes de la série UFH en trois dimensions : UFH01F (gauche), UFH10F (centre) et UFHADM (droite). .... 88

**Figure III.3** Représentation MCNPX dans le plan de l'isocentre des incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD) avec le fantôme UFH10F. .... 91

**Figure III.4** Spectres de fluence en énergie des neutrons normalisés par Gy thérapeutique délivré à la tumeur [ $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ], calculés pour le cœur du fantôme UFH10F avec les conditions de traitement de référence et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les énergies moyennes respectives sont de 33,6 et 18,1 MeV. .... 95

**Figure III.5** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 98

**Figure III.6** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 101

**Figure III.7** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm de diamètre pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 104



**Figure III.8** Spectres de fluence en énergie des neutrons internes normalisé par Gy thérapeutique délivré à la tumeur [ $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ], calculés pour le cœur du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur (OC) de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les énergies moyennes respectives sont de 30,18, 30,95, 28,57 et 28,24 MeV. ...106

**Figure III.9** Spectres de fluence en énergie des neutrons internes normalisé par Gy thérapeutique délivré à la tumeur [ $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ], calculés pour le cœur du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur (OC) de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour l'incidence de traitement latérale droite (LD). Les énergies moyennes respectives sont de 9,64, 9,61, 8,76 et 8,67 MeV. ....107

**Figure III.10** Variation des doses dues aux neutrons internes normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....108

**Figure III.11** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....109

**Figure III.12** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....110

**Figure III.13** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....111

**Figure III.14** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains dans les conditions de référence en fonction des fantômes UFH01F, UFH10F et UFHADM pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....112

## CHAPITRE IV

**Figure IV.1** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction du parcours des protons dans le patient P (8, 10,5, 16,9 et 22,1 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent une loi en puissance :  $a \times P^b$ , où  $a$  et  $b$  sont positifs. ....120

**Figure IV.2** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction de la largeur

de modulation  $M$  (1, 3, 5,6 et 6,5 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent un polynôme d'ordre 3 :  $a \times M^3 + b \times M^2 + c \times M + d$ , où  $a$ ,  $c$  et  $d$  sont positifs et  $b$  négatif. .... 120

**Figure IV.3** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction de l'ouverture du collimateur OC (3, 5,5, 7 et 8 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent un polynôme d'ordre 2 :  $a \times OC^2 + b \times OC + c$ , où  $a$  et  $c$  sont positifs et  $b$  négatif. .... 121

**Figure IV.4** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction de l'épaisseur du compensateur Cp (1, 2, 2,9 et 4 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent un polynôme d'ordre 2 :  $a \times Cp^2 + b \times Cp + c$ , où  $a$  et  $c$  sont positifs et  $b$  négatif. .... 122

**Figure IV.5** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction de l'épaisseur du collimateur Cl (5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent un polynôme d'ordre 2 :  $a \times Cl^2 + b \times Cl + c$ , où  $a$  et  $c$  sont positifs et  $b$  négatif. .... 122

**Figure IV.6** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction de la taille de l'air gap AG (1, 4,3, 8 et 12 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent une loi en puissance :  $a \times AG^b$ , où  $a$  est positif et  $b$  négatif. .... 123

**Figure IV.7** Variations des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] en fonction de la distance  $d$  entre le collimateur et les vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F pour les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (losange bleu) et latérale droite (LD) (carré rouge). La courbe de tendance représentée en noir décrit une loi en puissance :  $a \times d^b$ , où  $a$  est positif et  $b$  négatif. .... 126

**Figure IV.8** Schémas simplifiés des incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) pour illustrer le gradient latéral de doses avec l'incidences LD, représentés par les doubles flèches noires. dci signifie distance collimateur-isocentre et  $x_T$  représente la distance entre l'isocentre et l'organe sain T. .... 127

**Figure IV.9** Rappel des conditions expérimentales utilisées pour les mesures au CPO (gauche) et des supports dans lesquels les CR-39 sont insérés (droite). Les positions latérales par rapport à l'axe du faisceau sont A=4,25 cm, B=8,65 cm, C=13,15 cm, D=6,75 cm et E=12,15 cm. .... 151

**Figure IV.10** Les conditions expérimentales pour les mesures réalisées au CAL. Le fantôme est composé de plaques de Plexiglas ( $m_v = 1,18 \text{ g cm}^{-3}$ ) et son épaisseur ainsi que l'isocentre, la distance collimateur-isocentre (dci) et la taille de l'air gap sont indiqués. .... 155

## ANNEXES

**Figure A.1** Ensemble des sphères de Bonner qui composent le système HERMEIS (gauche) et les trois sphères entourées des coques en matériau lourd dédiées à la détection des neutrons de haute énergie ( $E > \sim 20$  MeV) (droite). .....187

**Figure A.2** Réponses en fluence des différentes sphères de Bonner utilisées avec le spectromètre HERMEIS. Les trois fonctions de réponse avec les indications W (tungstène) et Pb (plomb) concernent les sphères dédiées aux neutrons de haute énergie ( $E > \sim 20$  MeV). Pour rappel : 1 pouce = 2,54 cm.....187

**Figure B.1** Système Politrack avec le microscope optique, la caméra CCD et la table motorisée (gauche) et un CR-39 de dimensions  $25 \times 25 \times 1,5$  mm<sup>3</sup> (droite). .....191

**Figure B.2** Trace observée avec le système Politrack.  $D_t$  et  $d_t$  représentent respectivement les axes majeur et mineur de la trace.....191

# LISTE DES TABLEAUX

## CHAPITRE I

**Tableau I.1** Distance à l'isocentre [cm] et contribution des photons à la dose absorbée totale due à la fois aux photons et aux neutrons [%] certains organes sains pour des traitements de la prostate et du cerveau respectivement pour les études de Fontenot *et al.* (2008) et Sayah (2012)..... 21

**Tableau I.2** Type, énergie et direction des neutrons émis lors d'une réaction nucléaire inélastique et une réaction de spallation..... 22

## CHAPITRE II

**Tableau II.1** Paramètres utilisés avec la carte SDEF de MCNPX pour définir la source de la configuration de traitement de 178 MeV (Sayah 2012). ..... 48

**Tableau II.2** Informations sur les trois configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Les informations pour la configuration de traitement de 178 MeV (Sayah 2012) sont également présentées à titre de comparaison. .... 55

**Tableau II.3** Paramètres utilisés avec la carte SDEF de MCNPX pour définir les sources de protons des configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Les valeurs des paramètres pour la configuration de traitement 178 MeV sont également rappelées (Sayah 2012). ..... 56

**Tableau II.4** Numéro de l'élément, épaisseur, matériau et masse volumique des plaques du premier diffuseur, des modulateurs et des seconds diffuseurs utilisés pour les configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV..... 57

**Tableau II.5** Valeurs des critères de comparaison obtenues avec les mesures, le TPS et MCNPX pour les trois configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Les écarts entre les mesures et à la fois les simulations MCNPX et le TPS sont également précisés. ( $z_{d90}$ ) : parcours, ( $z_{d95}-z_{p95}$ ) : largeur de modulation et ( $z_{d80}-z_{d20}$ ) : largeur de la pénombre distale. .... 68

**Tableau II.6** Valeurs des critères de comparaison obtenues avec les mesures, le TPS et MCNPX à l'entrée de la cuve dans les deux directions horizontale X et verticale Y et pour les trois configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Les écarts entre les mesures et à la fois les simulations MCNPX et le TPS sont également précisés. ( $z_{90}-z_{90}$ ) : largeur de champ à 90%, ( $z_{50}-z_{50}$ ) : largeur de champ à 50% et ( $z_{80}-z_{20}$ ) : largeur de la pénombre latérale. .... 73

**Tableau II.7** Valeurs des critères de comparaison obtenues avec les mesures, le TPS et MCNPX au niveau de la fin du parcours du SOBP dans les deux directions horizontale X et verticale Y et pour les trois configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Les écarts entre les mesures et à la fois les simulations MCNPX et le TPS sont également précisés. ( $z_{90}-z_{90}$ ) : largeur de champ à 90%, ( $z_{50}-z_{50}$ ) : largeur de champ à 50% et ( $z_{80}-z_{20}$ ) : largeur de la pénombre latérale. .... 74

**Tableau II.8** Energie moyenne [MeV], contribution à la fluence en fonction de leur énergie [%] et fluence des neutrons [ $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ] obtenues avec le spectromètre HERMEIS et avec MCNPX. .... 76

**Tableau II.9** Résultats des équivalents de dose neutroniques [ $\text{mSv Gy}^{-1}$ ] calculés avec MCNPX et mesurés avec les CR-39 développés par Polimi pour les deux configurations de traitement de 178 et 220 MeV. Les erreurs statistiques (Err. stat) [%] sont également indiquées. Les positions latérales A, D, B, E et C sont rangées par distances croissantes à l'axe du faisceau, respectivement à 4,25, 6,75, 8,65, 12,15 et 13,15 cm pour les cinq profondeurs de 5, 10, 20, 30 et 40 cm. .... 77

## CHAPITRE III

**Tableau III.1** Caractéristiques des trois fantômes de la série UFH utilisés. .... 89

**Tableau III.2** Paramètres d'irradiation pour l'étude paramétrique et leur plage de variation. Les valeurs des paramètres pour les conditions de traitement de référence sont également indiquées. 91

**Tableau III.3** Comparaison des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] entre le *mode* « *n h p* » et le *mode* « *n h p e d t s a* ». Le fantôme UFH10F et les conditions de traitement de référence ont été utilisés tandis que les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD) ont été considérées. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Les distances [cm] entre chaque organe sain et le collimateur (colli.) sont également indiquées. .... 94

**Tableau III.4** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. 98

**Tableau III.5** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 101

**Tableau III.6** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm de diamètre et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 104

**Tableau III.7** Fluence des neutrons internes normalisée par Gy thérapeutique délivré à la tumeur [ $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ] reçue par le cœur du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm de diamètre et pour les deux incidences de traitement : antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). L'énergie moyenne  $\langle E \rangle$  [MeV] ainsi que les contributions des neutrons internes à la fluence en fonction de leur énergie [%] sont également indiquées. .... 107

## CHAPITRE IV

**Tableau IV.1** Fonctions mathématiques décrivant les variations des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction de chaque paramètre d'irradiation et pour les deux incidences de traitement : antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les lettres  $a$ ,  $b$ ,  $c$  et  $d$  représentent les paramètres des fonctions. .... 125

**Tableau IV.2** Les dix-huit conditions de traitement utilisées pour les entraînements du modèle analytique pour l'incidence antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les conditions de traitement de référence sont précisées et chacune des valeurs variables pour les paramètres d'irradiation correspond à des conditions de traitement distinctes..... 132

**Tableau IV.3** Etude de sensibilité sur le nombre de données d'apprentissage nécessaires lors de l'entraînement du modèle analytique dans le cas de l'incidence antéro-supérieure (AS). Les valeurs de doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  obtenues par simulation MCNPX (cal.) avec le fantôme UFH10F et prédites par le modèle analytique [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] pour les conditions de traitement de référence sont précisées. Les écarts [%] pour les entraînements réalisés avec 450, 234 et 108 données d'apprentissage sont également présentés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 134

**Tableau IV.4** Etude de sensibilité sur le nombre de données d'apprentissage nécessaires lors de l'entraînement du modèle analytique dans le cas de l'incidence latérale droite (LD). Les valeurs de doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  obtenues par simulation MCNPX (cal.) avec le fantôme UFH10F et prédites par le modèle analytique [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] pour les conditions de traitement de référence sont précisées. Les écarts [%] pour les entraînements réalisés avec 450, 234 et 108 données d'apprentissage sont également présentés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 135

**Tableau IV.5** Valeurs des paramètres  $p_i$  du modèle analytique pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD) après avoir réalisé l'entraînement avec 234 données d'apprentissage obtenues en utilisant le fantôme UFH10F. .... 136

**Tableau IV.6** Paramètres d'entrée du modèle analytique pour les quatre conditions de traitement correspondant au parcours dans le patient P de 8 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm, à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm et à l'épaisseur du compensateur Cp de 1 cm..... 138

**Tableau IV.7** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de l'entraînement du modèle analytique pour l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les 234 données d'apprentissage ont été obtenues avec le fantôme UFH10F. Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées correspondant au parcours des protons dans le patient P de 8 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm, à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm et à l'épaisseur du compensateur Cp de 1 cm. .... 139

**Tableau IV.8** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de l'entraînement du modèle analytique pour l'incidence de traitement latérale droite (LD). Les 234 données d'apprentissage ont été obtenues avec le fantôme UFH10F. Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées correspondant au parcours des

protons dans le patient P de 8 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm, à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm et à l'épaisseur du compensateur Cp de 1 cm. .... 140

**Tableau IV.9** Paramètres d'entrée du modèle analytique pour les conditions correspondant à celles de référence, au parcours dans le patient de 8 cm et aux conditions aléatoires 1 et 2. Les valeurs de l'angle  $\theta$  pour l'incidence latérale droite (LD) sont précisées pour les cinq organes sains concernés par le gradient latéral de dose et pour les deux fantômes UFH01F et UFHADM. .... 142

**Tableau IV.10** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de la validation du modèle analytique pour l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées pour le fantôme UFH01F, correspondant à celles de référence, au parcours dans le patient de 8 cm et aux conditions aléatoires 1 et 2. .... 143

**Tableau IV.11** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de la validation du modèle analytique pour l'incidence de traitement latérale droite (LD). Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées pour le fantôme UFH01F, correspondant à celles de référence, au parcours dans le patient de 8 cm et aux conditions aléatoires 1 et 2. .... 144

**Tableau IV.12** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de la validation du modèle analytique pour l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées pour le fantôme UFHADM, correspondant à celles de référence, au parcours dans le patient de 8 cm et aux conditions aléatoires 1 et 2. .... 146

**Tableau IV.13** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de la validation du modèle analytique pour l'incidence de traitement latérale droite (LD). Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées pour le fantôme UFHADM, correspondant à celles de référence, au parcours dans le patient de 8 cm et aux conditions aléatoires 1 et 2. .... 147

**Tableau IV.14** Valeurs des paramètres  $p_i$  du modèle analytique pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD) après avoir réalisé l'entraînement avec 234 données d'apprentissage obtenues en utilisant le fantôme UFH10F. .... 149

**Tableau IV.15** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de l'entraînement du modèle analytique pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les 234 données d'apprentissage ont été obtenues avec le fantôme UFH10F. Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au

collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées correspondant au parcours des protons dans le patient P de 8 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm, à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm et à l'épaisseur du compensateur Cp de 1 cm. .... 150

**Tableau IV.16** Les conditions de traitement utilisées lors des mesures réalisées avec la ligne de la gantry au CPO. Les conditions de traitement de référence sont précisées et chacune des valeurs variables pour les paramètres d'irradiation correspond à des conditions de traitement distinctes. 152

**Tableau IV.17** Paramètres d'entrée du modèle analytique correspondant aux conditions de traitement de référence, au parcours dans le patient P de 4.6 cm, à la largeur de modulation M de 11 cm et à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm. .... 153

**Tableau IV.18** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $H_p(10)/D$  [ $mSv Gy^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq CR-39 situés à cinq profondeurs (Prof.) : 5, 10, 20, 30 et 40 cm. Cinq positions latérales par rapport à l'axe du faisceau pour chaque profondeur ont été considérées : A=4,25 cm, B=8,65 cm, C=13,15 cm, D=6,75 cm et E=12,15 cm. L'entraînement a été réalisé pour les CR-39 développés par Polimi en utilisant le modèle analytique pour l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les distances collimateur-CR-39 [cm], les valeurs de doses mesurées (mes.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les positions des CR-39 sont rangées par distances croissantes à l'axe du faisceau : A, D, B, E et C. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées correspondant à celles de référence, au parcours des protons dans le patient P de 4,6 cm, à la largeur de modulation M de 11 cm et à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm. .... 155

**Tableau IV.19** Conditions de traitement utilisées pour les mesures sur la ligne de traitement ophtalmologique du CAL. Les conditions de traitement de référence sont précisées et chacune des valeurs variables des paramètres d'irradiation correspond à des conditions de traitement distinctes. .... 157

**Tableau IV.20** Paramètres d'entrée du modèle analytique correspondant aux conditions de traitement de référence, au parcours dans le patient P de 1,1 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm et à l'ouverture du collimateur OC de 3 cm. .... 158

**Tableau IV.21** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $H_p(10)/D$  [ $\mu Sv Gy^{-1}$ ] prédites pour dix CR-39 situés à deux profondeurs (Prof.) : 1 et 5 cm. Cinq positions latérales par rapport à l'axe du faisceau pour chaque profondeur ont été considérées : A=4,25 cm, B=8,65 cm, C=13,15 cm, D=6,75 cm et E=12,15 cm. L'entraînement a été réalisé pour les CR-39 développés par Polimi en utilisant le modèle analytique spécifique à l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les distances collimateur-CR-39 [cm], les valeurs de doses mesurées (mes.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les positions des CR-39 sont rangées par distances croissantes à l'axe du faisceau : A, D, B, E et C. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées correspondant à celles de référence, au parcours des protons dans le patient P de 1,1 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm et à l'ouverture du collimateur OC de 3 cm. .... 159

## ANNEXES

**Tableau C.1** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu Gy Gy^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale



droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 193

**Tableau C.2** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 194

**Tableau C.3** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 195

**Tableau C.4** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 196

**Tableau C.5** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 197

**Tableau C.6** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 198

**Tableau C.7** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 199

**Tableau C.8** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 200

**Tableau C.9** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. .... 201

**Tableau C.10** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm

et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.....202

**Tableau C.11** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....203

**Tableau C.12** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....204

**Tableau D.1** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.....206

**Tableau D.2** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....207

**Tableau D.3** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....208

**Tableau D.4** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.....209

**Tableau D.5** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....210

**Tableau D.6** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.....211

**Tableau D.7** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq

organes sains du fantôme UFHADM en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....212

**Tableau D.8** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....213

**Tableau D.9** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....214

**Tableau D.10** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....215

**Tableau D.11** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....216

**Tableau D.12** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....217

**Tableau E.1** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....219

**Tableau E.2** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....220

**Tableau E.3** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....221

**Tableau E.4** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq

---

organes sains du fantôme UFH10F en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.....222

**Tableau E.5** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.....223

**Tableau E.6** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. ....224



## LISTE DES ACRONYMES

<b>AIEA</b>	Agence Internationale de l'Énergie Atomique
<b>AS</b>	Antéro-Supérieure
<b>BCM</b>	Beam Current Modulation
<b>BEIR</b>	Biological Effects of Ionizing Radiation
<b>CAL</b>	Centre Antoine Lacassagne
<b>CI</b>	Chambre d'ionisation
<b>CIN</b>	Cascade Intra-Nucléaire
<b>CIPR</b>	Commission Internationale de Protection Radiologique
<b>CIUR</b>	Commission Internationale des Unités et mesures Radiologiques
<b>CPET</b>	Compteur Proportionnel Equivalent-Tissu
<b>CPO</b>	Centre de protonthérapie d'Orsay - Institut Curie
<b>CT</b>	Computerized Tomography
<b><math>D_{abs}/D</math></b>	Dose absorbée neutronique normalisée par Gray thérapeutique délivrée à la tumeur
<b>DCM</b>	Diffusion Coulombienne Multiple
<b>DDP</b>	Distribution de Dose en Profondeur
<b>DSTN</b>	Détecteur Solide de Traces Nucléaires
<b>EBR</b>	Efficacité Biologique Relative
<b>FWHM</b>	Largeur à mi-hauteur
<b>HCL</b>	Harvard Cyclotron Laboratory
<b>HERMEIS</b>	High Energy Range Multisphere extended IRSN System
<b>IBA</b>	Ion Beam Applications
<b>IRSN</b>	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
<b>iTL</b>	iThemba Laboratory
<b>LANL</b>	Los Alamos National Laboratory
<b>LD</b>	Latérale Droite
<b>LG</b>	Latérale Gauche

<b>LiF</b>	Fluorure de Lithium
<b>LMDN</b>	Laboratoire de Métrologie et de Dosimétrie des Neutrons
<b>MC</b>	Monte Carlo
<b>MCNPX</b>	Monte Carlo N-Particle eXtended
<b>Mv</b>	Masse volumique
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>OAR</b>	Organe À Risque
<b>ORL</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>PBS</b>	Pencil Beam Scanning
<b>PLM</b>	Profil de dose Latéral Modulé
<b>PMMA</b>	Polyméthacrylate de méthyle
<b>PTB</b>	Physikalisch-Technische Bundesanstalt
<b>PTCOG</b>	Particle Therapy Co-Operative Group
<b>PTV</b>	Volume cible de planification
<b>RCMI</b>	Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité
<b>SD</b>	Supérieure Droite
<b>SG</b>	Supérieure Gauche
<b>SOBP</b>	Spread-Out Bragg Peak
<b>TASL</b>	Track Analysis Systems Ltd
<b>TEL</b>	Transfert d'Energie Linéique
<b>TEP</b>	Tomographie par Emission de Positons
<b>TLD</b>	Détecteur Thermoluminescent
<b>TPS</b>	Logiciel de planification de traitement
<b>UFH</b>	University of Florida Hybrid
<b>UM</b>	Unité Monitrice







## INTRODUCTION GENERALE

La protonthérapie est une technique de radiothérapie externe qui utilise des faisceaux de protons pour irradier les cellules cancéreuses. Elle présente plusieurs avantages comparativement à la radiothérapie basée sur des photons de haute énergie. Les propriétés balistiques des protons, caractérisées par un fort dépôt d'énergie localisé à la fin de leur parcours appelé pic de Bragg, permettent de cibler avec précision le volume tumoral tout en épargnant les tissus sains environnants. La protonthérapie est donc particulièrement indiquée pour des applications thérapeutiques où la tumeur est directement située à proximité d'organes à risque (OAR). C'est le cas par exemple des tumeurs oculaires et intracrâniennes où une haute conformation de la dose au volume cible de planification (PTV - *planning target volume*) est cruciale pour protéger au mieux les yeux et le cerveau.

Bien que la radiothérapie « photon » soit actuellement la technique la plus répandue pour les traitements oncologiques, la protonthérapie est en plein essor avec plus d'une cinquantaine de centres en activité et une trentaine en construction dans le monde. En 2014, ~12000 patients ont bénéficié d'un traitement par protonthérapie. En France, deux centres sont opérationnels depuis le début des années 90, le Centre Antoine Lacassagne (CAL) à Nice et le Centre de protonthérapie d'Orsay de l'Institut Curie (CPO) à Orsay. Jusqu'à présent, toutes les lignes de traitement installées dans ces deux centres utilisent la technique de double diffusion passive pour mettre en forme le faisceau et l'adapter à la morphologie de la tumeur à traiter. Cette mise en forme est faite à l'aide d'éléments présents dans la ligne (deux diffuseurs et un modulateur) et en bout de ligne (collimateur et compensateur). Lorsque les protons interagissent avec ces éléments, des rayonnements secondaires, en particulier des neutrons, sont générées et délivrent ensuite de la dose aux tissus sains des patients hors du champ de traitement. De même, les interactions nucléaires entre les protons et le patient produisent également des neutrons secondaires. Une deuxième technique de mise en forme en cours d'installation au CAL et au CPO, appelée technique active, consiste à balayer le volume tumoral avec un *faisceau fin* de protons appelé *pencil beam*. Pour ce faire, des aimants présents dans la ligne de traitement dévient le *pencil beam* en continu et assurent la conformation de la dose au PTV, sans utiliser les éléments tels que le modulateur, les diffuseurs et le collimateur. Les doses neutroniques sont donc diminuées puisque seuls les neutrons générés dans le patient lui-même contribuent à l'exposition des tissus sains.

Néanmoins, que le faisceau soit délivré avec la technique active ou passive, ces doses secondaires posent des problèmes de radioprotection en protonthérapie à cause du risque de développer un cancer radio-induit des années après le traitement. Ceci est d'autant plus vrai pour les patients pédiatriques qui sont en pleine croissance, donc plus radiosensibles, et qu'ils possèdent une espérance de vie plus longue que les adultes. Deux approches sont disponibles pour estimer ces doses neutroniques : les mesures expérimentales et les simulations numériques. Ces approches ont été utilisées dans de nombreuses études afin de quantifier les doses neutroniques dans l'air, dans

une cuve d'eau ou dans un fantôme. Il a été démontré que ces doses diffèrent considérablement d'une installation de protonthérapie à une autre et selon le type de tumeur traitée. Dans le même temps, les paramètres d'irradiation qui influencent le champ neutronique secondaire ont été mis en évidence (énergie de traitement, largeur de modulation, ouverture du collimateur, etc.). Une collaboration a ainsi été mise en place entre le CPO et l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) sur la thématique des doses neutroniques en protonthérapie. Le programme de recherche a mené jusqu'à présent à deux thèses entreprises entre 2006 et 2012 afin d'évaluer les doses secondaires dues aux neutrons reçues par les patients dans le cadre de traitements ophtalmologiques (Martinetti 2009) et intracrâniens (Sayah 2012) effectués au CPO, respectivement avec la ligne à basse énergie (~75 MeV) et avec la gantry à haute énergie (~180 MeV). Une démarche similaire a été adoptée dans les deux thèses, avec une première étape consacrée à la modélisation des salles et des lignes de traitement avec le code MCNPX en se basant sur les plans des constructeurs. Ensuite, une approche comparative simulations-mesures a été entreprise afin de vérifier que les deux géométries reproduisent fidèlement d'une part le faisceau de protons et d'autre part la production de neutrons secondaires. Pour le faisceau de protons, les distributions de dose en profondeur et les profils latéraux dans une cuve d'eau ont été comparées. Pour les neutrons secondaires, la comparaison a porté sur les équivalents de dose ambiants, le spectre de fluence en énergie dans la salle de traitement et les doses absorbées délivrées dans un fantôme anthropomorphique. Une fois les lignes de traitements validées expérimentalement, elles ont été utilisées pour reproduire respectivement un traitement ophtalmologique et intracrânien dans une configuration réaliste et calculer les doses neutroniques aux organes sains de fantômes numériques. Les résultats ont montré des doses neutroniques considérablement plus importantes dans le cas du traitement intracrânien, principalement en raison d'une énergie des protons plus élevée.

Cependant, les approches numériques et expérimentales ne sont pas adaptées à une utilisation en routine clinique. Les logiciels de planification de traitement (TPS) actuels permettent seulement le calcul de la distribution de dose due aux protons primaires et les simulations Monte Carlo (MC) sont trop longues (de quelques heures à plusieurs jours) pour suivre le rythme soutenu des traitements au quotidien. Par ailleurs, les mesures sont difficiles à mettre en place et il est impossible d'avoir directement accès à la dose neutronique délivrée aux organes sains. C'est pourquoi des études menées dans la littérature ont porté sur une troisième approche, à savoir le développement d'un modèle analytique qui est un moyen rapide et simple d'utilisation. Les modèles analytiques existants sont fiables mais toujours incompatibles avec une application clinique car les paramètres d'entrée sont généralement inaccessibles autrement qu'en utilisant des simulations MC ou des mesures.

Ce travail de thèse, également en collaboration avec le CPO, prend la suite du travail de Sayah (2012) sur les traitements intracrâniens réalisés avec la gantry pour lesquels le niveau de doses neutroniques secondaires est le plus important. L'objectif est de fournir au CPO un modèle analytique pratique pour une utilisation quotidienne et dédié à l'estimation des doses neutroniques

aux organes sains. Le travail de thèse s'est ainsi articulé autour de trois grandes parties consacrées à :

- i. l'extension de la modélisation MCNPX de la ligne de la gantry déjà existante et sa validation expérimentale ;
- ii. l'évaluation de l'influence individuelle de différents paramètres d'irradiation sur les valeurs de doses neutroniques ;
- iii. la construction du modèle analytique.

Le premier chapitre de ce manuscrit présente la problématique et met en place le contexte en quatre parties. Dans la première partie, des généralités sur la protonthérapie sont données et les deux centres français du CAL et du CPO qui utilisent cette technique sont présentés. Les deuxième et troisième parties abordent les problèmes de radioprotection en protonthérapie liés à l'activation des éléments de la salle et de la ligne de traitement et à la production de rayonnements secondaires (particules chargées légères ( $A < 5$ ), photons et neutrons). Les doses neutroniques et les moyens expérimentaux et numériques disponibles pour les quantifier sont détaillés. Ces doses obtenues avec la technique de double diffusion passive en fonction des paramètres d'irradiation sont comparées à celles obtenues avec la technique active et avec d'autres techniques de radiothérapie externe. Le calcul du risque de développer un cancer radio-induit est également présenté. La quatrième partie décrit deux modèles analytiques développés dans la littérature qui estiment les doses dues aux neutrons ; leurs limites pratiques sont précisées.

Le second chapitre correspond à la première étape du travail de thèse, à savoir la modélisation avec MCNPX et la validation expérimentale de trois configurations de traitement supplémentaires pour la ligne de la gantry du CPO. Dans un premier temps, des rappels sur la géométrie existante sont effectués : source de protons, ligne de traitement avec ses éléments et salle. Dans un deuxième temps, la démarche entreprise pour modéliser les configurations supplémentaires est décrite, de la détermination de l'énergie de traitement à la modélisation des sources et de l'analyse des éléments présents dans la ligne à leur intégration dans la géométrie. Ensuite, la validation expérimentale de chacune de ces configurations est présentée. Une comparaison est réalisée entre les distributions de dose en profondeur et latérales du faisceau de protons primaires mesurées et calculées dans une cuve d'eau. Par ailleurs, le spectre de fluence en énergie des neutrons simulé en un point particulier de la salle de traitement et les équivalents de dose dus aux neutrons calculés dans un fantôme d'eau solide et de Plexiglas, ont été confrontés aux mesures réalisées respectivement avec le spectromètre HERMEIS et des détecteurs solides de traces nucléaires de type CR-39.

Le troisième chapitre porte sur la deuxième étape de ce travail, dont l'objectif est d'évaluer les variations des doses dues aux neutrons reçues par les organes sains des patients en fonction de l'incidence de traitement et des paramètres d'irradiation. En effet, cette étude n'avait pas encore été réalisée spécifiquement pour la ligne de la gantry du CPO. Pour ce faire, la géométrie MCNPX et

les configurations de traitement supplémentaires ont été utilisées. Pour représenter le patient, les fantômes voxélisés de l'Université de Floride représentant des enfants d'un et dix ans ainsi que l'adulte ont été considérés. Les simulations ont été effectuées en faisant varier un à un six paramètres d'irradiation, afin d'étudier leurs influences respectives sur les doses neutroniques aux organes sains pour des traitements réalistes de craniopharyngiome. Trois incidences de traitement typiques pour cette tumeur ont été étudiées : antéro-supérieure (AS), supérieure droite (SD) et latérale droite (LD) pour lesquelles le patient est orienté respectivement le long ( $0^\circ$ ), à  $45^\circ$  et à  $90^\circ$  de l'axe du faisceau de protons. L'étude paramétrique a donc été réalisée pour trois fantômes d'âges différents et trois incidences de traitement. Les variations des doses obtenues ont été comparées à celles observées dans d'autres centres de protonthérapie. Les résultats de l'étude paramétrique ont permis de fournir au CPO des abaques destinés à estimer l'ordre de grandeur des doses neutroniques aux organes sains après un traitement intracrânien avec la gantry, selon la taille du patient et les paramètres d'irradiation considérés.

Le quatrième chapitre est consacré à la dernière étape de ce travail qui est le développement du modèle analytique pour les traitements intracrâniens réalisés avec la ligne de la gantry au CPO. Trois modèles analytiques ont été construits, chacun spécifique à une des incidences AS, SD et LD ; les termes et le choix des paramètres d'entrée sont détaillés. Les entraînements permettant de fixer les paramètres des modèles analytiques à l'aide de données d'apprentissage sont présentés ainsi que les écarts obtenus entre les doses neutroniques calculées et prédites. Ensuite, les modèles ont été validés en estimant des doses obtenues pour des conditions de traitement particulières et en les comparant avec les valeurs calculées dans ces mêmes conditions. Une dernière partie a porté sur l'entraînement des modèles en utilisant des doses neutroniques mesurées, toujours avec la gantry au CPO. Finalement, l'universalité des modèles a été testée pour la ligne ophtalmologique du CAL en comparant les doses neutroniques prédites et mesurées.

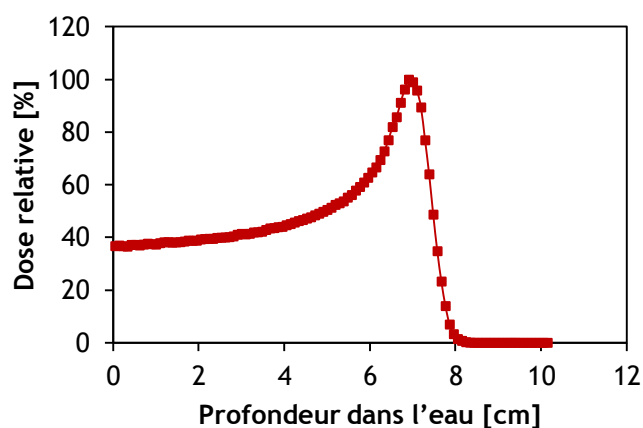
# Chapitre I **ÉTAT DE L'ART**

## I.1 PROTONTHERAPIE

### I.1.1 Interactions des protons avec la matière

Les protons sont des particules chargées qui vont interagir avec les électrons et les noyaux du milieu présents sur leur parcours, en subissant le plus souvent un changement de direction et une perte d'énergie. Certaines interactions provoquent également la disparition des protons et la production d'autres particules. Par conséquent, il est primordial de connaître les types d'interaction des protons avec la matière afin d'expliquer le développement de la protonthérapie et de mettre en évidence ses avantages et ses inconvénients.

La principale cause de la perte d'énergie des protons dans la matière est due à la diffusion inélastique avec les électrons du milieu traversé (CIUR 49 1993, CIUR 59 1998). Un proton étant 1 836 fois plus lourd qu'un électron, il ne diffuse que très peu à chaque choc et conserve sa trajectoire initiale. La perte d'énergie des protons traversant un milieu par unité de longueur, appelée pouvoir d'arrêt (en  $\text{MeV cm}^{-1}$ ), est calculée à l'aide de la formule de Bethe-Bloch. Elle est proportionnelle à la densité de charge  $NZ$  du milieu, où  $N$  est le nombre d'atomes par unité de volume, et inversement proportionnelle au carré de la vitesse incidente des protons. Le pouvoir d'arrêt est ainsi plus important au fur et à mesure que les protons ralentissent dans la matière, ce qui entraîne un parcours bien défini qui se termine par un fort dépôt d'énergie appelé pic de Bragg. La figure I.1 présente la distribution de dose en profondeur d'un pic de Bragg natif dans l'eau correspondant à des protons d'une énergie de 95 MeV, pour un parcours de 7,1 cm. Deux zones distinctes peuvent être observées : la première zone qui correspond à une très légère augmentation de la dose déposée avec la profondeur et la deuxième zone qui est caractérisée par le pic de Bragg suivi d'une chute très nette de la dose en seulement quelques millimètres. La profondeur à laquelle le pic de Bragg se situe est connue et peut être facilement ajustée car elle dépend de l'énergie incidente des protons et de la densité du milieu cible.



**Figure I.1** Distribution de dose en profondeur d'un pic de Bragg natif dans l'eau correspondant à des protons d'une énergie de 95 MeV. Le parcours équivalent est de 7,1 cm.

Les protons interagissent également avec les noyaux atomiques du milieu. Ces interactions peuvent être élastiques ou inélastiques et impliquent, en fonction de l'énergie incidente des protons, le franchissement de la barrière coulombienne. Cette barrière représente la répulsion électrique qui empêche deux particules chargées de même signe de se rapprocher.

Dans le cas où le franchissement de la barrière coulombienne n'a pas lieu, les interactions entre les protons et les noyaux sont électromagnétiques. La répétition des chocs élastiques conduit au phénomène de diffusion coulombienne multiple (DCM) ; les protons subissent de petites déviations le long de leur parcours en cédant peu d'énergie au milieu. Des interactions inélastiques peuvent également avoir lieu sans engendrer le franchissement de la barrière coulombienne, les protons sont alors fortement déviés en émettant un rayonnement de freinage mais la probabilité de ces interactions est faible aux énergies rencontrées en protonthérapie. Le type d'interaction, élastique ou inélastique, dépend du paramètre d'impact, appelé  $b$ . À partir d'une certaine énergie incidente des protons (quelques MeV), la barrière coulombienne est franchie. Les protons interagissent de manière inélastique directement avec les noyaux du milieu cible. Ces interactions nucléaires conduisent habituellement à la disparition des protons et à la production de particules secondaires telles que les neutrons ou encore les particules alpha. Cependant, ce sont les interactions électromagnétiques qui prédominent par rapport aux interactions nucléaires le long du parcours des protons dans la matière.

Par ailleurs, le long de son parcours, un proton engendre des dégâts biologiques qui sont causés par l'ionisation du milieu. Ces dégâts sont quantifiés à l'aide d'une grandeur appelée l'efficacité biologique relative (EBR). L'EBR est défini comme le rapport entre la dose d'un rayonnement dit de référence, en l'occurrence les photons émis par le cobalt-60, nécessaire pour produire un effet biologique particulier et la dose due aux protons nécessaire pour produire le même effet biologique (CIPR 103 2007). Elle dépend de la dose déposée par les protons, du type de cellules irradiées, de l'effet biologique observé et du transfert d'énergie linéique (TEL), exprimé en  $\text{keV } \mu\text{m}^{-1}$ , pour prendre en compte les effets microscopiques des protons (dégâts à l'ADN). La valeur de l'EBR pour les protons a fait l'objet de nombreuses discussions dans la littérature, elle est actuellement fixée égale à 1,1 (Paganetti 2014).

Le développement de la protonthérapie est donc basé sur les excellentes propriétés balistiques des protons qui permettent de faire correspondre le pic de Bragg et son maximum de dose avec la position de la tumeur dans le patient. Les dégâts biologiques légèrement plus importants causés à la tumeur par les protons par rapport aux photons pour une même dose thérapeutique sont également un atout pour cette technique. Néanmoins, les interactions nucléaires inélastiques qui génèrent des particules secondaires se produisent aux énergies incidentes utilisées lors des traitements, de  $\sim 70$  à  $\sim 230$  MeV selon le type de tumeur à traiter. Ces particules secondaires, principalement les neutrons, sont un inconvénient car elles vont déposer de la dose aux tissus sains hors du volume tumoral.



## I.1.2 Développement de la protonthérapie

Robert R. Wilson a envisagé l'utilisation des protons pour des applications thérapeutiques dès 1946 (Wilson 1946), ce qui a été confirmé seulement quelques années plus tard par des travaux expérimentaux menés au cyclotron de Berkeley aux Etats-Unis (Tobias *et al.* 1952). Les premiers traitements ont été réalisés à Berkeley puis à Boston (Constable *et al.* 1976, Gragoudas *et al.* 1977). Parallèlement, le développement de la protonthérapie a débuté en Europe, tout d'abord à Uppsala en Suède (Larsson 1957) puis en Russie (Dzhelepov et Goldin 1969) et a également fini par s'exporter au Japon à la fin des années 70. Cependant, les accélérateurs de particules utilisés jusqu'ici étaient initialement dédiés à la recherche dans le domaine de la physique des particules, ce qui réduisait considérablement le temps disponible pour les traitements des patients.

Le premier centre de protonthérapie consacré uniquement aux traitements a finalement vu le jour en 1990 à Loma Linda aux Etats-Unis, construit par le Loma Linda University Medical Center (LLUMC) (Slater 1992). De nombreux centres ont été développés depuis dans le monde entier ; au premier semestre 2016, on dénombre cinquante-sept centres en activité et trente-et-un en construction, d'après le *Particle Therapy Co-Operative Group* (PTCOG) ([www.ptcog.ch](http://www.ptcog.ch)). Ces chiffres traduisent l'intérêt grandissant pour cette technique et témoigne de son efficacité dans la lutte contre le cancer. Le nombre de patients traités depuis 1954 n'a d'ailleurs cessé d'augmenter chaque année, pour atteindre fin 2014 ~120000 patients (cf. figure I.2), dont 51% en Amérique du Nord, 32% en Europe et en Russie et 17% au Japon, en Chine et en Corée (PTCOG 2015). En 2013 et 2014, le nombre de patients traités par an dans le monde est resté stable aux alentours de 12 000 mais compte-tenu des centres actuellement en construction, il est indéniable qu'il va augmenter dans les années à venir.

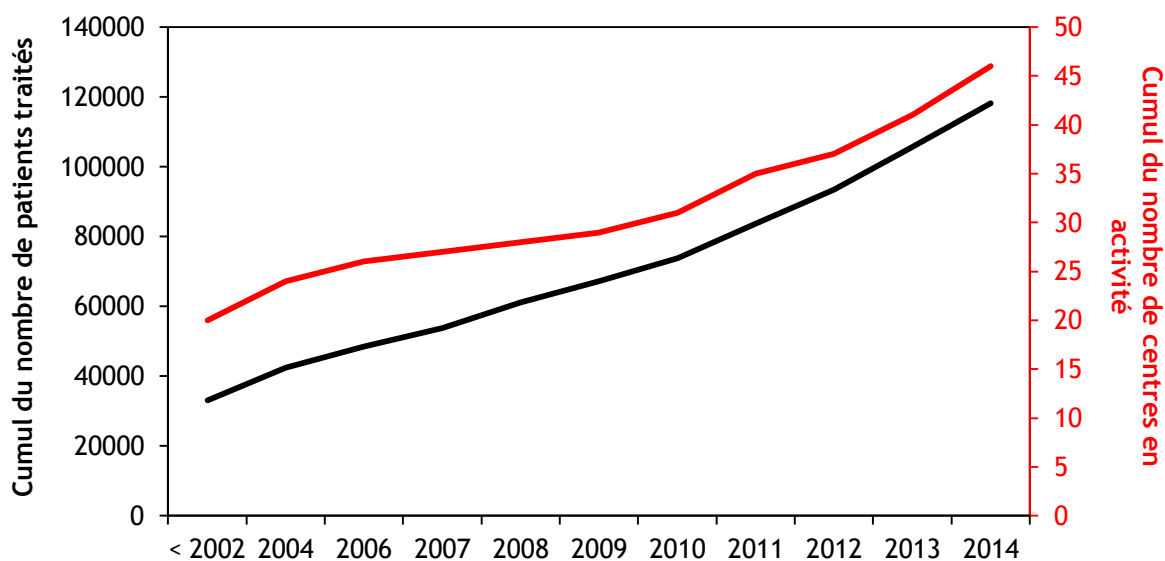


Figure I.2 Cumul du nombre de patients traités par protonthérapie et du nombre de centres en activité dans le monde entier depuis 1954 (PTCOG 2015).

En France, deux centres de protonthérapie sont en activité depuis 1991 : le centre Antoine Lacassagne (CAL) situé à Nice et le centre de protonthérapie d'Orsay (CPO) de l'Institut Curie situé à Orsay. Ils totalisent aujourd'hui à eux deux plus de 12000 patients traités depuis leur ouverture. Les deux installations sont décrites par la suite, celle du CAL brièvement tandis que celle du CPO est plus détaillée car ce travail de thèse a été réalisé en collaboration avec ce centre.

### I.1.3 Centre Antoine Lacassagne

Le CAL est équipé depuis son ouverture d'une ligne fixe permettant de traiter les tumeurs oculaires avec une énergie de 65 MeV. Dans le même temps, d'autres activités ont vu le jour en utilisant également le cyclotron MEDICYC (Mandrillon *et al.* 1989, 1992) qui alimente la ligne fixe dédiée à la protonthérapie. En effet, des traitements de neutronthérapie ont été effectués entre 1993 et 1995 et du fluor-18 a été produit entre 2000 et 2010 en collaboration avec l'entreprise Cyclopharma, afin d'alimenter les centres de médecine nucléaire du Sud de la France en fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) qui est un émetteur  $\beta^+$ . Des travaux actuellement en cours ont permis d'installer un synchrocyclotron compact *ProteusOne* développé par le constructeur Ion Beam Applications (IBA) qui va fournir un faisceau de protons de 230 MeV (ProteusOne 2014). Ce système présente la particularité d'être moins cher à l'achat par rapport à d'autres cyclotrons et permet de diminuer les coûts liés à la construction de la salle destinée à l'accueillir car la place requise est considérablement réduite. La salle de traitement est équipée d'un bras isocentrique, ou *gantry*, compact qui permet à la ligne de traitement d'effectuer des rotations jusqu'à  $220^\circ$  autour de la table, tandis que la position de cette dernière peut être modifiée selon six degrés de liberté (cf. figure I.3). La mise en service de la gantry est prévue courant 2016 pour des traitements de tumeurs intracrâniennes et ORL ; la technique de mise en forme active du pencil beam scanning (PBS) (cf. paragraphe I.1.4.4.b) sera utilisée. Le synchrocyclotron compact alimentera également une autre salle équipée d'une ligne fixe réservée à des activités de recherche.



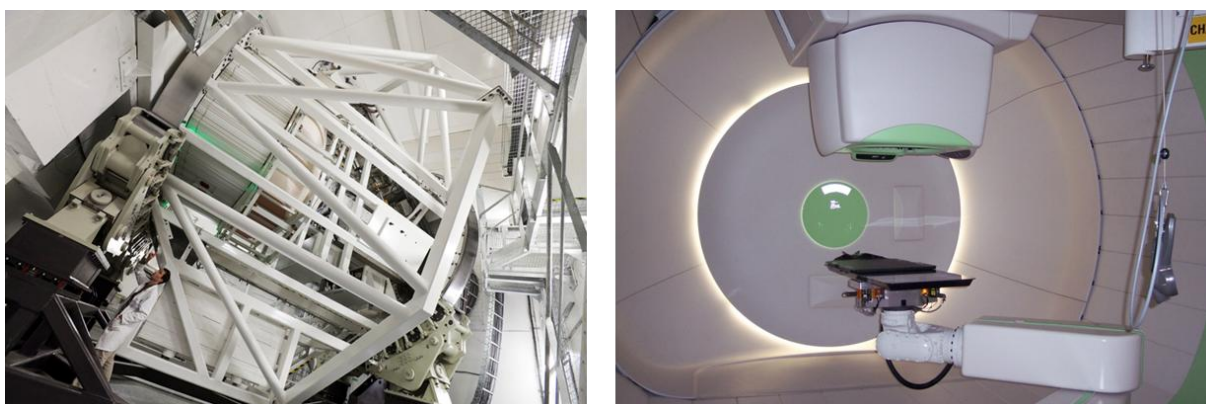
Figure I.3 Bras isocentrique compact installé au CAL.

## I.1.4 Institut Curie - Centre de protonthérapie d'Orsay

### I.1.4.1 Equipements

Le CPO comprend deux salles de traitement équipées chacune d'une ligne fixe. La première salle, appelée Y1, est dédiée aux traitements intracrâniens qui nécessitent une énergie de traitement de  $\sim 200$  MeV. La deuxième salle, appelée Y2, est quant à elle dédiée aux traitements ophtalmologiques qui requièrent cette fois-ci une énergie de traitement plus faible de  $\sim 75$  MeV. En 2010, un agrandissement du centre a été réalisé par IBA dans le but d'accueillir une troisième salle de traitement équipée d'un bras isocentrique et dédiée principalement aux traitements intracrâniens ; l'énergie de traitement en entrée de ligne varie de 160 à 230 MeV. Les travaux ont également permis d'installer un nouveau cyclotron développé par IBA qui alimente les trois salles de traitements et qui permet de produire des protons de 230 MeV. Depuis que la ligne de la gantry est opérationnelle, le nombre de patients traités pour des tumeurs intracrâniennes a augmenté chaque année et les types de tumeur pris en charge ont été diversifiés puisque les tumeurs du sacrum sont également traitées. La technique de double diffusion passive (cf. paragraphe I.1.4.4.a) est utilisée pour mettre en forme le faisceau, comme avec les lignes Y1 et Y2. La mise en service de la technique du PBS est prévue avec la gantry courant 2016 afin de remplacer petit à petit la technique passive pour le traitement de certaines tumeurs intracrâniennes.

Contrairement à celle du CAL, la ligne de la gantry du CPO peut effectuer des rotations à  $360^\circ$  autour de la table. Pour ce faire, une armature métallique sur laquelle sont directement fixés la ligne de traitement, une partie de la ligne sous vide qui assure le transport du faisceau de protons et les aimants de focalisation et de courbure, est installée dans une salle voisine de la salle de traitement. Cette infrastructure qui mesure 10 m de diamètre et pèse 100 tonnes exige donc un grand volume disponible et engendre un coût important à sa construction. La figure I.4 présente l'armature métallique et l'intérieur de la salle de traitement équipée de la gantry au CPO.



**Figure I.4** Armature métallique (gauche) et vue intérieure de la salle de traitement équipée de la gantry (droite) au CPO.

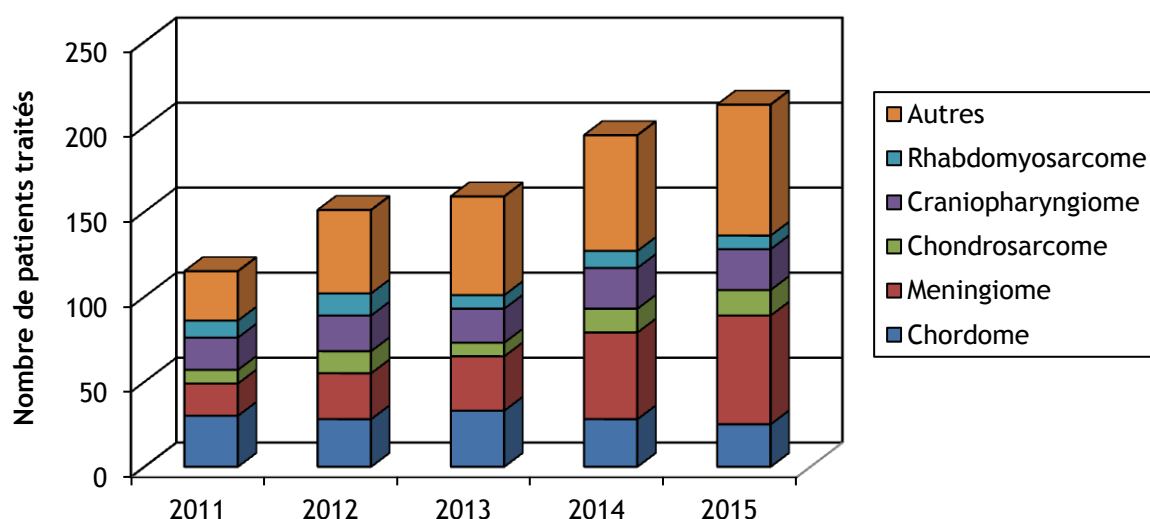
### I.1.4.2 Types histologiques de tumeur intracrânienne et âge des patients

Les lignes de la gantry et Y1 ont permis entre 2011 et 2015 de traiter au total 839 patients atteints d'une tumeur intracrânienne, dont ~53% avec la ligne de la gantry. Les chordomes, les méningiomes, les chondrosarcomes, les craniopharyngiomes et les rhabdomyosarcomes représentent chaque année ~65% des types histologiques de tumeur intracrânienne qui sont rencontrés au CPO, comme le montre la figure I.5. Par ailleurs, le nombre de patients traités a augmenté chaque année pour atteindre 213 patients en 2015, soit un facteur ~2 par rapport à 2011.

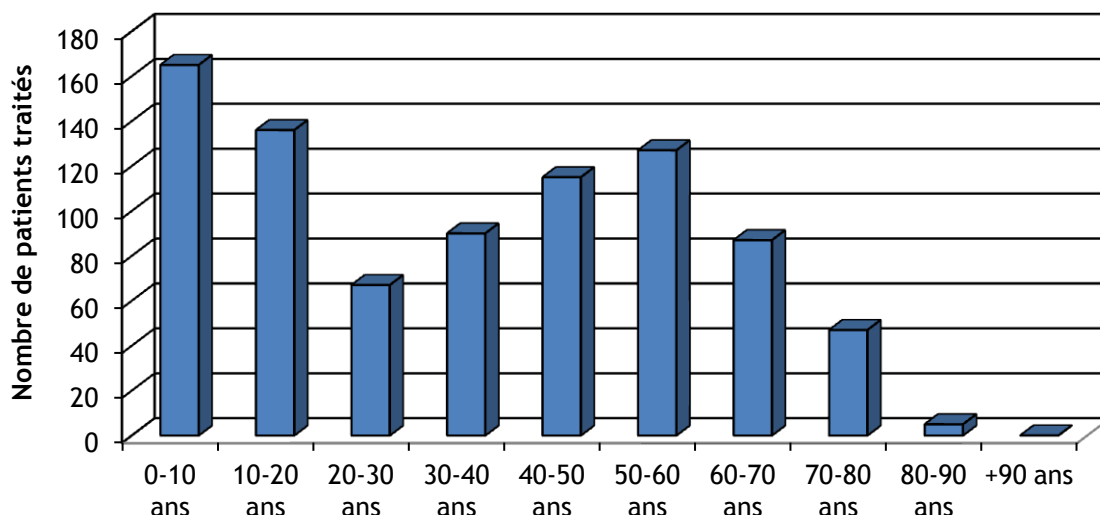
L'âge des 839 patients traités durant ces cinq années est très variable, allant du plus jeune âge (moins de 2 ans) à 90 ans (cf. figure I.6). Cependant, ce sont les enfants âgés de 0 à 20 ans qui sont le plus concernés puisqu'ils représentent ~36% des patients, suivis des adultes âgés de 40 à 60 ans qui représentent ~29%.

Ces chiffres justifient le recours à des fantômes pédiatriques de un et dix ans pour les simulations Monte Carlo (MC) effectuées dans ce travail de thèse. Par ailleurs, la tumeur considérée sera le craniopharyngiome qui se développe au centre du cerveau à proximité de l'hypophyse, notamment chez les enfants (cf. chapitre III).

Avant de réaliser un traitement, la position et la morphologie de la tumeur dans le patient doivent être déterminées avec précision. Ensuite, la balistique des faisceaux de protons et les paramètres d'irradiation sont établis et les calculs de dosimétrie sont effectués pour chaque faisceau. Toutes ces étapes primordiales définissent la planification de traitement.



**Figure I.5** Nombre de patients traités chaque année au CPO avec les lignes de la gantry et Y1 en fonction des types histologiques de tumeur intracrânienne.



**Figure I.6** Nombre de patients traités pour une tumeur intracrânienne entre 2011 et 2015 au CPO avec les lignes de la gantry et Y1 en fonction de leur âge.

#### I.1.4.3 Planification de traitement

La position et la morphologie de la tumeur sont obtenues à l'aide d'images tomodensitométriques (appelées également CT-scan pour *computerized tomography*) réalisées avec un scanner. Dans le même temps, les positions relatives des organes à risque (OAR) situés à proximité sont repérées. Des marges de quelques mm sont appliquées à la tumeur macroscopique pour prendre en compte toutes les cellules cancéreuses (éléments microscopiques invisibles) et les éventuels mouvements du patient (respiration, etc.) (CIUR 78 2007). Le volume finalement irradié lors du traitement s'appelle le volume cible de planification, ou PTV pour *planning target volume*.

Les images tomodensitométriques sont ensuite importées dans un logiciel de planification de traitement (TPS). Au CPO, le TPS utilisé quotidiennement pour la ligne de la gantry s'appelle ISOGray®, développé par la société DOSIsoft ([www.dosisoft.com](http://www.dosisoft.com)) en collaboration avec le CPO et validé parallèlement aux premiers traitements en 2010. Sur chacune des images, les contours du PTV et des OAR sont délimités. Les incidences de traitement, caractérisées chacune par un point d'entrée particulier du faisceau de protons dans le patient, sont définies. Les OAR sont ainsi facilement évités et protégés et la dose intégrale déposée par les protons aux tissus sains avant d'atteindre le PTV est réduite (CIUR 78 2007). Par exemple, le traitement typique d'un craniopharyngiome au CPO est réalisé avec cinq incidences de traitement (cf. chapitre III).

Les paramètres d'irradiation (énergie, largeur de modulation, etc.) spécifiques à chaque faisceau sont alors établis en tenant compte des hétérogénéités des milieux que traversent les protons, telles que les os ou les cavités d'air. En effet, le parcours et la diffusion des protons sont directement impactés par le changement de densité du milieu. Pour ce faire, le TPS convertit les unités Hounsfield (échelle de niveaux de gris) des images tomodensitométriques en « épaisseur équivalent-eau » ; ce concept a été défini par l'AIEA (2000) puis repris et adapté par Zhang et

Newhauser (2009). L'épaisseur d'un matériau quelconque est convertie en épaisseur d'eau nécessaire pour obtenir une perte d'énergie des protons identique :

$$t_w = t_m \frac{\rho_m \overline{S}_m}{\rho_w \overline{S}_w} \quad (1.1)$$

où  $t$ ,  $\rho$  et  $S$  représentent respectivement l'épaisseur, la densité et le pouvoir d'arrêt électronique massique moyen pour les protons du matériau quelconque (indice  $m$ ) et de l'eau (indice  $w$ ).

Après avoir évalué la dose thérapeutique et les contraintes de dose due aux protons autorisées pour les OAR afin d'éviter des dommages irrémediables, le traitement est simulé avec le TPS dans les conditions établies ci-dessus. Les résultats fournis sous forme de courbes isodoses superposées à chaque image densitométrique témoignent de la qualité du plan de traitement en termes de conformation de la dose thérapeutique au PTV et de protection des OAR. L'algorithme de calcul basé sur la méthode des mini-faisceaux est implémenté dans ISOGray<sup>®</sup>, il sera détaillé dans le chapitre II de ce travail de thèse. Les autres principaux algorithmes utilisés en protonthérapie sont ceux basés sur le tracé de rayons et sur la méthode de calcul MC (Mazal *et al.* 1996).

Une fois le plan de traitement validé, les éléments personnalisés tels que le collimateur et le compensateur sont usinés pour chaque incidence en fonction de la morphologie de la tumeur vue par le faisceau de protons (cf. figure I.7) ; les rôles de ces éléments sont donnés dans le paragraphe I.1.4.4.a. La durée du traitement, appelée étalement, est finalement fixée par le plan de fractionnement qui représente le nombre total de séances requises pour délivrer la dose thérapeutique. L'étalement limite la repopulation tumorale qui se produit lorsque le traitement est prolongé (vacances, pannes, etc.) car les cellules tumorales ne cessent de se diviser et le fractionnement laisse le temps aux tissus sains de se réparer entre deux séances puisque ces derniers présentent un mécanisme de réparation cellulaire plus efficace que les cellules tumorales. L'efficacité biologique du traitement dépend donc fortement du facteur *temps*.

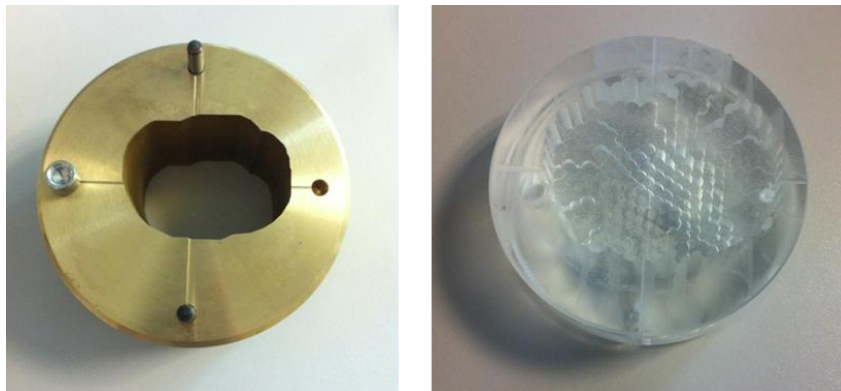


Figure I.7 Collimateur en laiton (gauche) et compensateur en Plexiglas (droite) personnalisés.

#### I.1.4.4 Techniques de mise en forme du faisceau

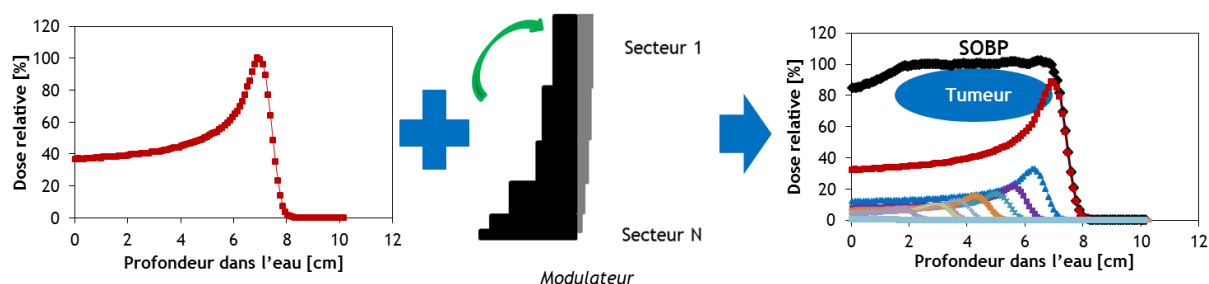
##### I.1.4.4.a Mise en forme passive

La technique de double diffusion passive (Koehler *et al.* 1977, Grusell *et al.* 1994) est actuellement la plus utilisée dans les centres de protonthérapie en activité d'après le PTCOG. Différents éléments présents dans et en bout de ligne (modulateur, diffuseurs, collimateur et compensateur) mettent en forme le faisceau de protons, en profondeur et latéralement, pour l'ajuster à la morphologie et à la taille spécifiques de la tumeur. L'objectif est ainsi de délivrer une dose élevée et uniforme à tout le PTV tout en épargnant au mieux les tissus sains environnants.

La mise en forme en profondeur du faisceau est effectuée à l'aide d'un modulateur installé sur une roue. Le modulateur est constitué de plusieurs secteurs d'épaisseur distincte, chacun composés de deux parties : une partie est composée d'un matériau léger ( $Z$  faible) et l'autre d'un matériau lourd ( $Z$  élevé). Le matériau léger, faiblement diffusant, fait perdre de l'énergie et diminue le parcours des protons tandis que le matériau lourd, fortement diffusant, assure une diffusion homogène du faisceau à chaque secteur ; plus l'épaisseur du matériau léger est faible, plus l'épaisseur du matériau lourd est importante et vice-versa. Les différents secteurs interceptent le faisceau de protons grâce à la rotation du modulateur. À noter que l'ouverture angulaire de chaque secteur est également différente. Le schéma du modulateur est présenté sur la figure I.8.

Le rôle du modulateur est d'étaler le pic de Bragg natif pour former le Spread-Out Bragg Peak (SOBP), caractérisé par sa largeur de modulation qui correspond à l'épaisseur de la tumeur. La dose thérapeutique délivrée au volume tumoral est ainsi uniforme en profondeur (cf. figure I.8). L'inconvénient est que la dose déposée aux tissus sains en amont de la tumeur est également importante. La formation du SOBP est réalisée avec  $N$  pics de Bragg natifs (soit  $N$  secteurs du modulateur) de plus en plus décalés vers les profondeurs proximales ; selon la largeur de modulation requise, certains secteurs n'ont pas besoin d'être irradiés.

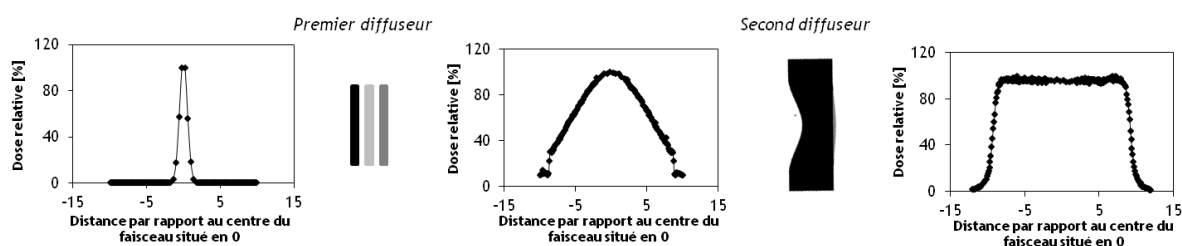
Avec la ligne de la gantry au CPO, le modulateur effectue 600 tours par minute délivrant ainsi la largeur de modulation de nombreuses fois durant un traitement. Le faisceau de protons est synchronisé sur la vitesse de rotation : il s'arrête temporairement lorsque les secteurs à ne pas irradier se présentent et il se remet en marche lorsque le modulateur a effectué un tour complet. Par ailleurs, la fonction Beam Current Modulation (BCM) est utilisée pour modifier l'intensité du faisceau de protons selon le secteur irradié dans le but de toujours assurer une dose uniforme au niveau du plateau du SOBP lorsque l'énergie du faisceau varie légèrement.



**Figure I.8** Formation du Spread-Out Bragg Peak (SOBP) adapté à l'épaisseur de la tumeur à l'aide du modulateur. La partie noire du modulateur est composée d'un matériau léger ( $Z$  faible) et la partie grise est composée d'un matériau lourd ( $Z$  élevé). La flèche verte désigne le mouvement de rotation du modulateur.

La mise en forme latérale du faisceau de protons est réalisée grâce à deux diffuseurs présents dans la ligne de traitement, d'où le nom de *double diffusion*. Le premier diffuseur est composé de plaques de différents matériaux (légers et lourds) qui transforment la distribution de dose piquée en distribution normale. Le second diffuseur, composé d'une partie en matériau léger et d'une autre en matériau lourd, fait diffuser les protons du centre vers les bords du faisceau. L'épaisseur du matériau lourd est plus importante au centre du diffuseur et diminue ensuite avec le rayon du diffuseur ; par opposition, le matériau léger faiblement diffusant est plus épais en périphérie qu'au centre. Ceci assure une perte d'énergie identique aux protons traversant le second diffuseur au centre ou en périphérie. La figure I.9 présente un schéma de l'évolution du profil de dose latéral après le passage par les premier et second diffuseurs. La dose thérapeutique délivrée à la tumeur est ainsi uniforme dans les deux directions orthogonales à la direction de propagation du faisceau.

À noter que la technique de simple diffusion requiert uniquement le premier diffuseur et utilise ensuite la partie centrale de la distribution de dose normale pour irradier la tumeur. Elle est donc particulièrement indiquée pour les traitements où les tumeurs sont de petite taille, notamment l'ophtalmologie (Bortfeld et Paganetti 2005).



**Figure I.9** Schéma présentant l'évolution du profil de dose latéral après le passage par les premier et second diffuseurs. Le premier diffuseur est composé de plaques de différents matériaux (le dégradé de gris représente différentes densités) et le second diffuseur est composé d'un matériau léger ( $Z$  faible) représenté en noir et d'un matériau lourd représenté en gris ( $Z$  élevé).

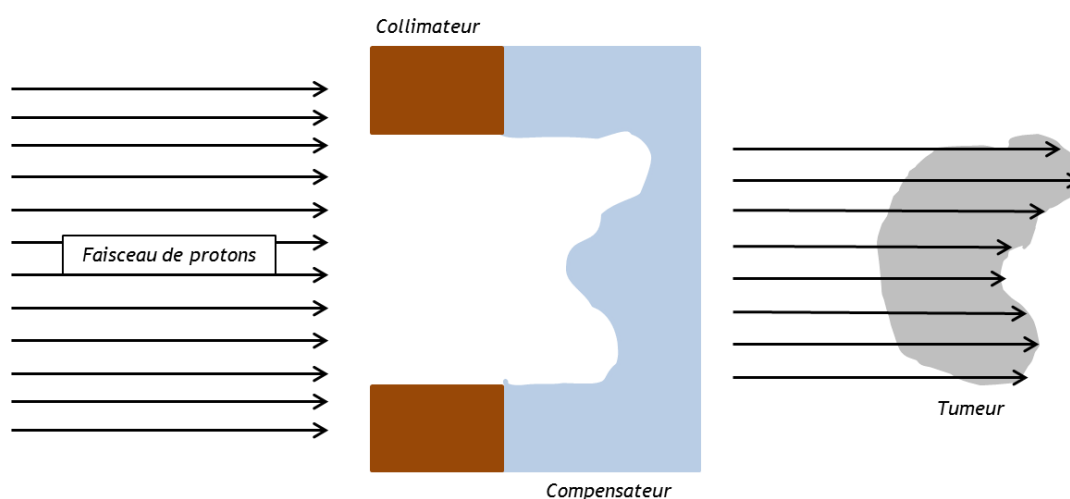
Le collimateur ( $Z$  élevé) et le compensateur ( $Z$  faible) personnalisés (cf. figure I.7) situés en bout de ligne sont ensuite utilisés. Le collimateur adapte la taille de champ (largeur du faisceau) à



la section spécifique de la tumeur et stoppe les protons qui le traversent. Le compensateur ajuste le parcours des protons à la surface distale particulière de la tumeur en modifiant l'épaisseur de matériau traversée par le faisceau. La figure I.10 montre schématiquement le rôle du collimateur et du compensateur.

Deux principaux inconvénients sont liés à l'utilisation du collimateur et du compensateur :

- le collimateur, situé à quelques centimètres du patient, est la source privilégiée des neutrons secondaires atteignant le patient, générés par interaction nucléaire des protons qui sont stoppés. Des neutrons sont également produits dans le modulateur et les deux diffuseurs mais les éléments de la ligne de traitement situés derrière en arrêtent une partie importante et protègent le patient ;
- le compensateur entraîne une forte augmentation de la dose déposée par les protons aux tissus sains situés en amont de la tumeur. En effet, il réduit le parcours du SOBP sans que la largeur de modulation ne soit adaptée à une plus faible épaisseur de tumeur ; une partie de la dose maximale est donc délivrée avant la tumeur.



**Figure I.10** Schéma représentant la mise en forme du faisceau de protons à la taille et à la forme de la tumeur à l'aide du collimateur et du compensateur.

#### 1.1.4.4.b Mise en forme active

La technique de mise en forme active est principalement utilisée dans les centres de protonthérapie construits au cours de ces dix dernières années d'après le PTCOG. Seule la technique du PBS (Pedroni *et al.* 1995) est détaillée ci-dessous puisqu'elle sera considérée par le CPO et le CAL, bien que d'autres techniques existent telles que la technique active uniforme (Farr *et al.* 2008) ou la technique du *wobbling* (Bortfeld et Paganetti 2005).

La technique du PBS consiste à dévier le *faisceau fin* de protons, appelé couramment *pencil beam* (terme utilisé dans la suite de ce chapitre), à l'aide d'aimants localisés dans la ligne de traitement. Toutes les couches de la tumeur sont ainsi balayées discrètement, en commençant par

la surface proximale ou distale. Un changement dynamique de l'énergie du pencil beam permet d'ajuster la profondeur des pics de Bragg natifs. Cette technique ne nécessite donc pas l'utilisation du modulateur, des diffuseurs, du collimateur et du compensateur, ce qui réduit considérablement la production de neutrons secondaires lors d'un traitement par rapport à la technique de double diffusion passive.

Cependant, les traitements sont plus longs et plus complexes d'un point de vue dosimétrie car la dose thérapeutique déposée en un point particulier de la tumeur est due à plusieurs pencil beam qui passent par ce point. Une des difficultés techniques est par ailleurs liée à la production de pencil beam suffisamment fins pour assurer une largeur de pénombre latérale faible (Bortfeld et Paganetti 2005). Enfin, la sensibilité aux éventuels mouvements du patient est conséquente car le débit de dose est très élevé, ce qui causerait des dégâts importants si les pencil beam étaient délivrés en dehors du volume tumoral (Phillips *et al.* 1992).

## **I.2 RADIOPROTECTION EN PROTONTHÉRAPIE**

La radioprotection en protonthérapie concerne à la fois le personnel et les patients. Le personnel est potentiellement exposé aux rayonnements émis par l'activation des différents matériaux présents dans la ligne et la salle de traitement. Les patients sont également exposés à ces rayonnements ainsi qu'aux rayonnements secondaires générés pendant les traitements suite aux interactions nucléaires des protons. Les doses secondaires délivrées aux tissus sains peuvent alors conduire à des effets secondaires dits stochastiques ou probabilistes en référence à leur possible apparition tardive. Le principal effet stochastique est le développement de cancers radio-induits.

### **I.2.1 Activation des éléments de la ligne et de la salle, de l'air et du patient**

Les différents éléments de la ligne qui interceptent le faisceau de protons avec la technique de double diffusion passive sont activés. Les éléments de la salle comme le béton qui compose les murs, l'air et le patient lui-même sont également activés, principalement par interaction des neutrons secondaires générés dans la ligne de traitement.

Le collimateur est la principale source d'exposition du personnel parce qu'il est manipulé directement après chaque traitement pour le changer. Cependant, son activation reste faible étant donné les courts temps d'irradiation (~1 minute par tir) et les énergies des protons mises en œuvre (de 160 à 230 MeV). Les radionucléides qui dominent l'activité résiduelle sont le  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{58}\text{Co}$ ,  $^{52}\text{Mn}$ ,  $^{51}\text{Cr}$  et le  $^7\text{Be}$  en fin d'irradiation (Mills *et al.* 1992, PTCOG 2010). Bien que l'activation du collimateur soit essentiellement due aux protons, les neutrons secondaires peuvent également entraîner la création de ces radionucléides mais en plus faible quantité.

Les activations du béton qui compose les murs de la salle et de l'air environnant sont généralement négligeables puisqu'elles sont plus faibles que l'activation du collimateur (PTCOG 2010). Ce sont les neutrons secondaires qui en sont responsables, bien que l'air soit légèrement activé par les protons à la sortie de la ligne. Le principal radionucléide généré dans le béton est le  $^{24}\text{Na}$  ayant une demi-vie de 15 heures. Dans l'air, plusieurs radionucléides sont produits :  $^3\text{H}$ ,  $^7\text{Be}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$  et de l' $^{41}\text{Ar}$  ; les demi-vies varient de quelques minutes à quelques dizaines de jours, sauf pour le  $^3\text{H}$  qui possède une demi-vie de 12.3 années mais qui est créé en très faible quantité.

Enfin, le patient est activé à la fois par les protons et par les neutrons secondaires. Les produits d'activation sont :  $^3\text{H}$ ,  $^7\text{Be}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$  et  $^{38}\text{K}$ . Ils ont tous des demi-vies de quelques minutes et vont disparaître rapidement, excepté le  $^3\text{H}$  et le  $^7\text{Be}$  qui ont des demi-vies respectivement de 12.3 ans et de 53.3 jours. Cependant, la concentration de ces derniers étant très faible, ils ne sont donc pas nocifs pour le patient.

L'activation en protonthérapie ne présente donc pas de danger pour le personnel et les patients. D'ailleurs, certaines études dans la littérature ont imaginé la possibilité d'utiliser les produits d'activation émetteurs  $\beta^+$  (principalement le  $^{11}\text{C}$ ) créés dans le patient pour réaliser un contrôle qualité post-irradiation ; il permet de s'assurer que le faisceau de protons est délivré de manière précise au PTV. Cette méthode est similaire à un examen in-vivo de tomographie par émission de positons (TEP) et propose un contrôle non destructif sans recourir à l'injection d'un radio-traceur (Combs *et al.* 2012).

## 1.2.2 Rayonnements secondaires en protonthérapie

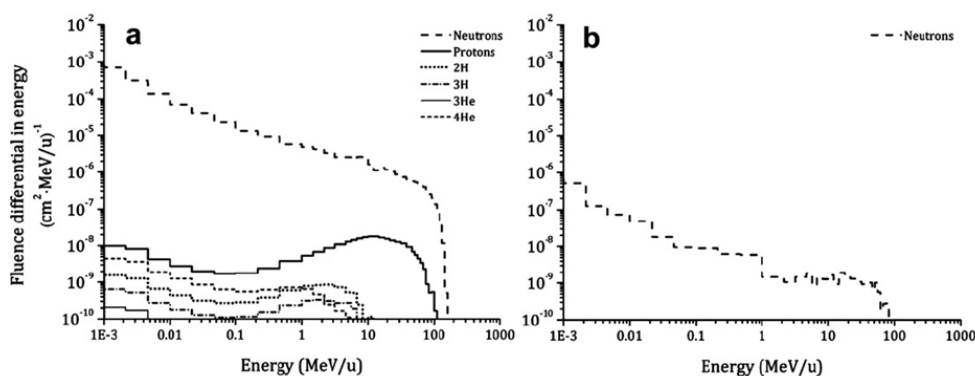
Les rayonnements secondaires soulèvent des questions de radioprotection en protonthérapie, en particulier pour les patients pédiatriques. En effet, du fait de leur petite taille, ils reçoivent des doses secondaires aux organes sains plus importantes que les adultes (Sayah 2012) et sont très radiosensibles étant en pleine croissance (Zacharatou Jarlskog et Paganetti 2008). Cependant, les centres de protonthérapie privilégient actuellement les bénéfices thérapeutiques apportés par les traitements tels que l'augmentation de l'espérance de vie ou la stérilisation de la tumeur, au détriment des effets stochastiques (Luu *et al.* 2006). Les doses secondaires aux organes sains ne sont d'ailleurs pas évaluées en routine clinique à cause du manque de moyens pratiques disponibles.

Les rayonnements secondaires rencontrés en protonthérapie sont les particules chargées légères ( $A < 5$ ), les photons et les neutrons.

### I.2.2.1 Particules chargées légères ( $A < 5$ )

Les particules chargées légères ( $A < 5$ ) ont fait l'objet de nombreuses études pour les identifier et quantifier leur production. Hultqvist et Gudowska (2010) et Paganetti (2002) ont identifié des protons secondaires, des noyaux de deutérium (ou *deutons*), des noyaux de tritium (ou *tritons*), des noyaux d'hélium-3 et enfin des particules alpha. Hultqvist et Gudowska (2010) ont calculé les spectres de fluence en énergie de chacune de ces particules ainsi que des neutrons au niveau des gonades et du cerveau pour une irradiation de la prostate. L'énergie de traitement était de 172 MeV et la technique de mise en forme active a été utilisée. La figure I.11 montre que la fluence des particules chargées légères au niveau du cerveau, c'est-à-dire à grande distance du PTV, est inférieure au seuil considéré pour la figure ; ce constat suggère qu'elles sont principalement générées le long du parcours des protons.

Grassberger et Paganetti (2011) se sont intéressés au rendement en profondeur de chacune des particules chargées légères générées par un pic de Bragg natif de 160 MeV dans l'eau. Ils ont montré que les doses absorbées délivrées par les tritons, les noyaux d'hélium-3 et les deutons représentent respectivement  $\sim 0,01\%$ ,  $\sim 0,01\%$  et  $\sim 0,1\%$  de la dose absorbée maximale délivrée au niveau du pic de Bragg. Leur contribution est donc faible, voire négligeable pour les tritons et les noyaux d'hélium-3. Seules les doses absorbées dues aux protons secondaires et aux particules alpha sont significatives puisqu'elles représentent respectivement  $\sim 8\%$  et  $\sim 0,5\%$  de la dose au niveau du pic de Bragg. Ils peuvent donc potentiellement causer des dégâts au niveau d'un OAR situé à proximité du faisceau de protons.



**Figure I.11** Spectres de fluence en énergie des neutrons, protons secondaires, deutons, tritons, hélium-3 et particules alpha observés aux gonades (a) et au cerveau (b) pour un traitement de la prostate avec des protons d'énergie 172 MeV et avec la technique de mise en forme active (Hultqvist et Gudowska 2010).

### I.2.2.2 Photons

Les photons sont majoritairement générés par désexcitation des noyaux résiduels qui ont subi des réactions nucléaires avec les neutrons secondaires (Fontenot *et al.* 2008). Ils sont donc présents à proximité et à distance du champ de traitement, comme les neutrons.

Fontenot *et al.* (2008) et Sayah (2012) ont calculé la dose due aux photons à certains organes sains lors du traitement d'une tumeur située respectivement à la prostate chez un adulte et au niveau du cerveau chez un enfant de 5 ans. La technique de double diffusion passive a été utilisée dans les deux études. Fontenot *et al.* (2008) ont montré une contribution des photons à la dose totale déposée à la fois par les neutrons et les photons de 8% à 10% du rectum au colon, de 10% à 15% de l'estomac à la thyroïde et de -8% au cerveau. Sayah (2012) a montré une contribution de 1,5% et 3,5%, respectivement pour les glandes salivaires et les ovaires. Le tableau I.1 présente pour ces deux études les organes sains, leur distance à l'isocentre (point de repère correspondant au centre de la tumeur) et les contributions des photons à la dose totale. Les différences observées pourraient s'expliquer par les différentes énergies de traitement utilisées. Fontenot *et al.* (2008) ont simulé un faisceau de protons de 250 MeV qui va fortement favoriser la production de neutrons et de photons, alors que Sayah (2012) a simulé un faisceau de 178 MeV.

Les doses dues aux photons reçues par les organes sains sont donc largement moins significatives que les doses dues aux neutrons.

**Tableau I.1** Distance à l'isocentre [cm] et contribution des photons à la dose absorbée totale due à la fois aux photons et aux neutrons [%] certains organes sains pour des traitements de la prostate et du cerveau respectivement pour les études de Fontenot *et al.* (2008) et Sayah (2012).

Fontenot <i>et al.</i> 2008			Sayah 2012		
Organe	Distance à l'isocentre	Contribution à la dose totale	Organe	Distance à l'isocentre	Contribution à la dose totale
Rectum	2,3	10,1	Glandes salivaires	8,8	1,5
Vessie	2,8	8,9	Thyroïde	14,3	1,6
Testicules	9,8	10,5	Poumons	20,1	2
Colon	22	7,7	Estomac	30,9	2,7
Estomac	32	14,7	Foie	31,7	2,6
Foie	32	14,7	Rate	32,7	3
Seins	42,5	13,8	Colon	39,4	2,5
Poumons	44	10	Intestin grêle	46	2,4
Thyroïde	51,5	13,2	Ovaires	47,1	3,5
Cerveau	-65	7,7	Vessie	48,9	2,8

### I.2.2.3 Neutrons

En protonthérapie, les neutrons sont divisés en deux groupes selon l'origine de leur production. Les neutrons engendrés dans la ligne de traitement sont appelés neutrons *externes* par opposition à ceux produits dans le patient appelés neutrons *internes*.

Les neutrons sont majoritairement issus de réactions de spallation engendrées par les collisions entre les protons et les noyaux cibles ayant un numéro atomique Z plus élevé. Le mécanisme de

spallation d'un noyau cible s'effectue en trois étapes : la cascade intra-nucléaire (CIN), l'évaporation et enfin la désexcitation du noyau résiduel radioactif. Chacune de ces étapes conduit à la création de neutrons émis dans des directions et avec des énergies spécifiques (Handbook of spallation research 2010) (cf. tableau I.2) :

- la CIN commence au moment du premier choc entre le proton incident et l'un des nucléons du noyau cible. Ce choc provoque alors une série de chocs successifs avec d'autres nucléons jusqu'à finalement l'émission de neutrons dont l'énergie et la direction d'émission peuvent correspondre à celles du proton incident ;
- l'évaporation, qui s'explique par l'évacuation de l'énergie interne accumulée au sein du noyau cible lors de la CIN, contribue à l'émission de neutrons de façon isotropique avec une énergie beaucoup moins importante que lors de la CIN. Des particules alpha, des particules chargées légères ( $A < 5$ ) et des photons sont également produits ;
- le noyau résiduel radioactif se désintègre en émettant également de façon isotropique des neutrons et d'autres particules, avec une énergie encore plus faible que lors de l'évaporation.

Des neutrons sont également produits par interaction nucléaire inélastique lorsque les protons incidents ont une énergie inférieure à 50 MeV. Leurs caractéristiques sont similaires à celles des neutrons émis par spallation du noyau cible et présentées dans le tableau I.2 ; leur énergie reste toutefois limitée à l'énergie des protons incidents.

**Tableau I.2** Type, énergie et direction des neutrons émis lors d'une réaction nucléaire inélastique et une réaction de spallation.

Type de neutrons	Energie	Direction d'émission
Thermique	$E < 1 \text{ eV}$	Isotropique
Epithermique	$1 \text{ eV} < E < 100 \text{ keV}$	Isotropique
Rapide (Evaporation)	$100 \text{ keV} < E < 10 \text{ MeV}$	Isotropique
Relativiste (Cascade intra-nucléaire)	$E > 10 \text{ MeV}$	Direction du proton incident

Les neutrons secondaires sont les principaux contributeurs à la dose totale reçue par les organes sains des patients situés à proximité ou à distance du champ de traitement. Ils sont émis en grande quantité, notamment avec la technique de double diffusion passive, en raison des réactions de spallation subies par les atomes de cuivre du collimateur qui favorisent leur production. Il est donc crucial de quantifier les doses délivrées par ces neutrons secondaires afin d'estimer le risque de développer un cancer radio-induit.

### 1.3 DOSES DUES AUX NEUTRONS SECONDAIRES EN PROTONTHÉRAPIE

Deux moyens sont largement utilisés dans la littérature pour obtenir les valeurs de doses dues aux neutrons en protonthérapie, à savoir les mesures expérimentales et les simulations numériques MC. Cette partie propose une description des moyens expérimentaux et des simulations numériques. Une revue des valeurs de doses dues aux neutrons reportées dans la littérature est ensuite réalisée ; ces doses ont été mesurées ou calculées pour des traitements de protonthérapie (mise en forme passive et active) et pour d'autres techniques de radiothérapie externe (carbonothérapie et radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)). Enfin, le risque de développer un cancer radio-induit en protonthérapie est également abordé.

#### 1.3.1 Description des moyens expérimentaux

Les mesures expérimentales sont réalisées à l'aide de plusieurs types de détecteur, caractérisés par des tailles et des utilisations différentes. Deux grandeurs physiques, dites *opérationnelles*, peuvent être mesurées (CIUR 51 1993, CIUR 66 2001). La première est l'équivalent de dose personnel  $H_p(10)$  qui se mesure à l'intérieur d'un fantôme et la seconde est l'équivalent de dose ambiant  $H^*(10)$  qui se mesure dans l'air. Elles s'expriment toutes les deux en sievert (Sv) et prennent en compte les effets radiobiologiques des neutrons (correction dépendant du TEL) et leur forte capacité de pénétration.

Les radiamètres d'ambiance placés dans la salle de traitement sont utilisés pour mesurer les valeurs de  $H^*(10)$ . Le principe consiste à ralentir les neutrons à l'aide d'une enveloppe modératrice en matériau léger pour qu'ils atteignent le détecteur du type compteur proportionnel central qui est sensible aux neutrons thermiques. Les radiamètres d'ambiance mesurent également le débit de dose dû aux neutrons. Les radiamètres d'ambiance sont en général des détecteurs relativement imposants, de l'ordre d'une vingtaine de cm de hauteur et autant de diamètre. Plusieurs études dans la littérature ont montré leur efficacité (Yan *et al.* 2002, Tayama *et al.* 2006, Moyers *et al.* 2008, Martinetti 2009, Hecksel *et al.* 2010, Sayah 2012, Farah *et al.* 2015).

Les valeurs de  $H_p(10)$  sont obtenues grâce à des détecteurs habituellement beaucoup plus petits pour faciliter leur insertion dans un fantôme. Les détecteurs solides de traces nucléaires (DSTN) du type CR-39 (appelés par la suite CR-39), les détecteurs thermoluminescents (TLD) et les détecteurs à bulles en sont des exemples. Les CR-39 sont constitués d'une résine dans laquelle les protons de recul mis en mouvement par les neutrons laissent des traces ; l'étalonnage réalisé au préalable permet de remonter à la valeur de  $H_p(10)$ . Ces détecteurs ont été utilisés dans plusieurs études (Schneider *et al.* 2002, Moyers *et al.* 2008, Martinetti 2009, Shin *et al.* 2009, Sayah 2012, Islam *et al.* 2013). Les TLD, notamment ceux au fluorure de lithium (LiF), mesurent les valeurs de  $H_p(10)$  dues aux neutrons thermiques à l'aide de la méthode dite de *paire*. Cette méthode considérée dans la littérature (Kaderka *et al.* 2012, La Tessa *et al.* 2014) nécessite l'utilisation de

TLD au  $^7\text{LiF}$  sensibles seulement aux photons et au  $^6\text{LiF}$  sensibles à la fois aux photons et aux neutrons. Une soustraction des valeurs de  $H_p(10)$  obtenues avec les deux TLD situés à la même place permet d'obtenir celle due aux neutrons thermiques. Les détecteurs à bulles sont constitués d'un gel qui forme des bulles lorsque des protons de recul sont mis en mouvement par les neutrons. L'étalonnage permet ensuite de convertir le nombre de bulles formées en valeur de  $H_p(10)$ . Ils ont été utilisés par Roy et Sandison (2004), Mesoloras *et al.* (2006) et Kaderka *et al.* (2012). Les compteurs proportionnels équivalent-tissu (CPET) donnent également accès aux valeurs de  $H_p(10)$  dues aux neutrons en mesurant le spectre en TEL des particules chargées et en appliquant ensuite des facteurs de qualité adaptés (cf. paragraphe 1.3.2). Néanmoins, les CPET sont relativement volumineux. Deux autres types de détecteurs ont également été utilisés dans la littérature, à savoir les scintillateurs (Gunzert-Marx *et al.* 2008) et les détecteurs diamants (Kaderka *et al.* 2012).

Cependant, les valeurs mesurées sont entachées d'une forte incertitude liée au champ neutronique incident (fluence et énergie) et aux paramètres intrinsèques des détecteurs (étalonnage, réponse, électronique, lecture, etc.). Ces incertitudes ont été estimées entre -5% et -40% dans la littérature selon le détecteur utilisé (Yan *et al.* 2002, Mesoloras *et al.* 2006, Sayah 2012, Farah *et al.* 2015).

### 1.3.2 Description des simulations numériques Monte Carlo

Les simulations numériques MC sont réalisées à l'aide de codes de calcul dédiés dont les principaux sont MCNPX (Pelowitz 2008), GEANT4 (Agostinelli *et al.* 2003, Allison *et al.* 2006), FLUKA (Fassò *et al.* 2003, 2003b) et SHIELD-HIT (Gudowska *et al.* 2004, Geithner *et al.* 2006). La géométrie de la salle et de la ligne de traitement est modélisée le plus fidèlement possible en termes de composition et densité de matériaux. Des fantômes numériques à l'anatomie et à la description réalistes (tissus mous, tissus osseux, tissu adipeux, etc.) sont ensuite insérés dans cette géométrie pour représenter les patients. De cette manière, les traitements sont simulés dans des conditions réalistes.

Les simulations offrent plusieurs avantages par rapport à l'approche expérimentale. D'une part, elles donnent accès à des grandeurs non mesurables telles que la fluence des particules aux organes sains. D'autre part, la géométrie, les paramètres d'irradiation (énergie de traitement, largeur de modulation, etc.) et l'âge du fantôme sont facilement modifiables. Elles ont été utilisées à de nombreuses reprises dans la littérature pour des traitements ophtalmologiques (Agosteo *et al.* 1998, Martinetti 2009), intracrâniens (Zacharatou Jarlskog *et al.* 2008, Sayah 2012), de la prostate (Fontenot *et al.* 2008) et d'autres organes (Jiang *et al.* 2005, Athar et Paganetti 2009, Newhauser *et al.* 2009, Taddei *et al.* 2009).

Les doses absorbées calculées, exprimées en gray (Gy), sont converties en grandeurs dites *de protection* (CIPR 60 1991). Ces grandeurs sont la dose équivalente H et la dose efficace E, toutes les deux exprimées en Sv. Elles tiennent compte de l'effet radiobiologique des neutrons comme les



grandeurs *opérationnelles* et la dose efficace considère également la radiosensibilité des tissus irradiés grâce à des facteurs de pondération tissulaires  $w_T$  (CIPR 103 2007). La dose équivalente diffère de l'équivalent de dose car elle n'est pas mesurable. En effet, la conversion de la dose absorbée en dose équivalente est réalisée grâce à des facteurs de pondération des rayonnements  $w_R$  définis par des grandeurs qui ne sont pas mesurables, notamment l'EBR (CIPR 92 2003). Néanmoins, ces facteurs  $w_R$  peuvent être calculés à partir de formules mathématiques fournies dans le rapport 103 de la CIPR (2007).

Ces facteurs sont controversés en protonthérapie en raison de leur définition basée sur l'énergie de neutrons émis par une source externe, ils ne sont donc rigoureusement applicables qu'aux neutrons externes et non aux neutrons internes. Plusieurs études ont tout de même utilisé un  $w_R$  global pour les neutrons externes et internes afin de déterminer les valeurs de H aux organes sains (Fontenot *et al.* 2008, Zacharatou Jarlskog *et al.* 2008, Newhauser *et al.* 2009, Sayah 2012). Les valeurs de  $w_R$  varient de 4 à 10 selon les conditions de traitement et l'organe. Pour limiter l'erreur commise en utilisant un  $w_R$  global, d'autres études ont choisi de calculer deux  $w_R$ , respectivement pour les neutrons externes et internes (Athar et Paganetti 2009, Taddei *et al.* 2009). Les valeurs de  $w_R$  finalement obtenues par Taddei *et al.* (2009) pour les neutrons externes et internes sont sensiblement identiques et sont comprises entre 9 et 10. Une étude réalisée par Stichelbaut *et al.* (2014) a considéré les facteurs de qualité  $Q(L)$  (L représente le TEL) à la place des  $w_R$  (CIPR 60 1991, CIPR 92 2003). L'avantage des facteurs  $Q(L)$  est qu'ils sont adaptés pour tous les neutrons, externes et internes, car ils ne dépendent que du TEL des particules chargées mises en mouvement au niveau de l'organe sain. Cependant, tous les codes de calcul actuels ne permettent pas de simuler le TEL.

Par ailleurs, les résultats de simulation sont entachés d'une incertitude importante tout comme les valeurs mesurées. Celle-ci est cependant difficile à quantifier car elle est associée aux bibliothèques de sections efficaces, aux modèles nucléaires et aux approximations réalisées lors de la modélisation (composition et densité des matériaux). Un autre inconvénient des simulations MC est qu'elles nécessitent des compétences en informatique pour modéliser la salle et la ligne de traitement, étape fastidieuse mais indispensable pour effectuer des calculs. Enfin, les simulations MC sont chronophages et requièrent une importante puissance de calcul pour limiter leur durée pouvant aller de quelques heures à plusieurs jours, selon le type de calcul et la précision statistique désirée. Toutes ces raisons font que l'utilisation des simulations MC est réservée aux laboratoires de recherche et qu'elle est inadaptée pour le quotidien d'un centre de protonthérapie. Cependant, des méthodes de calcul basées sur du MC simplifié (plus rapide que le MC usuel) sont en développement pour simuler en routine clinique la distribution de dose due aux protons primaires car ces méthodes améliorent la précision comparativement à l'algorithme de calcul implémenté dans les TPS (Hotta *et al.* 2010, Mizutani *et al.* 2016).

### I.3.3 Influence des paramètres de traitement sur les doses dues aux neutrons

La revue des études réalisées dans la littérature a montré que les doses dues aux neutrons sont influencées par les paramètres d'irradiation (énergie de traitement, la largeur de modulation, l'ouverture du collimateur, etc.), la distance à l'isocentre, l'incidence de traitement et l'âge/taille du patient. Il a également été mis en évidence une dépendance des doses neutroniques avec le design de la ligne de traitement, en raison des matériaux ou de la présence d'un système de protection contre les neutrons. Il est par conséquent délicat de comparer directement les doses obtenues pour des conditions de traitement différentes (ophtalmologiques, intracrâniens, etc.) et des installations de protonthérapie distinctes. Néanmoins, un ordre de grandeur des valeurs de H/D et de H\*/D neutroniques (normalisées par Gy thérapeutique D délivré à la tumeur, en Sv Gy<sup>-1</sup>) rencontrées en protonthérapie peut être évalué.

Les influences des différents paramètres cités ci-dessus ont été étudiées à l'aide de simulations MC (Polf *et al.* 2005, Polf et Newhauser 2005, Zheng *et al.* 2007, Fontenot *et al.* 2008, Zacharatou Jarlskog *et al.* 2008, Sayah 2012) et de mesures expérimentales (Yan *et al.* 2002, Roy et Sandison 2004, Mesoloras *et al.* 2006, Shin *et al.* 2009, Hecksel *et al.* 2010).

#### ➤ Energie de traitement

Mesoloras *et al.* (2006) et Shin *et al.* (2009) ont observé l'influence de l'énergie de traitement sur les H/D à 90° par rapport à l'axe du faisceau, en utilisant respectivement un détecteur à bulles et des CR-39. Ils ont montré que les H/D augmentent linéairement avec l'énergie.

Mesoloras *et al.* (2006) ont utilisé des énergies allant de 78 à 157 MeV et ont obtenu une augmentation des H/D d'un facteur ~5,5 (de 0,11 à 0,61 mSv Gy<sup>-1</sup>). Le point de mesure était situé à 13,4 cm du bord du champ de traitement. Shin *et al.* (2009) ont considéré des énergies allant de 105 à 196 MeV et ont observé une augmentation des H/D d'un facteur ~7,5 (de 0,15 à 1,1 mSv Gy<sup>-1</sup>). Le point de mesure était dans leur cas situé à 12,7 cm de l'isocentre. Les deux études ont finalement permis de déterminer des énergies seuil de 63 et 93 MeV en-dessous desquelles les doses neutroniques seraient nulles, respectivement pour Mesoloras *et al.* (2006) et Shin *et al.* (2009).

#### ➤ Largeur de modulation

Yan *et al.* (2002), Polf *et al.* (2005) et Polf et Newhauser (2005) ont évalué l'influence de la largeur de modulation sur les H/D. Les trois études ont montré une augmentation des H/D avec ce paramètre.

Yan *et al.* (2002) et Polf *et al.* (2005) ont étudié la variation des H/D entre un pic de Bragg natif (largeur de modulation nulle) et pour une largeur de modulation de 8,2 cm. Des mesures et des calculs ont respectivement été réalisés en un point identique situé à 50 cm de l'isocentre et à

90° par rapport à l'axe du faisceau, pour l'installation du Harvard Cyclotron Laboratory (HCL). Les résultats des mesures et des simulations ont montré respectivement des rapports de  $\sim 18$  (de 0,26 à 4,8 mSv Gy<sup>-1</sup>) et  $\sim 3$  (de 0,73 à 2,4 mSv Gy<sup>-1</sup>) en passant du pic de Bragg natif à une largeur de modulation de 8,2 cm. La différence importante entre les deux résultats est probablement due à la modélisation du modulateur avec le code de calcul (Polf *et al.* 2005). Dans le même temps, Polf et Newhauser (2005) ont calculé les H/D pour un pic de Bragg natif et pour plusieurs largeurs de modulation allant de 3 à 15 cm, toujours au même point de la salle du HCL. Des rapports de  $\sim 2$  (de 2,5 à 5,2 mSv Gy<sup>-1</sup>) et  $\sim 1,2$  (de 9 à 11 mSv Gy<sup>-1</sup>) ont été observés entre les valeurs de H/D, respectivement pour des variations de la largeur de modulation de 0 (pic natif) à 3 cm et de 12 à 15 cm. La formation d'un plateau de dose a ainsi été observée à partir d'une largeur de modulation de  $\sim 10$  cm, ce qui traduit une influence de plus en plus faible de la largeur de modulation sur les valeurs de H/D.

#### ➤ Ouverture du collimateur

Mesoloras *et al.* (2006) et Hecksel *et al.* (2010) ont étudié l'influence de l'ouverture du collimateur sur les H/D mesurées à 90° par rapport à l'axe du faisceau. Ils ont utilisé respectivement un détecteur à bulles placé à 13,4 cm du bord du champ de traitement et un radiamètre d'ambiance du type WENDI-II placé à 40 cm de l'isocentre.

Les résultats ont montré que les H/D diminuent linéairement avec l'augmentation de l'ouverture du collimateur. Des diminutions de  $\sim 18\%$  (de 0,19 à 0,15 mSv Gy<sup>-1</sup>) et de  $\sim 25\%$  (de 0,31 à 0,23 mSv Gy<sup>-1</sup>) ont été observées pour des ouvertures variant de  $\sim 3$  à  $\sim 78$  cm<sup>2</sup>, respectivement par Mesoloras *et al.* (2006) et Hecksel *et al.* (2010).

#### ➤ Taille de l'air gap

La taille de l'air gap représente la distance entre le dernier élément de la ligne, à savoir le compensateur, et le patient. Mesoloras *et al.* (2006) et Shin *et al.* (2009) ont étudié son influence sur les H/D (les conditions expérimentales décrites pour ces deux études dans le paragraphe sur l'influence de l'énergie de traitement ont également été considérées ici).

Les résultats des deux études ont montré une diminution des H/D avec la taille de l'air gap. Pour une variation de la taille de l'air gap de 3,5 à 47 cm, une diminution des H/D d'un facteur  $\sim 4$  a été observé (de 0,39 à 0,1 mSv Gy<sup>-1</sup>) dans le cas de Mesoloras *et al.* (2006). Pour des tailles d'air gap allant de 5 à 30 cm, une diminution des H/D d'un facteur  $\sim 2$  a été mise en évidence (de 1,42 à 0,74 mSv Gy<sup>-1</sup>) par Shin *et al.* (2009).

### ➤ Distance à l'isocentre

De nombreuses études dans la littérature se sont intéressées à l'influence de la distance entre l'isocentre et le point de mesure ou de calcul des H/D situé à 90° par rapport à l'axe du faisceau. Les H/D ont été obtenues dans l'air (Yan *et al.* 2002, Polf et Newhauser 2005, Zheng *et al.* 2007) ou dans un fantôme (Roy et Sandison 2004, Mesoloras *et al.* 2006, Fontenot *et al.* 2008, Martinetti 2009, Sayah 2012).

Toutes ces études ont montré une diminution des H/D avec l'augmentation de la distance à l'isocentre. Une grande variété de H/D a été obtenue, confirmant l'impact du design de la ligne et des conditions de traitement utilisées (énergie, position de la tumeur, etc.). Les valeurs de H/D calculées par Martinetti (2009) pour des traitements ophtalmologiques (énergie de ~75 MeV) variaient de 0,043 à 0,012 mSv Gy<sup>-1</sup> pour des distances à l'isocentre respectives de 12 et 57 cm. Par opposition, avec une énergie nettement supérieure de 250 MeV, la valeur maximale de H/D reportée par Fontenot *et al.* (2008) est de 12,3 mSv Gy<sup>-1</sup> pour une distance à l'isocentre plus faible de 2,8 cm.

### ➤ Incidence de traitement

L'influence de l'incidence de traitement sur les H/D a été étudiée par Sayah (2012) lors de la simulation du traitement d'une tumeur intracrânienne qui nécessite au total cinq incidences : antéro-supérieure, latérale droite et gauche et supérieure droite et gauche. Un fantôme représentant un patient féminin âgé de cinq ans a notamment été utilisé.

Les résultats ont montré que les valeurs de H/D aux organes sains étaient plus importantes lorsque le patient est orienté perpendiculairement à l'axe du faisceau, comparativement à celles obtenues lorsqu'il est orienté le long de l'axe. Ceci est valable pour tous les organes sains et quelle que soit leur distance à l'isocentre. À titre d'exemple, l'incidence latérale droite a conduit à des H/D de 2,9 et 0,68 mSv Gy<sup>-1</sup> respectivement à la thyroïde et à la vessie tandis que l'incidence antéro-supérieure a entraîné des H/D de 0,92 et 0,13 mSv Gy<sup>-1</sup>. Dans le même temps, l'influence de la distance à l'isocentre est vérifiée car les H/D ont diminué de facteurs ~4,3 pour l'incidence latérale droite et ~7 pour l'incidence antéro-supérieure entre la thyroïde et la vessie, respectivement située à ~16 à ~61 cm de l'isocentre. Taddei *et al.* (2009) ont également utilisé plusieurs incidences pour un traitement cranio-spinal mais les paramètres d'irradiation ont été changés pour chacune d'elles, excepté pour deux incidences symétriques par rapport à l'axe du patient. L'influence individuelle de l'incidence de traitement sur les valeurs de H/D n'a donc pas pu être évaluée.

### ➤ Âge/taille du patient

L'âge/taille du patient a été étudié par Sayah (2012) et Zacharitou Jarlskog *et al.* (2008) en reproduisant à l'aide de simulations MC le traitement d'une tumeur intracrânienne chez des

fantômes de différents âges. Les valeurs de H/D reçues par plusieurs organes sains ont été calculées.

Les résultats des deux études ont montré une diminution des H/D lorsque l'âge/taille du patient augmente. Les valeurs de H/D moyennées sur l'ensemble des organes sains étudiés ont diminué d'un facteur  $\sim 1,8$  (de 0,85 à 0,47 mSv Gy<sup>-1</sup>) entre le fantôme de cinq ans et l'adulte dans le cas de Sayah (2012). Elles ont diminué d'un facteur  $\sim 3$  (de 1,02 à 0,34 mSv Gy<sup>-1</sup>), respectivement pour le fantôme de quatre ans et l'adulte, dans le cas de Zacharatou Jarlskog *et al.* (2008). L'influence de la taille du patient sur les H/D est finalement similaire à l'influence de la distance à l'isocentre car lorsqu'un patient est grand, ses organes se trouvent logiquement à une distance plus importante les uns des autres et en particulier du champ de traitement. La distance par rapport au collimateur (source de neutrons externes) influence également les valeurs de H/D.

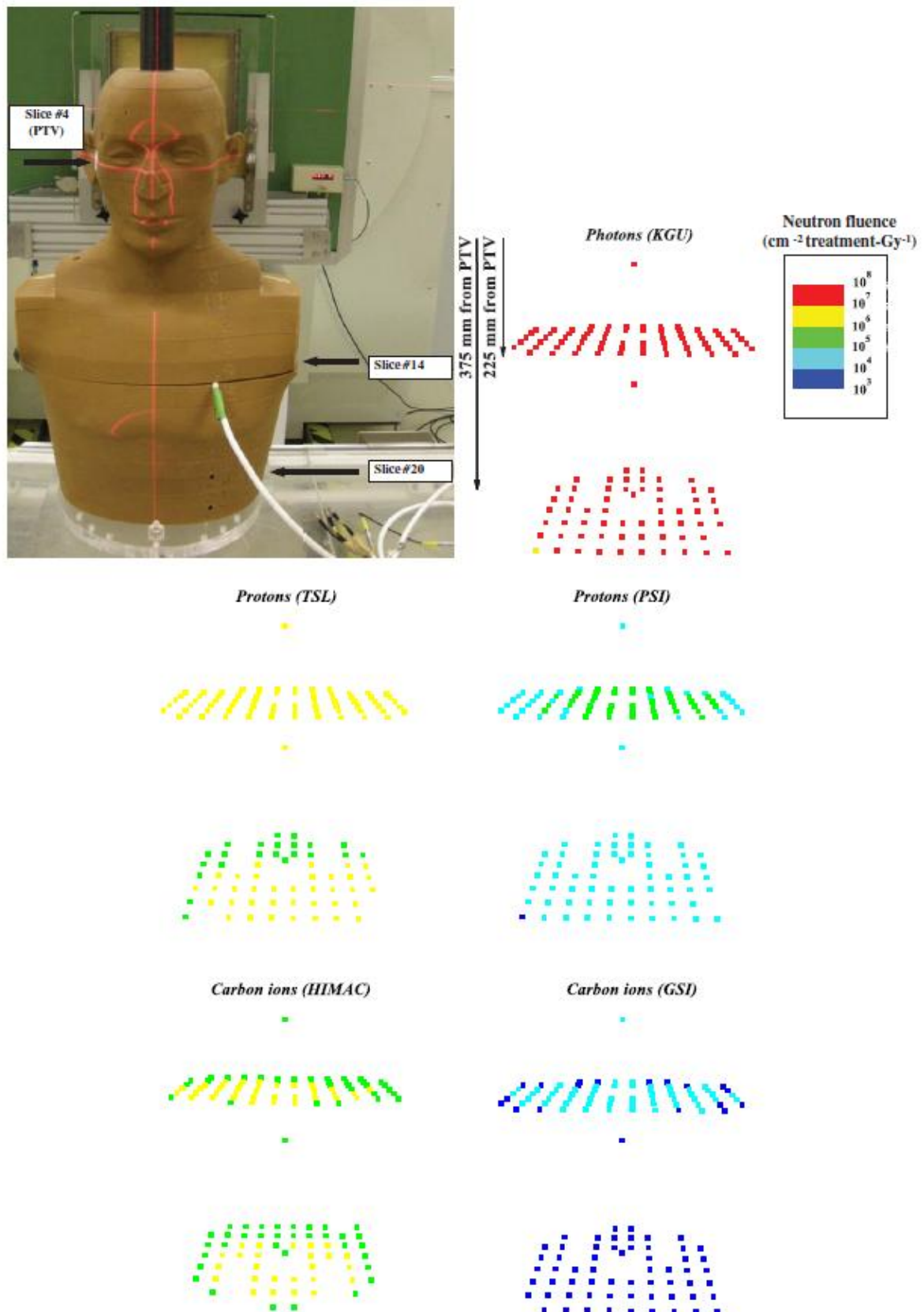
### 1.3.4 Comparaison des doses neutroniques entre différentes techniques de mise en forme du faisceau et de radiothérapie externe

Les valeurs de H/D présentées précédemment ont principalement été obtenues pour des lignes de traitement qui utilisent la technique de double diffusion passive pour mettre en forme le faisceau. Une revue de la littérature a donc été réalisée pour quantifier les doses neutroniques rencontrées en protonthérapie avec la technique de mise en forme active, en carbonothérapie et en RCMI. L'objectif est de situer la protonthérapie avec mise en forme passive du faisceau parmi les autres techniques en termes d'exposition aux doses secondaires neutroniques.

#### 1.3.4.1 Mise en forme passive vs. active

Une étude réalisée dans le cadre du projet européen ALLEGRO par La Tessa *et al.* (2014) a porté sur la mesure de la fluence des neutrons thermiques reçue par un fantôme de type Rando-Alderson (Alderson *et al.* 1962). Une intercomparaison a été réalisée entre deux installations de protonthérapie qui utilisent respectivement les techniques de double diffusion passive et du PBS. Le traitement d'une tumeur intracrânienne a été reproduit expérimentalement et des TLD au LiF en utilisant la méthode de *paire* (cf. paragraphe 1.3.1) ont été placés à la fois à la surface et à l'intérieur du fantôme. La figure 1.12 montre le dispositif expérimental et présente les résultats pour la fluence neutronique normalisée par Gy thérapeutique délivré à la tumeur. À noter que l'énergie de traitement en entrée de ligne avec le PBS varie de 85 à 145 MeV tandis qu'elle est fixée à 180 MeV avec la double diffusion passive. Les résultats ont montré une fluence neutronique plus élevée avec la technique de double diffusion passive d'un ou deux ordres de grandeur pour l'ensemble du fantôme, indépendamment de la distance au PTV. Ces résultats confirment la faible production de neutrons externes avec le PBS et donc la réduction des doses neutroniques.

Par ailleurs, Schneider *et al.* (2002) ont mesuré des H/D à différentes distances de l'isocentre et à 90° par rapport à l'axe du faisceau avec la technique du PBS. Les résultats ont montré des H/D supérieures à celles mesurées par Mesoloras *et al.* (2006) avec la technique de double diffusion passive, également à 90° par rapport à l'axe du faisceau. Bien entendu, la comparaison directe des valeurs n'est pas rigoureusement correcte puisque les installations et les conditions de traitements sont différentes. Les H/D obtenues sont de -0,15 et -0,03 mSv Gy<sup>-1</sup> pour des distances de 13,4 et 61,4 cm dans le cas de Mesoloras *et al.* (2006) tandis qu'elles sont de -0,28 et -0,08 mSv Gy<sup>-1</sup> pour des distances de 25 cm et 50 cm dans le cas de Schneider *et al.* (2002).



**Figure 1.12** Dispositif expérimental utilisé par La Tessa *et al.* (2014) et les valeurs de fluence neutronique normalisé par Gray thérapeutique délivré à la tumeur mesurées dans le fantôme pour des traitements de RCMi (KGU), protonthérapie et carbonothérapie passives (respectivement TSL et HIMAC) et protonthérapie et carbonothérapie actives (respectivement PSI et GSI).

### I.3.4.2 Protonthérapie vs. Carbonothérapie

La carbonothérapie commence à se développer avec actuellement dix centres en activité et trois en construction d'après le PTCOG. À l'instar des protons, les ions carbone présentent un dépôt d'énergie en profondeur caractérisé par un pic de Bragg et sont utilisés pour des indications thérapeutiques similaires. Cependant, les ions carbone ont un nombre de masse plus élevé que les protons, ce qui conduit à une plus faible diffusion dans le patient mais à des interactions nucléaires avec les atomes du milieu plus nombreuses. Les neutrons sont ainsi générés en grande quantité. Néanmoins, moins d'ions carbone sont nécessaires pour délivrer une dose thérapeutique identique au volume cible par rapport aux protons. Ceci est dû à leur TEL qui est trente-six fois plus élevé (proportionnalité avec le carré de la charge de l'ion) et aux dégâts plus conséquents qu'ils provoquent. Finalement, la production de neutrons lors des traitements réalisés par carbonothérapie devrait être similaire à la protonthérapie (Xu *et al.* 2008).

La Tessa *et al.* (2014) ont mesuré la fluence des neutrons thermiques pour des traitements de carbonothérapie avec le même dispositif expérimental décrit dans le paragraphe I.3.4.1 et les résultats sont présentés sur la figure I.12. Les mesures ont été réalisées à nouveau dans deux centres utilisant respectivement les techniques de mise en forme passive et active. Les énergies de traitement sont plus importantes que pour les traitements effectués par protonthérapie, avec 350 MeV par nucléon et de 160 à 260 MeV par nucléon, respectivement au HIMAC et au GSI. Les résultats ont montré que pour une technique de mise en forme du faisceau identique, la fluence neutronique pour la carbonothérapie est égale ou légèrement inférieure à la protonthérapie, et ce malgré les énergies nettement plus élevées mises en œuvre. Ceci est donc dû au nombre réduit d'ions carbone requis pour 1 Gy déposé au PTV. Par ailleurs, comme en protonthérapie, la technique active génère moins de neutrons que la technique passive en carbonothérapie ; les fluences neutroniques sont jusqu'à quatre ordres de grandeur inférieures, quelle que soit la distance au champ de traitement. Néanmoins, bien que la fluence des neutrons soit similaire à la protonthérapie, une forte production d'ions lourds ( $A > 4$ ) se produit par fragmentation des ions carbone le long de leur parcours dans le patient. Ces particules chargées représentent un enjeu majeur puisqu'elles possèdent un EBR important et contribuent à la dose secondaire totale (Gunzert-Marx *et al.* 2008).

### I.3.4.3 Protonthérapie vs. RCMI

La Tessa *et al.* (2014) ont finalement mesuré la fluence neutronique lors d'un traitement effectué par RCMI avec une énergie de 25 MV. Les résultats de la figure I.12 ont indiqué une fluence neutronique jusqu'à quatre ou cinq ordres de grandeur supérieure à celle obtenue en hadronthérapie (proton et carbone), pour les deux techniques de mises en forme du faisceau et au niveau de l'ensemble du fantôme. Cependant, l'énergie typiquement utilisée en RCMI est de 6 MV, ce qui aurait fortement limité la production de neutrons secondaires (Reft *et al.* 2006).



La comparaison des doses neutroniques en protonthérapie et en radiothérapie conventionnelle a d'ailleurs fait l'objet d'une discussion au sein de la communauté scientifique après la publication d'un article écrit par Eric J. Hall (2006). L'étude expliquait en particulier que les valeurs de H/D observées en protonthérapie avec la technique de double diffusion passive étaient supérieures à celles causées par la radiothérapie conventionnelle. La conclusion finale était que les bénéfices liés à la protonthérapie étaient valables uniquement avec la technique de mise en forme active qui limite la production des neutrons externes. Harald Paganetti et Bernard Gottschalk (Letter to the editor 2006a, 2006b) ont répondu en insistant sur les limites de l'article, notamment que les doses neutroniques avaient été surestimées et qu'elles dépendaient fortement des paramètres d'irradiation. Le principal argument avancé pour contredire les propos de Hall était que les traitements pour lesquels la protonthérapie est un avantage doivent être uniquement évalués sur la distribution de dose thérapeutique (Schneider *et al.* 2002). Les doses secondaires neutroniques ne doivent pas être considérées car elles sont inférieures de plusieurs ordres de grandeur.

### 1.3.5 Estimation des risques de développer un cancer radio-induit

Le risque de développer un cancer radio-induit est calculé à l'aide de la relation dose-effet biologique obtenue à partir des études épidémiologiques menées sur les rescapés des bombes atomiques Hiroshima et Nagasaki. Néanmoins, de fortes incertitudes résident sur l'apparition d'effets pour des faibles doses comprises entre 0 et 100 mSv ; plusieurs relations dose-effet biologique ont donc été établies.

Les principaux modèles développés par la CIPR dans son rapport 60 (1991) et par le comité du Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR 2006) sont basés sur une relation linéaire sans seuil. Cette relation signifie qu'une faible dose engendre toujours un effet biologique. D'autres modèles ont fixé une valeur de dose seuil en-dessous de laquelle aucun effet biologique n'est provoqué (Heindenreich *et al.* 1997). Le risque calculé avec tous ces modèles est entaché d'une forte incertitude, notamment en raison des conditions d'irradiation des rescapés des bombes atomiques qui sont considérablement éloignées de celles rencontrées en protonthérapie. Les autres sources d'incertitudes sont les données sur l'EBR (Brenner et Hall 2008) et les valeurs des doses dues aux neutrons mesurées ou calculées, elles-mêmes incertaines. L'incertitude totale sur le risque est finalement estimée à ~70% (Athar et Paganetti 2009). À noter que les difficultés techniques pour estimer les doses secondaires lors des traitements n'ont pas encore permis de déterminer une relation dose-effet biologique spécifique à la protonthérapie (Brenner *et al.* 2003).

Des études ont tout de même évalué le risque de développer un cancer radio-induit en fonction des doses neutroniques calculées aux organes sains. Newhauser *et al.* (2009) ont estimé un risque d'incidence de cancer radio-induit durant la vie du patient avec le modèle de la CIPR de 1,5% et 0,76%, respectivement en utilisant les techniques de mise en forme passive et active. Un traitement crano-spinal chez un homme adulte a été simulé. Le rapport de ~2 observé témoigne à nouveau

d'une plus faible production de neutrons externes avec la technique de mise en forme active. Athar et Paganetti (2011) ont calculé le risque d'incidence de cancer radio-induit durant la vie de deux patients âgés de 8 et 14 ans, traités pour une tumeur intracrânienne en utilisant la technique de double diffusion passive. Les risques calculés avec le modèle du comité du BEIR ont été respectivement de 3,45% et 0,79%. Enfin, une étude réalisée par Zacharatou Jarlskog et Paganetti (2008) a permis de mettre en évidence le risque d'incidence de cancer radio-induit pour différents organes après un traitement intracrânien réalisé avec la technique de double diffusion passive. Les risques obtenus avec le modèle du comité du BEIR pour la quasi-totalité des organes considérés ont été plus élevés chez l'enfant de 9 mois, variant de 0,2% à 0,8%, que chez l'adulte où ils étaient tous inférieurs à 0,05%. Les patients pédiatriques sont donc bien les plus exposés en protonthérapie.

## **I.4 MODELES ANALYTIQUES POUR ESTIMER LES DOSES DUES AUX NEUTRONS**

En dépit des progrès en termes de puissance de calcul qui réduisent la durée des simulations MC, elles restent inadaptées pour le calcul des doses secondaires neutroniques dans un centre de protonthérapie. De plus, les mesures *in vivo* sont impossibles pour évaluer la dose neutronique directement aux organes sains. Par conséquent, les modèles analytiques représentent une excellente alternative puisqu'ils sont faciles d'utilisation, rapides d'exécution et fiables. Leur développement est actuellement un axe de recherche d'intérêt en protonthérapie.

La description de deux modèles analytiques reportés dans la littérature est présentée ci-dessous. Le premier modèle a été développé par Anferov (2010) et le deuxième par une équipe de l'université du Texas affiliée au centre de traitement contre le cancer MD Anderson (Zheng *et al.* 2007, Zhang *et al.* 2010, Pérez-Andújar *et al.* 2013, Eley *et al.* 2015). Depuis son développement, le deuxième modèle analytique a été régulièrement amélioré jusqu'à tenter de l'intégrer dans un TPS.

### **I.4.1 Modèle analytique développé par Anferov (2010)**

#### **I.4.1.1 Description du modèle analytique et résultats**

Sullivan (Sullivan 1992) a remarqué par une approche empirique que le nombre de neutrons secondaires générés suite à l'interaction nucléaire d'un proton suivait une loi en puissance, en fonction de l'énergie du proton et également de l'angle par rapport à sa direction incidente. Autrement dit, la fluence neutronique en un point d'intérêt est directement reliée au nombre de protons perdus pour générer ces neutrons en un autre point distant.

Anferov (2010) a développé son modèle analytique à partir de ce constat. Cependant, des modifications par rapport à l'approche de Sullivan ont été apportées pour tenir compte notamment du type de matériau cible ou encore de la dépendance angulaire lors de l'émission des neutrons en

fonction de l'étape de la réaction de spallation qui les engendre (CIN, évaporation, désexcitation du noyau résiduel radioactif). Le modèle analytique pour estimer la fluence neutronique à partir du nombre de protons requis pour créer les neutrons secondaires est donné par l'équation (I.2). Il représente la production des neutrons lors de l'arrêt des protons dans le collimateur :

$$\Phi_n \left[ \frac{n}{m^2 \cdot p} \right] = \frac{A \cdot (1 - \exp(-3.6 \cdot E^{1.6}))}{R^2 \cdot (B \cdot \theta + 40 \cdot E^{-0.5})^2} \quad (I.2)$$

où A et B sont deux coefficients sans unité qui dépendent du type de matériau cible, E est l'énergie incidente des protons en GeV, R est la distance en m entre la cible et le point où la fluence des neutrons est estimée et  $\theta$  est l'angle en degré entre la direction de propagation du faisceau de protons et ce point.

À partir de cette formule, l'équation pour obtenir les équivalents de dose neutronique a été déduite :

$$DN_C[\text{mSv}] = (A_{UC} - A_0)[\text{cm}^2] \cdot F_p \left[ \frac{\text{Gp}}{\text{cm}^2} \right] \cdot W_{\text{SOBP}} \cdot \Phi_n \left[ \frac{n}{m^2 \cdot p} \right] \cdot 0.04 \left[ \frac{\text{mSv m}^2}{\text{Gn}} \right] \quad (I.3)$$

où  $A_{UC}$  et  $A_0$  représentent respectivement la surface du faisceau de protons non collimaté et l'ouverture du collimateur,  $F_p$  est la fluence des protons nécessaire pour délivrer une certaine dose thérapeutique,  $W_{\text{SOBP}}$  est la somme des facteurs de pondération des secteurs du modulateur utilisés,  $\Phi_n$  est la fluence neutronique calculée à l'aide de l'équation (I.2) et 0,04 est le facteur de conversion *fluence-to-dose* (CIPR 74 1996).

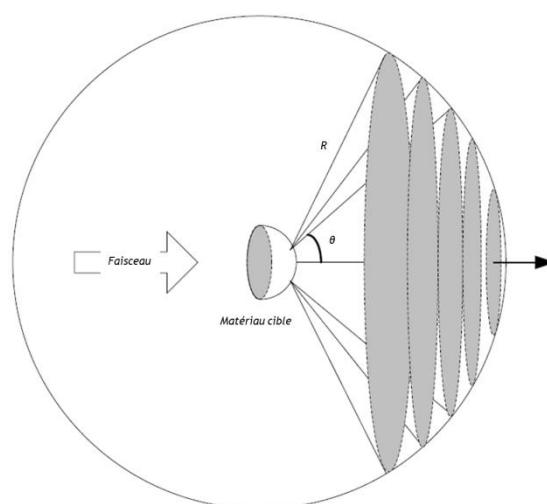
Le facteur de conversion de 0,04 a été déterminé en supposant qu'en protonthérapie, l'énergie moyenne des neutrons variait de 7 à 22,5 MeV pour des énergies de traitement allant de 80 à 250 MeV (Anferov 2010).

Anferov a ensuite validé le modèle analytique pour la fluence neutronique (cf. équation (I.2)) en utilisant une approche numérique. Pour ce faire, une géométrie simplifiée a été utilisée lors des simulations MC, c'est-à-dire non représentative d'une salle et d'une ligne de traitement (cf. figure I.13). Le faisceau de protons est envoyé dans une demi-sphère composé d'un matériau unique à chaque simulation (eau, plomb, cuivre, fer, etc.) et la fluence neutronique est calculée sur la sphère de rayon 1 m en fonction de l'angle  $\theta$ . Trois énergies pour les protons incidents ont été choisies : 100, 150 et 200 MeV tandis que le rayon de la demi-sphère du matériau cible a été choisi égal au parcours des protons pour chaque énergie.

Les coefficients A et B ont ainsi été déterminés pour chaque matériau cible en minimisant les écarts entre les fluences neutroniques prédites par le modèle analytique et calculées. De manière générale, les résultats ont montré des écarts inférieurs à 20%, excepté pour les matériaux fortement hydrogénés comme l'eau ou la Lucite et pour l'énergie de traitement de 200 MeV. Dans ce cas, le modèle analytique a surestimé la fluence neutronique de ~40% pour des faibles valeurs de  $\theta$  (de 0 à 60°).

Une fois les valeurs de A et B obtenues, Anferov a validé le modèle analytique dédié au calcul des équivalents de dose (cf. équation (I.3)) en utilisant des mesures réalisées par Hecksel *et al.* (2010). Les techniques de mise en forme du faisceau de double diffusion passive et active ont été étudiées, avec pour la technique active des méthodes distinctes pour parcourir le volume cible : rectangulaire, en spirale et *wobbling* circulaire.

Les résultats mesurés et prédits sont cohérents avec des écarts de 10% pour toutes les techniques de mise en forme, sauf celle utilisant le scan *wobbling* circulaire où les écarts atteignent ~50%.



**Figure I.13** Géométrie utilisée lors des simulations pour déterminer les valeurs de fluence neutronique (Anferov 2010).

#### I.4.1.2 Limites du modèle analytique

Quelques limites sont à souligner malgré des résultats analytiques cohérents avec les simulations MC et les mesures.

La première limite concerne le manque de réalisme de la géométrie modélisée lors des simulations MC pour déterminer les coefficients A et B. De ce fait, les neutrons ne subissent pas les mêmes conditions d'atténuation et de diffusion qu'entraîne la présence d'un patient. Les coefficients pourraient donc être différents dans une configuration de traitement réaliste. Par

ailleurs, la précision du modèle est dégradée pour des points proches du collimateur alors que les organes les plus exposés lors d'un traitement sont situés à quelques cm. La dernière limite réside dans le calcul des équivalents de dose qui n'est pas direct, à savoir qu'il faut d'abord estimer la fluence pour ensuite la convertir ; cela peut devenir rapidement fastidieux. Par conséquent, ces limites rendent ce modèle analytique inadapté pour une utilisation quotidienne dans un centre de protonthérapie.

## I.4.2 Modèles analytiques de Newhauser et ses collègues

### I.4.2.1 Description des modèles analytiques et résultats

Une description succincte du modèle analytique initialement développé par l'équipe du Pr Newhauser et de ses évolutions successives est faite avant de s'intéresser plus spécialement au modèle analytique de Pérez-Andújar et al. (2013) qui a finalement été implémenté dans un TPS.

La possibilité de développer un modèle analytique a été mise en exergue par Polf et Newhauser (2005). Ils ont remarqué à l'aide de simulations MC que les variations de doses dues aux neutrons pouvaient être mises en équation, notamment en fonction de la distance à l'isocentre et de la largeur de modulation. À partir de ces observations, Zheng *et al.* (2007) ont déterminé les fonctions mathématiques qui décrivent les variations des doses neutroniques en fonction de la distance au collimateur, de l'ouverture du collimateur et de la largeur de modulation ; l'objectif était de les regrouper en une seule équation pour former le modèle analytique. Pour ce faire, ils ont utilisé l'approche numérique pour simuler des traitements avec la technique de double diffusion passive, sans fantôme en bout de ligne. Les équivalents de dose ont été calculés dans l'air pour différentes distances entre le collimateur et le point de calcul et plusieurs angles par rapport à la direction de propagation du faisceau, tout en changeant une à une la largeur de modulation et l'ouverture du collimateur.

Les résultats ont permis de vérifier que les doses neutroniques variaient selon une loi en puissance avec la distance au collimateur, linéairement avec l'ouverture du collimateur et selon un polynôme d'ordre 3 avec la largeur de modulation. Le modèle analytique ainsi construit estimait les doses neutroniques avec des écarts par rapport aux simulations tous inférieurs à 28%. Ces écarts étaient satisfaisants pour les auteurs car ils sont du même ordre de grandeur que les incertitudes de mesures typiques sur les doses dues aux neutrons, allant de 20% à 40% (Zheng *et al.* 2007).

Ce modèle analytique a été modifié par la suite par Zhang *et al.* (2010) et Pérez-Andújar *et al.* (2013) pour tenir compte des effets qu'entraîne la présence d'un fantôme sur les neutrons secondaires. Ces deux versions du modèle analytique peuvent être présentées conjointement car la seconde présente seulement une légère modification par rapport à la première. Par conséquent, seul le modèle de Pérez-Andújar *et al.* est décrit ci-dessous.

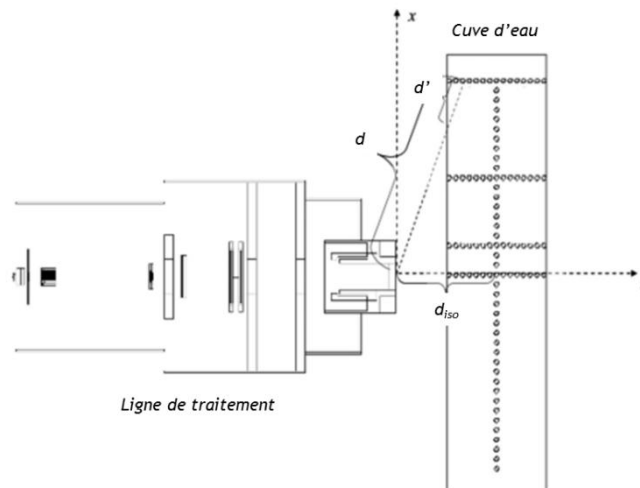
Son objectif était de prédire les doses dues aux neutrons déposées à différentes profondeurs et distances latérales par rapport à l'axe du faisceau dans une cuve d'eau, pour toutes les énergies utilisées en clinique allant de 100 à 250 MeV. De plus, il devait décrire séparément le comportement des neutrons relativistes (CIN), rapides (évaporation), épithermiques et thermiques (cf. paragraphe I.2.2.3).

Pour ce faire, le modèle analytique a été construit à partir de doses neutroniques obtenues pour une largeur de modulation nulle (pic de Bragg natif) et un collimateur fermé, de manière à ce qu'il estime des valeurs conservatives. Par conséquent, les termes représentatifs des variations de dose en fonction de la largeur de modulation et de l'ouverture du collimateur n'ont pas été considérés. Le modèle est divisé en quatre parties (une pour chaque type de neutrons), chacune reproduisant l'atténuation des neutrons dans l'eau, dans la direction de propagation du faisceau de protons et les directions latérales ; des fonctions exponentielles ont été utilisées. L'unique terme cohérent avec le modèle analytique de Zheng *et al.* (2007) est la loi en puissance qui décrit la variation des doses neutroniques avec la distance entre le collimateur et le point où est estimée la dose.

Le modèle analytique s'écrit finalement :

$$(H/D)_d = (H/D)_{iso} (d/d_{iso})^{-p} \left[ C_1 e^{-\alpha_1(d'-d'_{iso})} e^{-(x^2+y^2)d_{iso}^2/2\sigma_1^2 z^2} + C_2 e^{-\alpha_2(d'-d'_{iso})} e^{-(x^2+y^2)d_{iso}^2/2\sigma_2^2 z^2} + C_3 e^{-\alpha_3(d'-d'_{iso})} e^{-(x^2+y^2)d_{iso}^2/2\sigma_3^2 z^2} + C_4 e^{-\alpha_4(d'-d'_{iso})} e^{-(x^2+y^2)d_{iso}^2/2\sigma_4^2 z^2} \right] \quad (1.4)$$

Les distances  $d$ ,  $d'$  et  $d_{iso}$  ainsi que les axes  $Ox$  et  $Oz$  sont explicités sur la figure I.14 où est représentée la géométrie de la ligne utilisée au centre de traitement contre le cancer du MD Anderson.  $(H/D)_{iso}$  est la dose neutronique à l'isocentre et  $p$  est un paramètre de la loi en puissance décrivant la variation des doses avec  $d$ . Les termes  $C_i$ ,  $e^{-\alpha_i(d'-d_{iso})}$  et  $e^{-(x^2+y^2)d_{iso}^2/(2\sigma_i^2 z^2)}$  représentent respectivement la contribution de chaque type de neutron à la dose, l'atténuation des neutrons avec la profondeur et la propagation latérale des neutrons ; les indices  $i=1, 2, 3$  et  $4$  font respectivement référence aux neutrons provenant de la CIN, d'évaporation, épithermiques et thermiques.



**Figure I.14** Conditions expérimentales utilisées par Pérez-Andújar et al. (2013). Les sphères dans la cuve d'eau représentent les points considérés pour l'estimation des doses dues aux neutrons.

Pour valider le modèle analytique donné par l'équation (I.4), des simulations MC ont été effectuées avec la géométrie présentée sur la figure I.14 pour huit énergies de traitement : 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225 et 250 MeV, un collimateur fermé et une largeur de modulation nulle. Les différents paramètres tels que  $\alpha_i$ ,  $\sigma_i$ ,  $C_i$  et  $p$ , ont ainsi été déterminés en minimisant les écarts entre les doses prédites par le modèle analytique et calculées. Les écarts étaient inférieurs à  $\sim 10\%$  pour les huit énergies de traitement, soit huit jeux de paramètres pour le modèle analytique différents, et les cent positions considérées dans la cuve d'eau.

Ce modèle analytique a finalement été implémenté dans un TPS en le modifiant légèrement pour prendre en compte les irrégularités de surface et les hétérogénéités des tissus rencontrées dans un patient (Eley *et al.* 2015). Le TPS ainsi configuré calcule la distribution de dose thérapeutique due aux protons primaires et fournit également les courbes isodoses dues aux neutrons superposées à l'ensemble du patient. Une comparaison a été effectuée entre les valeurs de doses neutroniques obtenues avec ces courbes isodoses et les simulations MC, reçues par la thyroïde dans le cas du traitement d'un lymphome de Hodgkin situé dans le médiastin. Les résultats ont montré une surestimation du modèle analytique implémenté dans le TPS de  $\sim 40\%$ , avec  $120 \pm 3$  mSv pour le TPS et  $86 \pm 4$  mSv pour les simulations.

#### I.4.2.2 Limites du modèle analytique de Pérez-Andújar *et al.* (2013)

La première limite concerne les conditions de traitement choisies pour les simulations qui ne sont pas représentatives d'un traitement réaliste. La largeur de modulation et l'ouverture du collimateur sont effectivement ajustées à chaque traitement en fonction de la morphologie et de la taille de la tumeur. Par conséquent, en considérant l'envoi d'un pic de Bragg natif sur un collimateur fermé, la capacité du modèle analytique à estimer fidèlement les doses neutroniques dans des conditions de

traitement réalistes n'a pas été testée. Il est d'ailleurs probable que le modèle analytique n'aurait pas permis un bon accord avec les simulations MC dans ce cas. Les variations des doses neutroniques en fonction de ces deux paramètres ne sont pas prises en compte dans la définition du modèle analytique alors qu'elles ont été démontrées par Zheng *et al.* (2007). De plus, la variation des doses neutroniques en fonction de l'énergie de traitement n'est pas non plus considérée. Ceci force à réaliser l'entraînement du modèle analytique pour chaque énergie tout en sachant qu'elle peut prendre de très nombreuses valeurs. Néanmoins, cette limite a finalement été corrigée par Schneider *et al.* (2015) qui ont ajouté un terme supplémentaire au modèle analytique de Perez-Andújar *et al.* pour tenir compte de l'influence de l'énergie de traitement. Toutes ces limites signifient que le modèle analytique serait inadapté pour une utilisation en routine clinique. Il ne permettrait pas de reproduire fidèlement les variations des doses neutroniques en fonction des principaux paramètres d'irradiation (énergie de traitement, largeur de modulation et ouverture du collimateur).

## 1.5 PRESENTATION DU TRAVAIL DE THESE

### 1.5.1 Collaboration IRSN - CPO sur les doses dues aux neutrons secondaires en protonthérapie

Les valeurs de doses dues aux neutrons reçues par les tissus sains dépendent fortement du design de la ligne de traitement et du centre de protonthérapie. Par conséquent, malgré les nombreuses études réalisées dans la littérature à ce sujet, les valeurs de doses n'ont pas été évaluées spécifiquement pour les lignes de traitement en activité au CPO.

Dans ce contexte, une collaboration entre l'IRSN et le CPO a été mise en place il y a une dizaine d'années pour travailler sur la thématique des doses secondaires neutroniques aux tissus sains en protonthérapie. L'objectif était de développer un outil de simulation MC fiable et adapté pour estimer ces doses. Deux thèses ont ainsi été réalisées, entre 2006 et 2009 par Martinetti (2009) pour les traitements ophtalmologiques effectués dans la salle Y2 et entre 2009 et 2012 par Sayah (2012) pour les traitements intracrâniens effectués dans la salle de la gantry. La démarche entreprise lors de ces thèses est similaire, à savoir :

- i. modéliser fidèlement avec un code de calcul MC la salle et la ligne de traitement en se basant sur les données du constructeur ;
- ii. considérer une approche comparative simulation-mesure pour s'assurer de la capacité du modèle à reproduire à la fois le faisceau de protons (distribution de dose en profondeur et profils de dose latéraux dans une cuve d'eau) et les neutrons secondaires générés (spectrométrie en un point particulier de la salle de traitement, équivalents de dose ambiants à proximité de la ligne et doses absorbées dans un fantôme anthropomorphe) ;



- iii. calculer les doses neutroniques aux organes sains de fantômes en reproduisant de manière réaliste les conditions de traitement utilisées au CPO (taille et morphologie de la tumeur, paramètres d'irradiation, incidences de traitement).

## I.5.2 Objectifs de la thèse

Ce travail de thèse s'inscrit dans la continuité de la collaboration avec le CPO et du travail de thèse effectué par Sayah (2012) sur les traitements intracrâniens. L'objectif principal de la thèse est de fournir un modèle analytique qui soit rapide, fiable et utilisable en clinique afin d'estimer pour chaque patient les doses neutroniques reçues. Pour ce faire, le travail de thèse s'articule autour de trois parties qui décrivent la démarche entreprise pour arriver au développement du modèle analytique. Les méthodes et outils utilisés pour la modélisation, les mesures expérimentales et les simulations MC seront également présentés.

La première partie (cf. chapitre II) concerne l'extension de la modélisation réalisée précédemment dans le laboratoire pour la ligne de la gantry car une seule configuration de traitement correspondant à une énergie en entrée de ligne de 178 MeV avait été étudiée. Les éléments responsables de la mise en forme du faisceau avec la technique de double diffusion passive (diffuseurs et modulateur) étant modifiés en fonction de l'énergie en entrée de ligne, des configurations de traitements supplémentaires adaptées à des énergies de 162 MeV, 192 MeV et 220 MeV ont dû être déterminées et modélisées. L'approche comparative simulation-mesure a été conservée pour garantir la fiabilité de ces trois configurations de traitement. La distribution de dose délivrée par le faisceau de protons dans une cuve d'eau et la reproduction du champ neutronique (fluence, énergie et dose) ont ainsi été comparées.

La deuxième partie (cf. chapitre III) porte sur l'étude de la variation des doses dues aux neutrons en fonction de six paramètres d'irradiation que sont l'énergie de traitement, la largeur de modulation, l'ouverture du collimateur, l'épaisseur du collimateur et du compensateur et la taille de l'air gap. Pour ce faire, une approche purement numérique a été entreprise. Les doses neutroniques ont ainsi été calculées aux organes sains d'un fantôme voxelisé représentant une fille âgée de dix ans (développé par l'université de Floride (UF) en collaboration avec le *US National Cancer Institute* (NCI)) traitée pour un craniopharyngiome. Chaque paramètre a été individuellement testé en respectant les plages de valeurs respectives qui sont utilisées lors des traitements intracrâniens au CPO afin de reproduire des conditions réalistes.

La troisième partie (cf. chapitre IV) est consacrée au développement du modèle analytique, basé sur les résultats de l'étude paramétrique menée dans la deuxième partie. Les fonctions mathématiques qui décrivent les variations des doses neutroniques en fonction de chaque paramètre d'irradiation ont été déterminées et regroupées en une seule équation. La distance entre le collimateur et les organes sains ainsi que le nombre d'UM délivré à la tumeur ont également été pris en compte. De cette manière, les paramètres d'entrée du modèle analytique sont tous

facilement accessibles en routine clinique. Des doses dues aux neutrons ont ensuite été calculées aux organes sains de deux fantômes représentant respectivement une fille d'un an et un homme adulte (toujours développé par l'UF et le NCI), en utilisant des valeurs aléatoires pour les paramètres d'irradiation. Les écarts entre les doses estimées avec le modèle analytique et calculées ont finalement été quantifiés.



Chapitre II **MODELISATION ET  
VALIDATION EXPERIMENTALE  
DE TROIS CONFIGURATIONS DE  
TRAITEMENT REALISTES  
UTILISEES AU CPO**

## II.1 INTRODUCTION

La technique de double diffusion passive requiert la présence sur la voie du faisceau de protons d'un premier diffuseur, d'un modulateur et d'un second diffuseur pour le mettre en forme. Dans la ligne de la gantry au CPO, il existe six plaques composant le premier diffuseur qui peuvent être insérées ou non, sept modulateurs et trois seconds diffuseurs. Chacun de ces éléments diffère par l'épaisseur et parfois le matériau, ce qui modifie l'épaisseur totale de matériau traversée par les protons avant d'atteindre le patient. En effet, la combinaison des trois éléments dépend de l'énergie de traitement en entrée de ligne utilisée, le but étant d'assurer une perte d'énergie et une diffusion des protons adaptées pour garantir les paramètres de traitement requis (parcours des protons dans le patient et largeur de modulation). À noter que le changement de ces éléments est automatisé et ne nécessite pas l'intervention du personnel médical.

Lors du précédent travail de thèse, des paramètres de traitement typiques du traitement d'un craniopharyngiome ont été déterminés suite à la revue de plusieurs dossiers de patients traités au CPO (Sayah 2012). Ces paramètres typiques ont ensuite été entrés dans un algorithme développé par le constructeur IBA qui a fourni la configuration de traitement correspondante, à savoir une énergie en entrée de ligne de 178 MeV et la combinaison spécifique des éléments. Au final, le travail de modélisation de la ligne (source de protons et éléments) a été focalisé sur cette configuration moyenne qui a ensuite été utilisée pour l'ensemble des simulations.

Ce chapitre est dans un premier temps consacré à l'extension de la modélisation de la ligne de la gantry. Pour ce faire, trois configurations de traitement supplémentaires ont été considérées, correspondant à des énergies en entrée de ligne de 162, 192 et 220 MeV avec chacune sa propre combinaison d'éléments. L'algorithme d'IBA a de nouveau été utilisé mais cette fois, les énergies en entrée de ligne étaient connues et ce sont les paramètres de traitement qui ont été déduits ainsi que leurs combinaisons d'éléments. La modélisation des trois configurations a porté, d'une part, sur les sources de protons en utilisant un modèle unique de source contrairement à l'étude précédente et, d'autre part, sur les éléments de la ligne qui diffèrent de ceux présents dans la configuration de 178 MeV.

Dans un deuxième temps, une approche comparative simulation-mesure a permis de vérifier la capacité des configurations modélisées à reproduire les distributions de doses des protons primaires ainsi que le champ neutronique secondaire.

Le présent chapitre s'articule en deux parties. La première partie est consacrée à la description de la géométrie modélisée lors de la précédente thèse. Ensuite, la méthodologie et les outils utilisés pour déterminer et modéliser les configurations de traitement supplémentaires sont décrits et les dispositifs expérimentaux considérés pour l'approche comparative avec les simulations sont détaillés. La deuxième partie présente les résultats de la validation expérimentale sur les

distributions de dose en profondeur en configuration SOBPs et les profils de dose latéraux modulés des protons primaires dans une cuve d'eau. Par ailleurs, les distributions de dose obtenues avec le TPS utilisé au CPO sont également comparées à celles mesurées. Enfin, les comparaisons pour les neutrons secondaires ont porté sur le spectre de fluence en énergie en un point particulier de la salle de traitement et sur les équivalents de dose dans un fantôme constitué d'eau solide et de Plexiglas.

## **II.2 MODELISATION DE LA LIGNE ET DE LA SALLE DE TRAITEMENT DU CPO**

### **II.2.1 Le code de calcul MCNPX**

Le code de calcul Monte Carlo N-Particle eXtended (MCNPX) développé par le Los Alamos National Laboratory (LANL) aux Etats-Unis est basé sur la méthode MC (Pelowitz 2008). Il permet de modéliser les interactions de particules et rayonnements avec des matériaux de composition quelconque grâce à des bibliothèques de sections efficaces et des modèles nucléaires qui décrivent avec réalisme la physique de ces interactions. Trente-quatre types de particules peuvent être simulés dont les protons, les neutrons ou des particules plus spécifiques. Dans ce travail, la version 2.6c de MCNPX a été utilisée.

Ce code a montré sa fiabilité en protothérapie où des écarts de l'ordre du mm ont été observés entre les distributions de dose des protons primaires calculées et mesurées (Hérault *et al.* 2005, Newhauser *et al.* 2005, Polf *et al.* 2007, Martinetti 2009, Koch *et al.* 2008, Sayah 2012, Faddegon *et al.* 2015). Il a également été utilisé dans de nombreuses études à des fins de radioprotection du patient pour calculer les doses déposées aux organes sains par les neutrons secondaires (Fontenot *et al.* 2008, Newhauser *et al.* 2009, Taddei *et al.* 2009).

Les paramètres qui régissent les interactions et le transport des particules dans MCNPX décrits ci-dessous ont été utilisés pour toutes les simulations effectuées durant ce travail de thèse.

Les bibliothèques de sections efficaces LA150H et LA150N développées par le LANL ont été utilisées respectivement pour les interactions nucléaires des protons et des neutrons avec 40 isotopes choisis pour leur implication dans les réactions de spallation ou leur présence dans les tissus humains (Chadwick 1998, Chadwick *et al.* 1999, Chadwick *et al.* 2001). Ces bibliothèques ont été évaluées pour des énergies incidentes de protons et de neutrons respectives allant de 1 à 250 MeV et de 20 à 150 MeV. Dans les cas où ces sections efficaces ne sont pas disponibles, la carte MIX&MATCH a été activée pour faire appel aux modèles nucléaires Bertini/Dresner (Bertini 1963, Dresner 1962). Ces modèles décrivent les principales étapes de la réaction de spallation, la cascade intranucléaire pour le modèle Bertini et l'évaporation pour le modèle Dresner. Pour les photons, la bibliothèque MCPLIB04 a été utilisée (White 2002). Lors des simulations numériques, seuls les

protons, neutrons et photons ont été suivis, conformément à la littérature (Hérault *et al.* 2005). Le temps de calcul est ainsi réduit par rapport à une simulation où les particules chargées légères ( $A < 5$ ) sont également suivies. Néanmoins, ces simulations ont tout de même été réalisées et sont présentées dans le chapitre III.

Pour représenter fidèlement le transport des protons dans un milieu, deux phénomènes physiques doivent être décrits, la DCM qui est responsable de l'élargissement du faisceau en profondeur et le phénomène de *straggling en énergie*. Le premier phénomène est décrit par la théorie de Rossi et Greisen (1941) et le second par la théorie de Vavilov (1957). Le *straggling en énergie* est le nom donné au phénomène qui conduit des protons incidents ayant une énergie identique à avoir un parcours final dans un milieu légèrement différent (CIUR 59 1998). Ceci s'explique par la nature stochastique des collisions avec les électrons qui entraîne des fluctuations dans l'énergie qui leur est transférée, les protons subissant par conséquent une perte d'énergie légèrement variable.

## II.2.2 Description de la modélisation

La modélisation MCNPX effectuée dans le précédent travail de thèse a été consacrée à la ligne de la gantry installée au CPO (Sayah 2012).

La configuration de traitement de 178 MeV a été modélisée avec ses éléments, cette énergie en entrée de ligne correspondant à un parcours des protons dans le patient de 10,5 cm. Par ailleurs, le craniopharyngiome traité lors des simulations est symbolisé par une sphère de 5,5 cm de diamètre située au centre du cerveau. La largeur de modulation et l'ouverture du collimateur ont donc été adaptées en conséquence en étant fixées respectivement à 5,6 et 5,5 cm.

Suite à la modélisation, une validation expérimentale a été réalisée pour garantir la fiabilité des doses calculées, d'une part, dues aux protons primaires et, d'autre part, aux neutrons secondaires.

La géométrie existante, à savoir la source de protons, la ligne et la salle de traitement, est décrite ci-dessous car elle a été utilisée dans le présent travail de thèse.

### II.2.2.1 Modélisation de la source de protons

La modélisation de la source est une étape critique car elle conditionne fortement la fiabilité des simulations MC, il est donc indispensable d'obtenir du constructeur les informations concernant ses distributions énergétique et spatiale.

L'énergie moyenne  $E$  précisément utilisée pour la modélisation était de 178,16 MeV (cf. paragraphe II.2.2.2). Les données d'IBA ont ensuite permis de déterminer la distribution en énergie de la source qui suit une loi normale avec un écart type relatif ( $\sigma/E$ ) de 0,6%. Les limites haute et basse de cette distribution en énergie ont cependant été manuellement ajustées pour faire correspondre la simulation d'un pic de Bragg natif dans une cuve d'eau aux valeurs mesurées ; les limites haute et basse finalement retenues étaient respectivement de 179,43 et 176,10 MeV. La largeur à mi-hauteur (FWHM) a été calculée en utilisant la valeur de ( $\sigma/E$ ) à l'aide de la relation suivante :

$$\text{FWHM [MeV]} = 2 \times \sqrt{2 \times \ln(2)} \times (\sigma/E) \times E \quad (\text{II.1})$$

Néanmoins, dans MCNPX, un paramètre appelé « a » légèrement différent de la FWHM est requis pour caractériser la distribution énergétique. Il est défini comme suit :

$$a \text{ [MeV]} = 2 \times \sqrt{2} \times (\sigma/E) \times E \quad (\text{II.2})$$

En ce qui concerne les autres caractéristiques de la source non fournies par IBA, elles ont été déterminées expérimentalement sur la ligne de la gantry au CPO. En effet, la distribution spatiale de la source et les FWHM dans les deux directions orthogonales X et Y à l'axe du faisceau ont été mesurées par la première chambre d'ionisation présente dans la ligne qui vérifie la position du faisceau dans le plan transverse. Une distribution normale a ainsi été obtenue tandis que les valeurs des deux FWHM ont été évaluées à 1,21 cm dans la direction horizontale X et à 0,98 cm dans la direction verticale Y. Enfin, les mesures des profils latéraux du faisceau à trois positions différentes en amont et en aval de l'isocentre, en enlevant au préalable tous les éléments de la ligne, ont été réalisées pour obtenir la distribution angulaire de la source. Les résultats ont conduit à représenter la distribution angulaire par une distribution isotrope restreinte à un cône ayant une divergence de 6 mrad.

La carte SDEF de MCNPX requiert l'ensemble de ces paramètres pour modéliser la source. Leurs valeurs sont récapitulées dans le tableau II.1 pour plus de clarté.



**Tableau II.1** Paramètres utilisés avec la carte SDEF de MCNPX pour définir la source de la configuration de traitement de 178 MeV (Sayah 2012).

		Sayah 2012
E [MeV]		178,16
a [MeV]		2,52
( $\sigma/E$ ) [%]		0,6
Limites [MeV]	Basse	176,1
	Haute	179,43
FWHM [cm]	Direction X	1,21
	Direction Y	0,98
Divergence du cône [mrad]		6

### II.2.2.2 Modélisation de la ligne de traitement

L'algorithme développé par IBA, appelé ConvAlgo, requiert en entrée le parcours des protons dans le patient et la largeur de modulation. Il fournit en sortie un numéro d'option du type « DSX\_Y » ; il en existe vingt-quatre qui correspondent chacun à une énergie de traitement en entrée de ligne et à une combinaison particulière de premier diffuseur, modulateur et second diffuseur. L'option « DS4\_2 » a été obtenue à partir du parcours dans le patient de 10,5 cm et de la largeur de modulation de 5,6 cm et c'est donc à cette étape que l'énergie en entrée de ligne de 178,16 MeV a été déterminée ainsi que la combinaison d'éléments associée.

La ligne a donc été modélisée pour la configuration de traitement de 178 MeV. D'autres éléments tels que les deux chambres d'ionisation, les mâchoires ou *jaws*, le snout, le collimateur et le compensateur, ont également été reproduits et placés dans la ligne à partir des plans fournis par IBA. Le rôle et la description détaillée de tous les éléments sont indiqués ci-après, selon leur ordre d'apparition dans la ligne le long du parcours des protons :

- la première chambre d'ionisation (CI1) vérifie la qualité du faisceau et sa position dans le plan transverse. Elle est constituée de plusieurs plaques de différents matériaux mis à la suite les unes des autres (aluminium, carbone, polyéthylène, titane et mylar aluminisé de masse volumique  $mv$  respectives 2,7, 1,7, 0,94, 4,54 et 1,4 g cm<sup>-3</sup>) ;
- le **premier diffuseur**, situé directement après la CI1, transforme la distribution de dose initialement piquée en une distribution Gaussienne dans les deux directions orthogonales X et Y à l'axe du faisceau. Il se compose de six plaques modulables en tantale ( $mv = 16,65$  g cm<sup>-3</sup>) et de trois plaques en lexan ( $mv = 1,14$  g cm<sup>-3</sup>), également positionnées les unes à la suite des autres. À noter que les plaques en lexan qui jouent le rôle d'absorbeur n'ont pas été modélisées car elles ne sont pas utilisées pour les traitements.

Dans le cas de la configuration de traitement de 178 MeV, seules cinq plaques en tantale sont nécessaires pour une épaisseur totale de 2,6 mm ;

- le **modulateur** forme le SOBП correspondant à la largeur de modulation. Une roue principale porte trois roues de plus petite taille, chacune composée de trois pistes ; chaque piste constitue un modulateur à part entière. Sur les neuf pistes disponibles, seules sept sont utilisées pour les traitements avec la gantry.

Les secteurs du modulateur utilisé pour la configuration de traitement de 178 MeV sont composés de lexan et de plomb ( $mv = 11,35 \text{ g cm}^{-3}$ ), avec des épaisseurs respectives allant de 2,49 à 140,04 mm et de 0,12 à 3,17 mm. La méthode utilisée pour reproduire le mouvement de rotation de la roue qui porte le modulateur avec MCNPX est expliquée dans le paragraphe suivant ;

- le **second diffuseur** met en forme le faisceau de protons latéralement afin d'obtenir des profils de dose plats. Comme les modulateurs, les trois seconds diffuseurs sont disposés sur une roue pour les intervertir facilement entre deux traitements.

Le second diffuseur intégré dans la configuration de traitement de 178 MeV possède des épaisseurs de lexan allant de 37,5 à 54,04 mm et de plomb allant de 0,01 à 3,46 mm. La roue qui supporte les trois modulateurs n'a pas été modélisée ;

- Les jaws pré-collimatent le faisceau de protons dans les deux directions orthogonales X et Y à l'axe du faisceau. Les jaws X sont composées de nickel ( $mv = 8,9 \text{ g cm}^{-3}$ ) tandis que les jaws Y sont faites de laiton ( $mv = 8,96 \text{ g cm}^{-3}$ ).

L'ouverture utilisée pour la configuration de traitement de 178 MeV est de 15,6 cm et de 15,7 cm, respectivement selon les directions X et Y ;

- La deuxième chambre d'ionisation (CI2) contrôle l'uniformité de la dose latérale. Elle est formée de plaques en aluminium sur lesquelles sont disposées de fines feuilles de carbone, polyéthylène, etc., qui ont toutes été modélisées ;
- Le snout, situé en bout de ligne, porte le collimateur et le compensateur. Sa particularité est qu'il peut être rétracté dans la ligne, de 10 à 50 cm de l'isocentre (respectivement sorti et rentré au maximum). Le mouvement du snout permet d'adapter la distance entre le collimateur et l'isocentre (dci) requise pour le traitement. Trois snouts de tailles différentes existent au CPO (100, 180 et 250), sélectionnés selon l'ouverture du collimateur utilisée. Seul le *snout 100* a été utilisé, permettant d'utiliser une ouverture de collimateur maximale de 10 cm de diamètre, car 90% des traitements pédiatriques sont réalisés avec ce snout. Le snout est constitué de parties en laiton, acier ( $mv = 7,9 \text{ g cm}^{-3}$ ), nickel et aluminium, toutes modélisées.

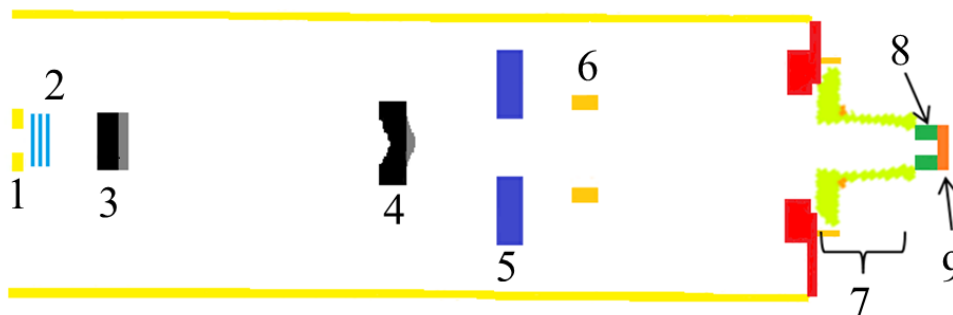
Pour la configuration de traitement de 178 MeV et la taille de tumeur choisie, le snout a été placé à 19,5 cm de l'isocentre afin d'obtenir une dci de 13 cm ;

- Le collimateur composé de laiton adapte la largeur du faisceau à la section particulière de la tumeur alors que le compensateur en plexiglas ( $mv = 1,18 \text{ g cm}^{-3}$ ) adapte le parcours du

faisceau à la surface distale de la tumeur. Ils sont ainsi usinés et personnalisés pour chaque traitement en fonction de la morphologie de la tumeur à traiter.

Pour les simulations, ils ont été modélisés simplement. Le collimateur, légèrement divergent, est représenté par un cylindre ayant une ouverture conique de 5,5 cm de diamètre du côté du patient tandis que le compensateur est représenté par un cylindre plein de 2,9 cm épaisseur.

L'enveloppe de la ligne est, quant à elle, constituée de plaques en acier de 1,5 cm d'épaisseur et s'étend de la première chambre d'ionisation jusqu'à la base du snout pour une longueur totale de 273,1 cm lorsque le snout est sorti au maximum. La figure II.1 montre une vue en deux dimensions de la ligne de traitement modélisée avec MCNPX.



**Figure II.1** Vue en deux dimensions de la ligne de la gantry du CPO modélisée avec MCNPX, dans le plan de l'isocentre. Les éléments représentés sont : la première chambre d'ionisation (1), le premier diffuseur (2), le modulateur (3), le second diffuseur (4), les jaws (5), la deuxième chambre d'ionisation (6), le snout(7), le collimateur (8) et le compensateur (9).

### II.2.2.3 Simulation de la rotation du modulateur avec MCNPX

MCNPX ne permet pas d'effectuer de simulations évolutives dans le temps afin de reproduire la rotation de la roue qui porte les modulateurs. Par conséquent, la méthode utilisée consiste à modéliser un seul secteur du modulateur par simulation et ensuite à réaliser la somme pondérée des résultats de toutes les simulations en appliquant des facteurs de pondération. Bien que cette méthode soit fiable, elle présente néanmoins un inconvénient en termes de temps de calcul car une largeur de modulation qui nécessite en clinique l'utilisation de  $x$  secteurs du modulateur correspond au lancement de  $x$  simulations.

Le nombre de secteurs du modulateur à irradier pour assurer la largeur de modulation de 5,6 cm avec la configuration de traitement de 178 MeV a été déterminé expérimentalement. Pour ce faire, un film radiochromique a été placé directement sur le modulateur, révélant que dix secteurs étaient requis correspondant à autant de simulations à lancer.

Les secteurs sont modélisés par deux cylindres superposés de 10 cm de diamètre avec pour chacun les épaisseurs réalistes de lexan et de plomb. En revanche, cette méthode de modélisation ne reproduit pas l'ouverture angulaire différente de chaque secteur, ni la fonction BCM. Lors d'un traitement, l'ouverture angulaire permet de ne pas irradier tous les secteurs du modulateur durant un temps identique et la fonction BCM se traduit par une variation de l'intensité du faisceau de protons selon le secteur irradié. Le SOBPs simulé ne présente donc pas de plateau de dose mais une élévation de la dose aux profondeurs proximales comparativement aux profondeurs distales. Dans le but d'aplatir le SOBPs simulé, des facteurs de pondération sont calculés pour chaque secteur en fonction de leur ouverture angulaire et de la fonction BCM utilisée. Les calculs des facteurs ont été faits à partir des mesures réalisées sur le modulateur et des données fournies par IBA pour la fonction BCM. À titre d'exemple, les facteurs de pondération pour les premier, cinquième et dixième secteurs sont respectivement de 0,382, 0,076 et 0,005.

Finalement, la dose totale  $D$  en un point particulier de la géométrie (organe sain, emplacement dans la cuve d'eau, etc.) s'obtient simplement en faisant la somme pondérée des doses obtenues pour chaque simulation en ce point particulier :

$$D = \sum_{i=1}^N p_i \times D_i \quad (II.3)$$

où  $p_i$  représente le facteur de pondération correspondant au secteur  $i$ ,  $D_i$  la dose obtenue pour le secteur  $i$  et  $N$  le nombre total de secteurs requis pour assurer la largeur de modulation désirée.

L'erreur absolue totale associée  $\Delta D$  qui dépend à la fois de  $p_i$ , de  $D_i$  et de l'erreur statistique relative  $r_i$  sur chaque valeur  $D_i$  est alors donnée par la relation suivante :

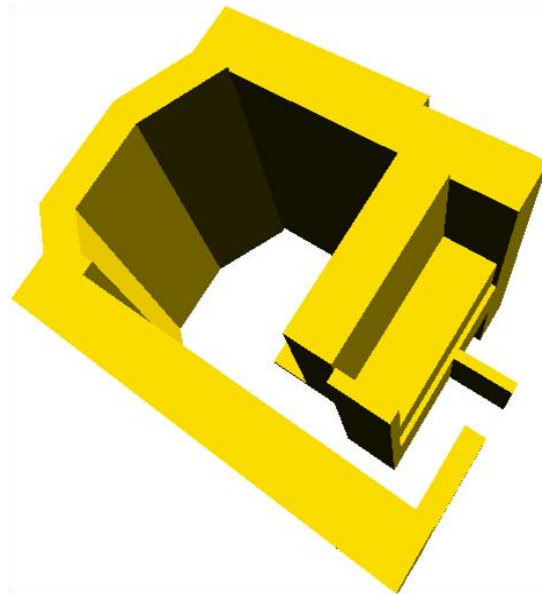
$$\Delta D^2 = \sum_{i=1}^N \left( \frac{\partial D}{\partial D_i} \right)^2 \times \Delta D_i^2 = \sum_{i=1}^N p_i^2 \times (D_i r_i)^2 \quad (II.4)$$

$$\text{d'où } \Delta D = \sqrt{\sum_{i=1}^N p_i^2 \times (D_i r_i)^2}$$

#### II.2.2.4 Modélisation de la salle de traitement

La salle de traitement a été modélisée avec son sol, son plafond et ses murs en béton *normal* ( $mv = 2,4 \text{ g cm}^{-3}$ ) et *lourd* ( $mv = 3,3 \text{ g cm}^{-3}$ ). Par ailleurs, des éléments internes ont également été reproduits dont le paravent constituée d'une vitre plombée ( $mv = 2,5 \text{ g cm}^{-3}$ ) qui a pour but de protéger le personnel médical des rayons X utilisés lors du positionnement du patient et le mur en plâtre (gyproc) ( $mv = 2,3 \text{ g cm}^{-3}$ ) qui sépare la salle de traitement et l'armature métallique de la gantry. En effet, les neutrons peuvent interagir avec ces éléments et ensuite rétro-diffuser en direction du patient, augmentant la dose neutronique reçue. Enfin, le *beam stop* en polyéthylène et le contrepois de la gantry en acier ont été modélisés. Le premier dispositif permet d'arrêter le faisceau et le deuxième permet le basculement de l'armature métallique. D'ailleurs, ils sont tous les deux accrochés à cette armature de façon à toujours être situés en face du faisceau lors des rotations de la ligne ; néanmoins, l'armature elle-même n'a pas été modélisée du fait de sa complexité.

Les données fournies par le constructeur IBA ont permis de respecter les dimensions et les compositions des matériaux. Cette étape est tout de même sujette à d'importantes incertitudes car ces données théoriques ne sont pas certaines et ne sont pas vérifiables. La largeur et la longueur de la salle sont respectivement de ~16 et ~20 m, pour une hauteur totale de 5,8 m dans la salle de traitement et de 14,7 m où l'armature de la gantry est installée. La figure II.2 présente une vue en 3D de la salle de traitement modélisée.



**Figure II.2** Vue en trois dimensions de la salle de traitement modélisée avec MCNPX. Le sol et le plafond ne sont pas représentés sur cette figure.

## II.3 EXTENSION DE LA MODELISATION

L'objectif de ce présent travail de thèse est d'étendre la modélisation décrite ci-dessus. Trois configurations de traitement supplémentaires (énergies en entrée de ligne et combinaisons d'éléments spécifiques) ont ainsi été modélisées afin de quantifier l'influence de l'énergie sur les doses secondaires neutroniques reçues par les organes sains des patients (cf. chapitre III). La démarche adoptée est de nouveau détaillée car elle diffère sur un certain nombre de points avec le précédent travail de thèse.

Dans un premier temps, il a fallu déterminer les trois configurations de traitement à l'aide de l'algorithme ConvAlgo. Le nombre de secteurs du modulateur à simuler pour chaque configuration de traitement et les facteurs de pondération associés ont ensuite été calculés en utilisant une routine développée par le CPO. Dans un second temps, les trois configurations de traitement ont été modélisées en considérant un modèle unique de source et en intégrant les bons diffuseurs et modulateurs dans la ligne.

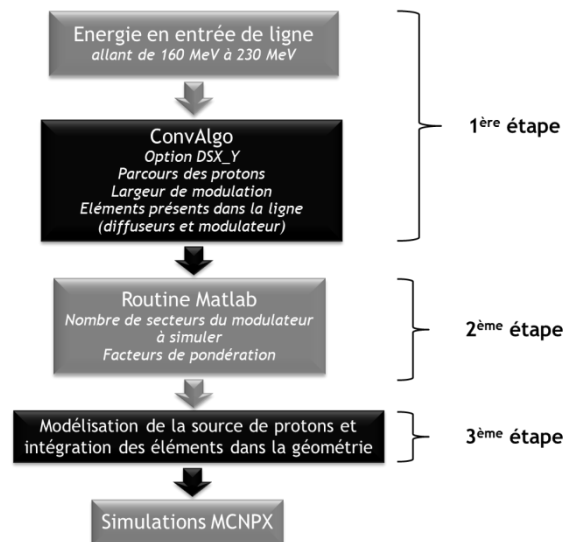
### II.3.1 Détermination des configurations de traitement

Les énergies en entrée de ligne des configurations de traitement supplémentaires ont été choisies pour couvrir l'ensemble de la gamme d'énergie disponible avec la ligne de la gantry au CPO allant de 160 à 230 MeV. La démarche entreprise, de la sélection des énergies en entrée de ligne jusqu'à la modélisation des configurations de traitement, se divise en trois étapes qui sont détaillées par la suite et reprise par un schéma de principe présenté sur la figure II.3 :

- la première étape a consisté à utiliser ConvAlgo pour tester différents parcours de protons dans le patient jusqu'à obtenir en sortie des énergies en entrée de ligne situées aux alentours de 160, 190 et 220 MeV. Les parcours dans le patient finalement nécessaires sont de 8, 16,92 et 22,11 cm correspondant respectivement à des énergies en entrée de ligne de 161,96, 192 et 219,69 MeV. Par ailleurs, ConvAlgo a également fourni les numéros d'option et les combinaisons de premier diffuseur, modulateur et second diffuseur pour les trois configurations. Par rapport à la configuration de 178 MeV, un nombre différent de plaques pour le premier diffuseur ainsi que deux modulateurs et un second diffuseur supplémentaires sont nécessaires ; le tableau II.2 regroupe ces informations. Il doit être précisé que le numéro attribué aux différents éléments fait référence à la nomenclature utilisée par IBA. La largeur de modulation a été fixée à 7,41 cm pour, d'une part, être en accord avec le plus faible parcours dans le patient de 8 cm et, d'autre part, utiliser un grand nombre de secteurs lors de la comparaison des distributions de dose des protons primaires simulées et calculées. À noter qu'une ouverture de collimateur de 5,5 cm a été sélectionnée tandis qu'aucun compensateur n'a été placé en bout de ligne ;

- la deuxième étape a permis de déterminer le nombre de secteurs du modulateur à simuler et les facteurs de pondération associés. Contrairement à l'approche expérimentale utilisée lors du travail précédent (cf. paragraphe II.2.2.3), une routine Matlab® (Mathworks, Natick, MA) développée par le CPO a été utilisée. Elle requiert en entrée le numéro de l'option fournie par ConvAlgo et la largeur de modulation souhaitée. Pour les configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV, quinze, douze et huit secteurs du modulateur doivent finalement être simulés pour assurer la largeur de modulation de 7,41 cm. Dans le même temps, les facteurs de pondération de chaque secteur ont été fournis par la routine ;
- la troisième étape a concerné la modélisation des configurations de traitement en modélisant les sources de protons et en intégrant dans la géométrie les éléments appropriés.

La modélisation des sources et des éléments est décrite respectivement dans les paragraphes II.3.2 et II.3.3.



**Figure II.3** Schéma de principe qui résume la démarche utilisée pour déterminer les configurations de traitement (1<sup>ère</sup> étape), obtenir les informations nécessaires au lancement des simulations (2<sup>ème</sup> étape) et les modéliser (3<sup>ème</sup> étape).

**Tableau II.2** Informations sur les trois configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Les informations pour la configuration de traitement de 178 MeV (Sayah 2012) sont également présentées à titre de comparaison.

	Configuration de traitement			
	162 MeV	178 MeV (Sayah 2012)	192 MeV	220 MeV
Option*	DS3_1	DS4_2	DS6_2	DS7_2
Energie de traitement en entrée de ligne [MeV]	161,96	178,16	192	219,69
Parcours des protons dans le patient [cm]	8	10,5	16,92	22,11
Largeur de modulation [cm]	7,41	5,6	7,41	7,41
Nombre de secteurs du modulateur requis	15	10	12	8
Premier diffuseur*	9 6 4	9 6 5 4 2	9 2	6 4 3 2
Modulateur*	4	5	5	6
Second diffuseur*	8	8	2	2
Ouverture du collimateur [cm]	5,5	5,5	5,5	5,5

\*les numéros correspondent à la nomenclature utilisée par IBA

### II.3.2 Modélisation des sources de protons

La carte SDEF de MCNPX a été utilisée pour modéliser les sources de protons. La différence avec le travail précédent est qu'un modèle de source unique développé par le CPO a été utilisé, présentant l'avantage d'être valable pour toutes les énergies en entrée de ligne disponibles avec la gantry (Constant *et al.* 2014).

Avec ce modèle, la valeur de l'écart type relatif ( $\sigma/E$ ) est fixée à 0,48% ; elle a été validée en réalisant une étude de faisceologie sur le cyclotron du CPO. Les limites haute et basse de la distribution normale en énergie ont été obtenues à  $\pm 2\sigma$  de la valeur de E (cf. équation (II.5)) et le paramètre « a » requis par MCNPX a été calculé à l'aide de l'équation (II.2).

$$\text{Limites } \pm \text{ [MeV]} = E \pm (2 \times (\sigma/E) \times E) \quad (\text{II.5})$$

où « + » correspondant à la limite haute et « - » à la limite basse.

Pour les autres paramètres, le modèle unique de source est basé sur une campagne de mesures menée par le CPO en 2011. Pour toutes les options de ConvAlgo, les écarts-types  $\sigma_x$  et  $\sigma_y$  de la distribution normale spatiale et les divergences angulaires du faisceau  $\theta_x$  et  $\theta_y$ , avec X et Y les deux directions orthogonales à l'axe du faisceau, ont été déterminées.

Les valeurs de FWHM selon X et Y et de la divergence angulaire moyenne du faisceau  $\theta_{MOY}$  ont finalement été calculées à l'aide des relations suivantes :



$$FWHM_{x,y} [\text{cm}] = 2 \times \sqrt{2 \times \ln(2)} \times \sigma_{x,y} \quad (\text{II.6})$$

et

$$\theta_{\text{MOY}} (\text{rad}) = (\theta_x + \theta_y) / 2 \quad (\text{II.7})$$

Le tableau II.3 regroupe l'ensemble des valeurs des paramètres qui définissent les trois sources de protons dans MCNPX tandis que les valeurs pour la configuration de traitement de 178 MeV sont également rappelées (Sayah 2012).

**Tableau II.3** Paramètres utilisés avec la carte SDEF de MCNPX pour définir les sources de protons des configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Les valeurs des paramètres pour la configuration de traitement 178 MeV sont également rappelées (Sayah 2012).

		Configuration de traitement			
		162 MeV	178 MeV (Sayah 2012)	192 MeV	220 MeV
E [MeV]		161,96	178,16	192	219,69
a [MeV]		2,2	2,52	2,61	2,98
( $\sigma/E$ ) [%]		0,48	0,6	0,48	0,48
Limites [MeV]	Basse	160,41	176,1	190,16	217,58
	Haute	163,51	179,43	193,84	221,8
FWHM [cm]	Direction X	1,09	1,21	1,01	0,98
	Direction Y	1,01	0,98	0,93	0,77
$\theta_{\text{MOY}}$ [mrad]		2,06	6	1,74	1,57

### II.3.3 Modélisation des éléments de la ligne

Les éléments ont été modélisés et intégrés dans la ligne en fonction des configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Le tableau II.4 présente les caractéristiques (épaisseur, matériau et masse volumique) de tous les éléments utilisés. À nouveau, les numéros attribués aux différents éléments font référence à la nomenclature utilisée par IBA.

Avant d'effectuer des simulations, la fiabilité des configurations de traitement doit être validée expérimentalement afin de s'assurer qu'aucune erreur n'a été commise au niveau de la modélisation des sources de protons ou des éléments.

**Tableau II.4** Numéro de l'élément, épaisseur, matériau et masse volumique des plaques du premier diffuseur, des modulateurs et des seconds diffuseurs utilisés pour les configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV.

	Numéro de l'élément*	Epaisseur [mm]	Matériau	Masse volumique [g cm <sup>-3</sup> ]
Premier diffuseur	2	0,11		
	3	0,45		
	4	1,11	Tantale	16,65
	5	0,24		
	6	0,03		
	9	1,11		
Modulateur	4	De 2,37 à 147,96	Lexan	1,2
		De 0,14 à 2,44	Plomb	11,35
	5	De 2,49 à 140,04	Lexan	1,2
		De 0,12 à 3,17	Plomb	11,35
	6	De 1,08 à 139,43	Carbone	1,84
		De 1,95 à 4,25	Plomb	11,35
Second diffuseur	2	Centre: 0,03	Lexan	1,2
		Périphérie: 29,93		
		Centre: 6,24	Plomb	11,35
		Périphérie: 0,2		
	8	Centre: 37,5	Lexan	1,2
		Périphérie: 54,04		
Centre: 3,46		Plomb	11,35	
Périphérie: 0,01				

\*les numéros correspondent à la nomenclature IBA

## II.4 APPROCHE COMPARATIVE SIMULATION-MESURE

### II.4.1 Distributions de dose en profondeur et profils de dose latéraux modulés des protons primaires

Pour les trois configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV, les distributions de dose en profondeur (DDP) en configuration SOBP et les profils de dose latéraux modulés (PLM) simulés dans une cuve d'eau ont été comparés à ceux mesurés.

### II.4.1.1 Moyens de mesures

Les mesures ont été réalisées à l'aide de deux types de chambre d'ionisation développées par IBA (IBA 2007). Une chambre d'ionisation plane parallèle de type PPC05 avec un volume actif de  $0,05 \text{ cm}^3$  et une chambre d'ionisation compacte à air CC01 avec un volume actif de  $0,01 \text{ cm}^3$  ont été respectivement utilisées pour les DDP et les PLM. Elles sont parfaitement appropriées pour des mesures dans l'eau et présentent une résolution suffisante pour ce type de mesures (Sayah 2012).

Les DDP ont été mesurées en configuration SOBP et les PLM ont été mesurés à deux profondeurs, à savoir l'entrée de la cuve d'eau (2,5 cm) et la fin du parcours du SOBP (soit 8, 16,92 et 22,11 cm respectivement pour les configurations de 162, 192 et 220 MeV). Par ailleurs, les PLM ont été mesurés dans les deux directions orthogonales X et Y à l'axe du faisceau. Lors des mesures, la ligne de la gantry était orientée à  $270^\circ$  et le faisceau pénétrait la cuve en traversant une des parois en PMMA. C'est pourquoi les mesures ont été réalisées avec un offset de 2,5 cm, en raison des 1,5 cm d'épaisseur de la paroi de la cuve et du premier point de mesure possible des chambres d'ionisation qui se trouve 1 cm après la paroi. La dci était de 13 cm, la taille de l'air gap de 5 cm et aucun compensateur n'a été utilisé.

Il faut savoir que les chambres d'ionisation impliquent des incertitudes sur les valeurs mesurées. Ces incertitudes proviennent de l'étalonnage des chambres et de la lecture qui comptent pour un total de 3%, du positionnement des chambres qui est connu avec une précision de 0,5 mm et des pics de Bragg natifs qui sont délivrés avec une précision de  $\pm 1 \text{ mm}$ . Par conséquent, un écart conservatif de 2 mm entre les DDP et les PLM mesurés et calculés est acceptable pour valider les trois configurations ; la valeur de 2 mm est en accord avec les écarts observés dans la littérature pour ce type de comparaison (Newhauser *et al.* 2005, Polf *et al.* 2007). Par ailleurs, les marges prises au-delà du PTV en routine clinique lors d'un traitement de craniopharyngiome, d'une part, en profondeur pour prendre en compte l'incertitude sur le parcours effectif du SOBP et, d'autre part, latéralement lors de l'usinage du collimateur, sont similaires voire supérieures à 2 mm (CIUR 78 2007, Beltran *et al.* 2012). Ceci confirme qu'un écart mesure-simulation de 2 mm reste correct.

### II.4.1.2 Critères de comparaison

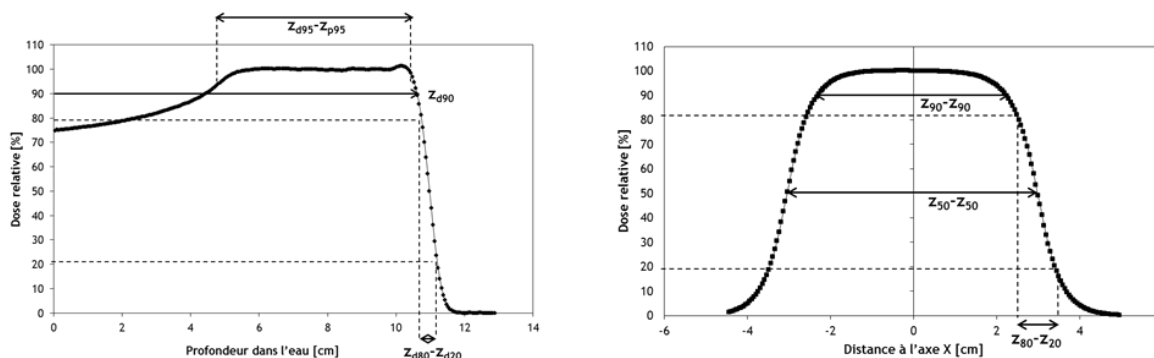
Pour les DDP en configuration SOBP, trois critères de comparaison ont été utilisés :

- le parcours qui correspond à la profondeur distale où 90% de la dose maximale au niveau du plateau du SOBP est déposé ( $Z_{d90}$ ) ;
- la largeur de modulation qui représente la distance entre les profondeurs distales et proximales où la dose atteint 95% de la dose maximale ( $Z_{d95}-Z_{p95}$ ) ;
- la largeur de la pénombre distale qui est la distance entre les deux profondeurs distales où la dose diminue de 80% à 20% ( $Z_{d80}-Z_{d20}$ ).

De même, trois critères de comparaison ont été considérés pour les PLM :

- deux largeurs de champ prises à 90% et 50% de la dose maximale au niveau du plateau, respectivement ( $Z_{90}-Z_{90}$ ) et ( $Z_{50}-Z_{50}$ ) ;
- la largeur de la pénombre latérale qui représente la distance entre les deux positions latérales où la dose passe de 80% à 20% de la dose maximale ( $Z_{80}-Z_{20}$ ).

Tous ces critères sont représentés sur la figure II.4 pour une meilleure clarté.



**Figure II.4** Critères de comparaison pour les distributions de dose en profondeur (gauche) : parcours ( $Z_{d90}$ ), largeur de modulation ( $Z_{d95}-Z_{p95}$ ) et largeur de la pénombre distale ( $Z_{d80}-Z_{d20}$ ), et pour les profils de dose latéraux modulés (droite) : largeurs de champ à 90% ( $Z_{90}-Z_{90}$ ) et à 50% ( $Z_{50}-Z_{50}$ ) et largeur de la pénombre latérale ( $Z_{80}-Z_{20}$ ).

#### II.4.1.3 Distributions de dose calculées avec le TPS

Le TPS utilisé au CPO, ISOGray<sup>®</sup>, utilise l'algorithme appelé *pencil beam* basé sur la méthode des mini faisceaux pour effectuer les calculs (Gottschalk *et al.* 1993, Hong *et al.* 1996, Szymanowski *et al.* 2001). Cet algorithme considère l'envoi de plusieurs mini-faisceaux de faible section afin de former un faisceau plus large, la dose finale étant calculée en prenant en compte chacune de leur contribution. Des corrections ont été apportées pour assurer une reproduction fiable de la DCM (Russell *et al.* 1995), ce qui permet d'être plus précis lors du calcul de dose tandis que les hétérogénéités des tissus sont également considérées par l'algorithme en corrigeant les calculs de dose. Par ailleurs, la comparaison entre les DDP et les PLM calculés par cet algorithme et ceux mesurés a montré des écarts inférieurs au mm (Hong *et al.* 1996).

Dans ce travail, les DDP et les PLM mesurés ont été comparés à ceux obtenus avec le TPS dans le but d'évaluer le degré de précision de notre modèle MC par rapport au TPS. En effet, les calculs du TPS sont basés sur des mesures expérimentales requises pour sa mise en service et réalisées dans une cuve d'eau, lui permettant de s'affranchir de nombreuses sources d'incertitudes liées à la modélisation (source de protons, ligne) et aux sections efficaces qui régissent les interactions des protons avec les milieux qu'ils traversent. Cependant, malgré ces sources d'incertitudes présentes avec MCNPX, le suivi individuel de chaque particule et des interactions qu'elles entraînent ainsi que

les densités et compositions de matériau détaillées confèrent aux simulations une précision de calcul qui doit être meilleure que celle du TPS.

#### II.4.1.4 Distributions de dose calculées avec MCNPX

Les conditions expérimentales ont été reproduites à l'identique avec MCNPX en modélisant la ligne de traitement à 270° pour que le faisceau de protons pénètre par l'une des parois en PMMA dans la cuve d'eau.

Un mesh tally cylindrique avec un pas de 1 mm et un mesh tally rectangulaire avec un pas de 1 mm au niveau de la pénombre latérale et 4 mm au niveau du plateau ont été modélisés dans la cuve d'eau pour enregistrer respectivement les DDP et les PLM. Pour ce faire, un mesh tally de type « 3 » correspondant aux dépôts d'énergie par unité de volume ( $\text{MeV cm}^{-3}$ ) a été choisi. Les DDP ont été calculées de l'entrée du faisceau dans la cuve d'eau à quelques cm après la pénombre distale tandis que les profils modulés latéraux ont été calculés dans les deux directions orthogonales X et Y à l'axe du faisceau et aux deux profondeurs, l'entrée de la cuve (à 2,5 cm pour correspondre aux mesures) et la fin du parcours du SOBP (parcours maximum dans l'eau). Les dimensions totales des mesh tally cylindriques et la profondeur des mesh tally rectangulaires au niveau de la fin du parcours du SOBP ont été adaptées aux parcours dans l'eau spécifiques de chaque configuration de traitement, tout en conservant un pas identique.

Quinze, douze et huit simulations ont été lancées respectivement pour les configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV dans lesquelles  $10^8$  protons ont été simulés pour garantir des incertitudes inférieures à 1% aux plateaux à la fois du SOBP et des PLM. Pour réduire considérablement le temps de calcul, un cluster a permis de paralléliser chaque simulation sur 24 processeurs de 2,4 GHz pour un temps de calcul effectif d'approximativement 48 heures.

#### II.4.2 Spectrométrie et équivalents de doses dus aux neutrons secondaires

L'objectif de ce travail de thèse étant d'effectuer des calculs de doses secondaires neutroniques aux organes sains des patients, il est par conséquent crucial de vérifier la capacité du modèle MCNPX à reproduire ces neutrons. Pour ce faire, la comparaison simulation-mesure a porté, d'une part, sur le spectre de fluence en énergie des neutrons en un point de la salle de traitement et, d'autre part, sur les équivalents de dose neutroniques déposés dans un fantôme physique.

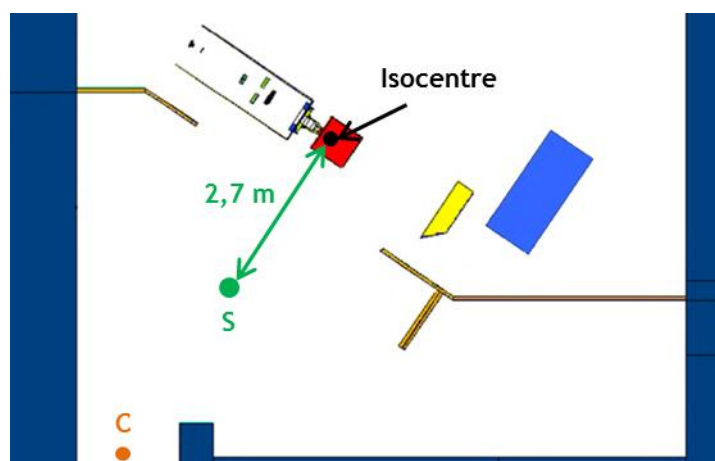
#### II.4.2.1 Mesure du spectre de fluence en énergie dans la salle de traitement

Les mesures ont été réalisées à l'aide du spectromètre HERMEIS (High Energy Range Multisphere extended IRSN System), développé au Laboratoire de Métrologie et de Dosimétrie des Neutrons (LMDN) de l'IRSN (Serre 2010). Il est constitué de dix sphères de Bonner (Bramblett *et al.* 1960) de différents diamètres, auxquelles s'ajoutent trois sphères pour la détection des neutrons de haute énergie qui ont la particularité de contenir une couche de tungstène ou de plomb. Une photo présentant le spectromètre et des détails supplémentaires (réponse, etc.) sont donnés en annexe A.

Le point de mesure dans la salle se situait à une distance de 2,7 m sur un axe qui passe par l'isocentre et qui est orienté à 90° par rapport à l'axe du faisceau (cf. figure II.5) ; chaque sphère a été centrée à hauteur de l'isocentre, soit à 1,26 m du sol. Les résultats obtenus pour chacune des sphères en fonction de leur réponse en fluence respective permettent d'obtenir le spectre des neutrons mesuré grâce au code de déconvolution GRAVEL (Matzke 1994). La cuve d'eau (dimensions de 65 x 65 x 65 cm<sup>3</sup> avec des parois en PMMA de 1,5 cm d'épaisseur) a été mise en place en bout de ligne afin de simuler la présence d'un patient qui va, d'une part, provoquer la diffusion et l'absorption des neutrons externes et, d'autre part, engendrer la production de neutrons internes. Les conditions de traitement étaient une dci de 13 cm, une taille d'air gap de 5 cm, une ouverture de collimateur de 5,5 cm de diamètre et un compensateur plein de 3 cm d'épaisseur. Enfin, la relation nombre d'unité monitrice (UM) - dose délivrée au plateau du SOBP en cGy a été utilisée pour normaliser les mesures par Gray thérapeutique délivré au plateau du SOBP.

La configuration de traitement de 178 MeV et la largeur de modulation de 5,6 cm a été choisie pour effectuer les mesures de spectrométrie. Bien que cette configuration de traitement ait déjà été considérée lors du précédent travail de thèse, le spectromètre utilisé ici et le point de mesure sont différents. Le système HERMEIS basse pression a été utilisé car il supporte des débits de fluence neutronique similaires à ceux rencontrés lors d'un traitement, ce qui a permis de considérablement rapprocher le point de mesure de la ligne. De cette manière, le spectre mesuré est plus représentatif du champ neutronique reçu par les patients, notamment lorsque les incidences latérales sont utilisées. À titre de comparaison, la figure II.5 montre le point de mesure « C » considéré lors du précédent travail (Sayah 2012) ; le spectre de fluence en énergie mesuré avec le spectromètre HERMEIS haute pression avait alors été surestimé d'un facteur ~2 sur l'ensemble des énergies de neutrons.

En raison de contraintes cliniques et pratiques, la spectrométrie n'a pu être réalisée que pour une seule configuration de traitement dans le cadre de ce travail.



**Figure II.5** Conditions expérimentales reproduites avec MCNPX. La cuve d'eau est représentée en rouge et le point « S » (en vert) correspond au point de mesure avec le spectromètre HERMEIS basse pression. Le point de mesure « C » (en orange) est le point utilisé lors du précédent travail de thèse, situé à la sortie de la chicane à ~5 m de la ligne de traitement (Sayah 2012).

#### II.4.2.2 Mesures des équivalents de dose dans un fantôme

Les mesures d'équivalents de dose dus aux neutrons  $H_p(10)$  ont été réalisées à l'aide de détecteurs solides de traces nucléaires de type CR-39, appelés CR-39 par la suite (Cartwright *et al.* 1978). Leur nom est un acronyme pour *Columbia Resin numéro 39*, en référence au plastique qui les compose de formule chimique  $C_{12}H_{18}O_7$ .

L'avantage de ces dosimètres passifs réside dans leur petite taille qui permet de les introduire facilement dans un fantôme physique. Pour ce travail, les CR-39 ont été fournis par Track Analysis Systems Ltd (TASL) tandis que le système de lecture, appelé Politrack, et la méthodologie d'étalonnage ont été développés par Politecnico di Milano (Polimi) en Italie. Le principe de détection repose principalement sur la mise en mouvement de protons de recul après la diffusion élastique des neutrons sur les atomes d'hydrogène, généralement d'un convertisseur fortement hydrogéné, qui vont alors laisser des traces latentes dans le matériau. Ces traces sont ensuite révélées chimiquement puis lues au microscope. Par ailleurs, des noyaux d'hélium-3 et en majorité des particules alpha laissent également des traces, produites par la fragmentation des atomes de carbone et d'oxygène pour des énergies incidentes de neutrons supérieures à 8-10 MeV (Caresana *et al.* 2014, 2014b). La densité de traces est finalement convertie en dose, selon des algorithmes plus ou moins complexes.

Le fantôme dans lequel ont été introduits les CR-39 est composé d'une première partie par le fantôme d'eau solide SP34 développé par IBA (plaques composées à 98% de polystyrène,  $m_v = 1,045 \text{ g cm}^{-3}$ ) et d'une deuxième partie constituée de plaques en Plexiglas ( $m_v = 1,18 \text{ g cm}^{-3}$ ). La partie en Plexiglas permet d'allonger la longueur totale du fantôme qui est de 44 cm (30 cm pour le fantôme SP34 et 14 cm de Plexiglas) pour une largeur et une hauteur identiques de 30 cm. Le fantôme a été

installé sur la table en face de la ligne de façon à obtenir une dci de 13 cm et une taille d'air gap de 5 cm. Il a par la même occasion été centré en hauteur au niveau de l'isocentre à 1,26 m du sol et centré latéralement sur l'axe du faisceau. Les configurations de traitement de 178 et 220 MeV ont été considérées, la largeur de modulation et l'ouverture du collimateur ont été fixées respectivement à 5 et 5,5 cm et aucun compensateur n'a été utilisé. La figure II.6 montre le fantôme placé en face de la ligne. Comme pour le spectre, les équivalents de dose mesurés ont été normalisés par Gray thérapeutique avec la relation nombre d'UM - dose au plateau du SOBPs.

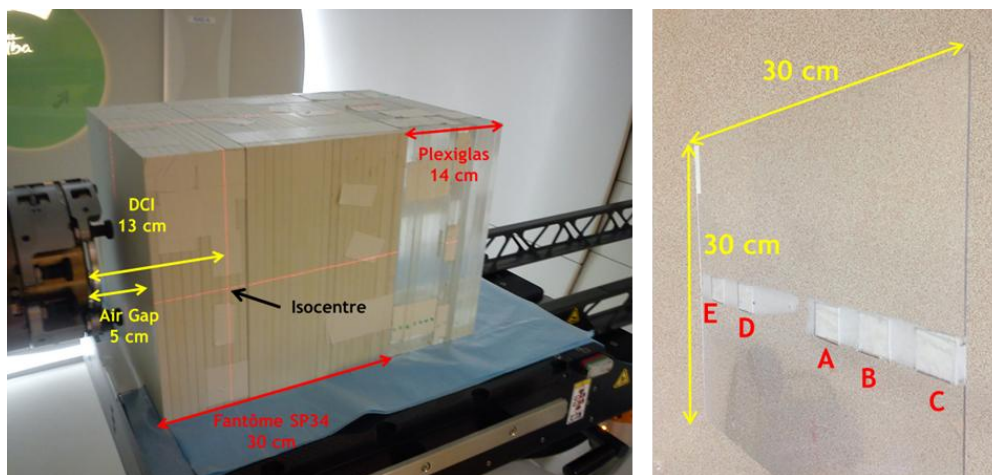
Les CR-39 ont été insérées entre les plaques du fantôme à l'aide de supports en Plexiglas de 1 mm d'épaisseur et de 30 cm de côté (cf. figure II.6). Ces supports ont été placés à cinq profondeurs par rapport à la surface d'entrée du fantôme : 5, 10, 20, 30 et 40 cm, tandis que cinq emplacements nommés A, B, C, D et E ont été usinés pour chaque support afin d'y insérer cinq CR-39. Les centres des CR-39 en A, B, C, D et E sont ainsi situés respectivement à 4,25, 8,65, 13,15, 6,75 et 12,15 cm latéralement par rapport à l'axe du faisceau. Au total, vingt-cinq CR-39 ont été utilisés par configuration de traitement.

Après irradiation, le traitement chimique et la lecture des CR-39 ont été réalisés au sein du laboratoire où le système Politrack a été installé ; les descriptions du traitement chimique et du système de lecture sont présentées dans l'annexe B.

Chaque dosimètre a été lu trois fois pour évaluer la répétabilité de lecture qui était au maximum de 10%. L'étalonnage en TEL a été réalisé à l'aide de faisceaux mono- et quasi mono-énergétiques de neutrons pour des énergies comprises entre 0,565 et 100 MeV, à la fois au Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) en Allemagne et au iThemba Laboratory (iTTL) en Afrique du Sud (Caresana *et al.* 2014). Pendant l'étalonnage, un convertisseur en PMMA de 1 cm d'épaisseur a été placé devant les CR-39 afin de garantir pour les neutrons de haute énergie l'équilibre des particules chargées. Ces réactions dans le PMMA se produisent jusqu'à une énergie de neutrons de -7 ou -8 MeV tandis que pour des énergies supérieures, les neutrons produisent préférentiellement des atomes d'oxygène et de carbone de recul (Caresana *et al.* 2014).

L'incertitude totale sur les valeurs mesurées avec les CR-39 utilisés lors de ce travail est estimée à 20% (Caresana *et al.* 2014, 2014b), ce qui est cohérent avec la littérature (Islam *et al.* 2013). Néanmoins, cette valeur est sous-estimée puisque les conditions d'utilisation particulières des CR-39 lors des mesures en protonthérapie introduisent de fortes incertitudes car elles diffèrent de façon notable des conditions d'étalonnage. Ces différences ont été identifiées dans le cas particulier des mesures réalisées dans ce travail au CPO et sont précisées dans le paragraphe II.5.2.3.





**Figure II.6** Le fantôme composé d'une première partie par le fantôme SP34 développé par IBA et d'une seconde partie par des plaques de Plexiglas (gauche). Les épaisseurs de chaque partie du fantôme, l'isocentre, la distance collimateur-isocentre (dci) et la taille de l'air gap sont indiqués. Les supports qui permettent d'insérer les CR-39 entre les plaques du fantôme et à différentes distances latérales de l'axe du faisceau sont également présentés (droite). Les centres des emplacements A, B, C, D et E sont respectivement situés à 4,25, 8,65, 13,15, 6,75 et 12,15 cm de l'axe du faisceau.

#### II.4.2.3 Calculs du spectre de fluence en énergie et des équivalents de doses

Le dispositif expérimental mis en place pour la spectrométrie a été précisément reproduit avec MCNPX. Le spectre de fluence en énergie des neutrons a été calculé à l'aide d'un tally ponctuel de type F5 (fluence ponctuelle) et de la carte E qui permet le découpage en énergie. Les fluences  $F$  s'expriment en  $\text{cm}^{-2}$  par proton simulé  $p$ . Les dix secteurs du modulateur requis pour obtenir la largeur de modulation de 5,6 cm ont été simulés, à chaque fois pour  $5 \times 10^7$  protons transportés afin d'obtenir des erreurs statistiques inférieures à 4%. La somme pondérée des résultats pour chaque spectre a donné le spectre total.

Les résultats ont été normalisés par la dose due aux protons délivrée au plateau du SOBP. Pour ce faire, une sphère de 1 cm de diamètre a été placée dans la cuve d'eau à 4,5 cm de profondeur (-milieu du SOBP) et un tally de type F6 (dépôt d'énergie volumique) a été utilisé pour enregistrer la dose déposée par un seul proton, appelée  $D/p$ , pour les dix secteurs du modulateur (erreur statistique inférieure à 3%). Après avoir fait la somme pondérée des  $D/p$ , le nombre total de protons  $p/D$  requis pour obtenir 1 Gy au plateau du SOBP a été déduit. Finalement, le calcul de la fluence normalisée par Gy thérapeutique  $F/D$  est donné par l'équation (II.8) :

$$F/D = F/p \times p/D \quad (\text{II.8})$$

Par ailleurs, les mesures de l'équivalent de dose avec les CR-39 ont également été reproduites à l'identique, avec la modélisation du fantôme d'eau solide et de Plexiglas (taille et composition réalistes). Les vingt-cinq CR-39 ont été représentés par des sphères de 1 cm de diamètre composées

du *matériau CR-39*. Huit et six secteurs sont requis pour assurer la largeur de modulation de 5 cm, respectivement avec les configurations de 178 et 220 MeV. Ensuite, des tally de type F4 (fluence volumique) ont été utilisés dans chacune des sphères. Contrairement au calcul du spectre, les cartes DE et DF ont été associées pour multiplier la fluence par des coefficients qui dépendent de l'énergie incidente des neutrons. Les coefficients choisis sont les coefficients de conversion *fluence-to-dose* pour équivalent de dose personnel  $H_p(10,0^\circ)$  donnés dans le rapport 74 de la CIPR (CIPR 74 1996). Ces coefficients étant uniquement évalués jusqu'à 20 MeV, les coefficients de conversion *fluence-to-dose* pour  $H_p(10,0^\circ)$  calculés avec MCNPX par Olsher *et al.* (2010) ont été utilisés pour les énergies incidentes de neutrons allant de 20 à 225 MeV. Les valeurs calculées ont été normalisées par Gy thérapeutique en utilisant la même méthode que pour la fluence. Les sphères pour enregistrer la dose déposée par un seul proton ont été placées dans le fantôme à 7,5 et 19,5 cm de profondeur, correspondant au milieu du SOBP respectivement pour les configurations de 178 et 220 MeV. La différence de profondeur pour la configuration de 178 MeV provient du compensateur qui n'a pas été utilisé comparativement à la spectrométrie. Enfin,  $10^8$  protons ont été simulés pour assurer des erreurs statistiques inférieures à 3% sur les équivalents de dose.

## II.5 RESULTATS DE L'APPROCHE SIMULATION-MESURE

### II.5.1 Protons primaires

#### II.5.1.1 Comparaison des distributions de dose en profondeur

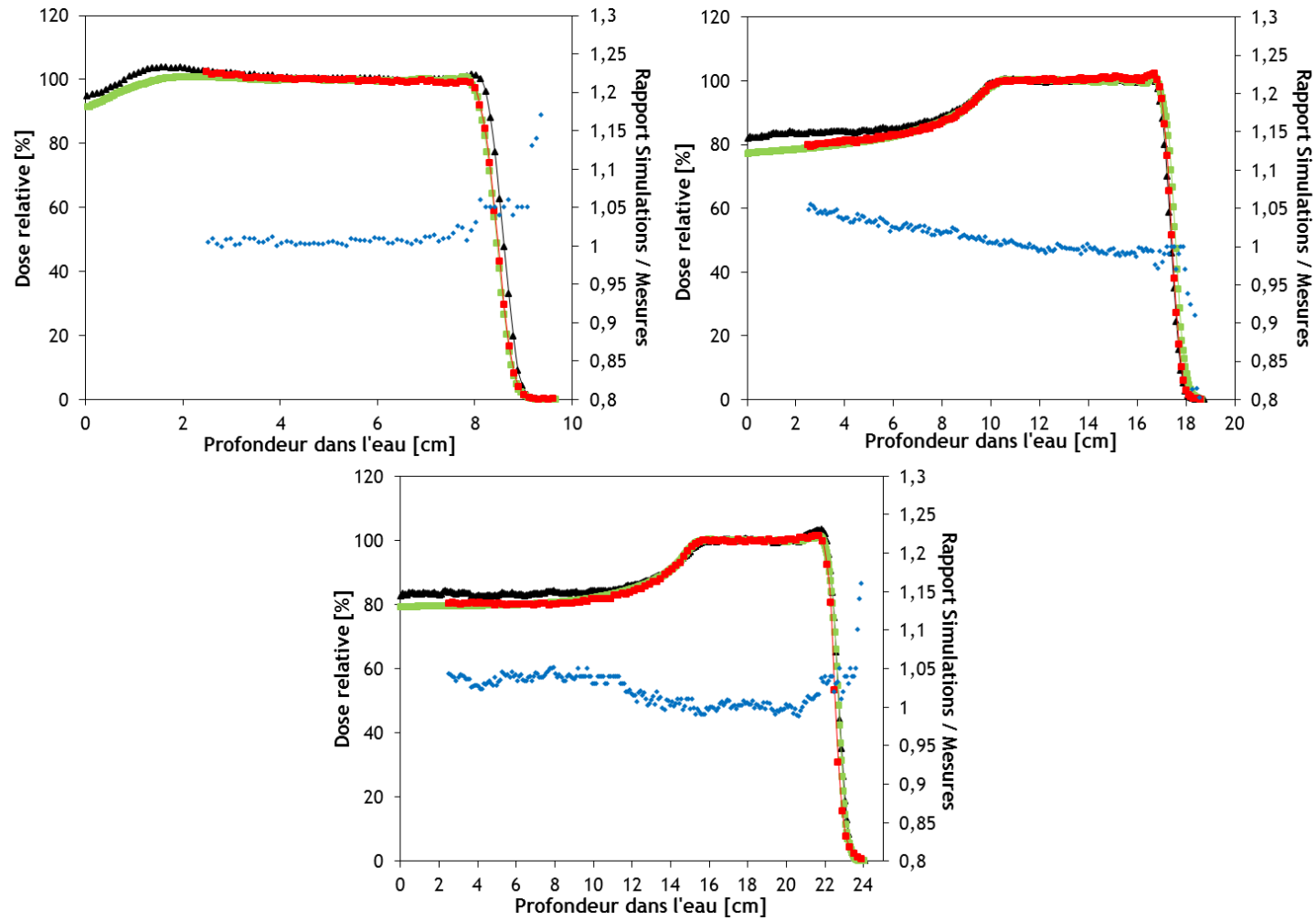
La figure II.7 compare pour les trois configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV les DDP normalisées à la dose déposée au plateau des SOBP, calculées avec MCNPX, mesurées et issues du TPS. Les rapports entre les valeurs calculées et mesurées sont également représentés.

Les simulations MCNPX surestiment au maximum de 5% les mesures au niveau de l'entrée du faisceau dans la cuve pour les trois configurations de traitement. De même, une légère surestimation des DDP simulées est observée au niveau de la fin du SOBP pour les configurations de traitement de 162 et 220 MeV, elle atteint au maximum 6%. Ces écarts peuvent être attribués aux facteurs de pondération utilisés pour chaque secteur du modulateur ou encore à une sous-estimation des processus nucléaires engendrant les protons secondaires. La théorie de Vavilov (1957) qui décrit le straggling en énergie dans MCNPX pourrait être également responsable de la surestimation au niveau de la fin du SOBP. Enfin, l'augmentation importante des écarts au niveau de la queue de la pénombre distale, jusqu'à -20%, s'explique simplement par une augmentation de l'erreur statistique (de l'ordre de -30%) lors des calculs MCNPX due à un nombre réduit de protons à ces profondeurs et aux très faibles doses déposées.

Le tableau II.5 présente pour les trois configurations de traitement les valeurs des critères de comparaison obtenues par simulation, les mesures et avec le TPS ainsi que les écarts à la fois entre les mesures et les simulations et entre les mesures et le TPS.

Les résultats montrent des écarts entre les valeurs simulées et mesurées inférieurs à 2 mm, valeur choisie comme écart maximal acceptable. En effet, l'écart maximal observé est de 1,6 mm pour le parcours ( $z_{d90}$ ) de la configuration de 162 MeV. Un écart similaire de 1,5 mm a également été observé pour le parcours ( $z_{d90}$ ) de la configuration de traitement de 220 MeV. Pour la largeur de modulation ( $z_{d95}-z_{p95}$ ) et pour la pénombre distale ( $z_{d80}-z_{d20}$ ), un bon accord a également été observé avec les mesures puisque les écarts maximaux respectifs sont de 1,1 mm et 0,4 mm pour la configuration de traitement de 220 MeV. La DDP pour la configuration de traitement de 162 MeV possède la particularité d'être presque totalement modulé car la largeur de modulation de 7,41 cm est proche du parcours des protons de 8 cm. Ceci explique que la largeur de modulation ( $z_{d95}-z_{p95}$ ) mesurée n'est pas disponible, la valeur ( $z_{p95}$ ) se trouvant dans la paroi de la cuve et étant donc inaccessible avec la chambre d'ionisation.

Globalement, les DDP présentées sur la figure II.7 et les critères de comparaison du tableau II.5 montrent que le TPS est légèrement plus performant que les simulations MC. En effet, l'écart maximal entre les mesures et le TPS est de 1,3 mm pour le parcours ( $z_{d90}$ ) de la configuration de 220 MeV. Ce constat montre que le modèle MCNPX peut encore être amélioré (modélisation des sources de protons et des éléments de la ligne). Cependant, le but étant à terme de calculer des doses neutroniques, la précision obtenue sur le faisceau de protons est largement suffisante. À noter que si le milieu était hétérogène, la description détaillée des matériaux (masse volumique et composition) et les sections efficaces d'interactions des protons avec les différents noyaux cibles auraient probablement donné l'avantage aux simulations et mis plus en difficulté l'algorithme de calcul présent dans le TPS.



**Figure II.7** Distribution de dose en profondeur pour les trois configurations de traitements de 162 (en haut à gauche), 192 (en haut à droite) et 220 MeV (en bas). Les SOBP calculés avec MCNPX (noir), mesurés (rouge) et issus du TPS (vert) sont représentés sur chaque figure et sont associés à l'échelle de gauche. Le rapport entre les DDP mesurées et simulées est également tracé en bleu sur chaque figure et est associé à l'échelle de droite.

**Tableau II.5** Valeurs des critères de comparaison obtenues avec les mesures, le TPS et MCNPX pour les trois configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Les écarts entre les mesures et à la fois les simulations MCNPX et le TPS sont également précisés. ( $Z_{d90}$ ) : parcours, ( $Z_{d95}-Z_{p95}$ ) : largeur de modulation et ( $Z_{d80}-Z_{d20}$ ) : largeur de la pénombre distale.

Configuration de traitement		Valeur [cm]	Mesures - MCNPX [mm]	Mesures - TPS [mm]	
162 MeV	$Z_{d90}$	Mesures	8,14		
		TPS	8,12	-1,6	
		MCNPX	8,30	0,2	
	$Z_{d95}-Z_{p95}$	Mesures	N.A	<i>Non disponible</i>	<i>Non disponible</i>
		TPS	7,46		
		MCNPX	7,52		
	$Z_{d80}-Z_{d20}$	Mesures	0,43	0,3	0
		TPS	0,43		
		MCNPX	0,40		
192 MeV	$Z_{d90}$	Mesures	17,06		
		TPS	17,15	0,6	
		MCNPX	17,00	-0,9	
	$Z_{d95}-Z_{p95}$	Mesures	7,46	-0,8	-0,2
		TPS	7,48		
		MCNPX	7,54		
	$Z_{d80}-Z_{d20}$	Mesures	0,50	-0,2	0
		TPS	0,50		
		MCNPX	0,52		
220 MeV	$Z_{d90}$	Mesures	22,14		
		TPS	22,27	-1,5	
		MCNPX	22,29	-1,3	
	$Z_{d95}-Z_{p95}$	Mesures	7,31	-1,1	-1,2
		TPS	7,43		
		MCNPX	7,42		
	$Z_{d80}-Z_{d20}$	Mesures	0,57	-0,4	0
		TPS	0,57		
		MCNPX	0,61		

### II.5.1.2 Comparaison des profils de dose latéraux modulés

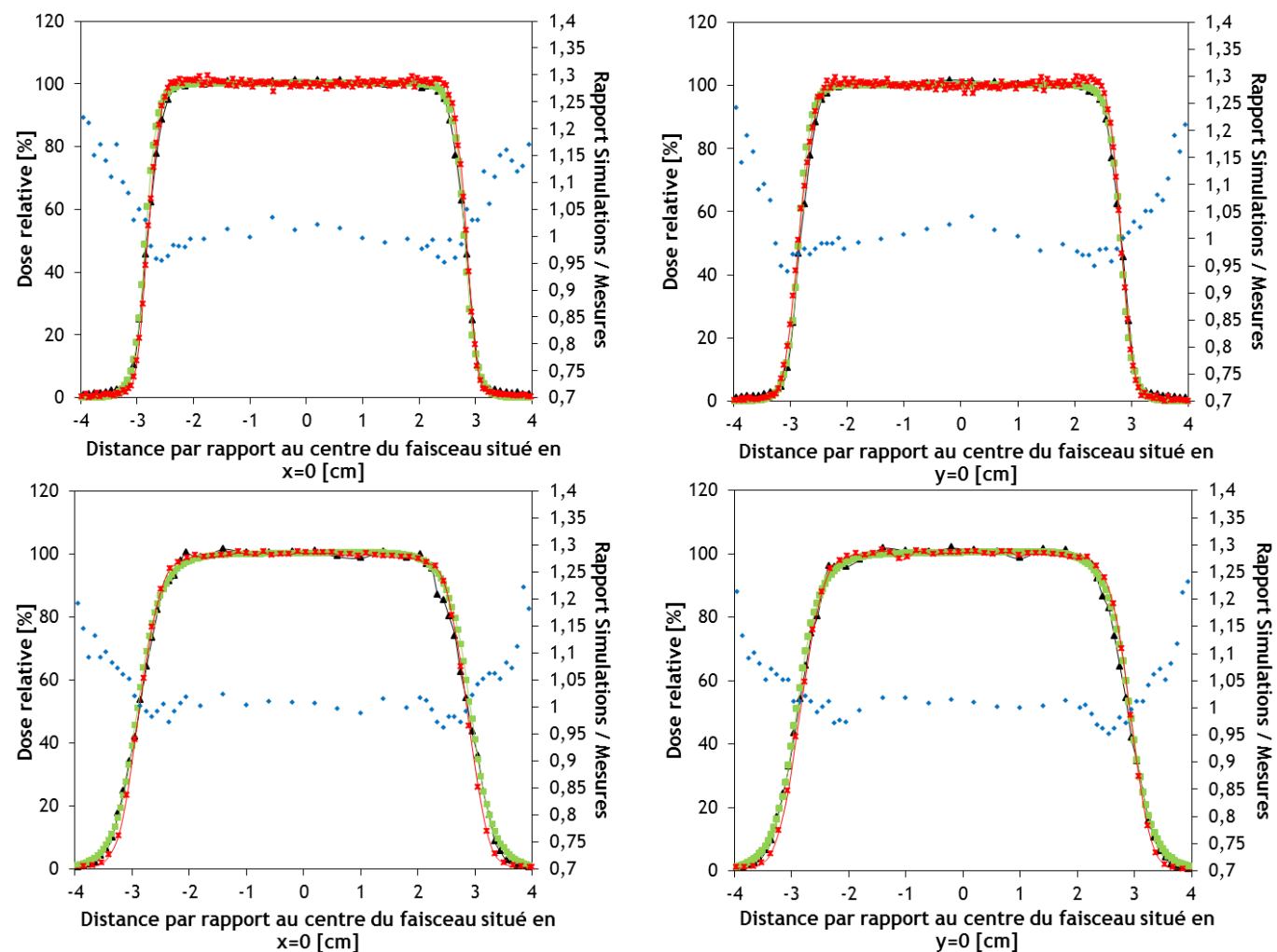
Les PLM normalisés à la dose déposée au plateau calculés avec MCNPX, mesurés et obtenus avec le TPS sont présentés sur les figures II.8, II.9 et II.10 respectivement pour les configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Pour chacune d'elles, les quatre profils correspondent aux deux directions horizontale X et verticale Y et aux deux profondeurs, à savoir l'entrée de la cuve d'eau et la fin du parcours du SOBP. Les rapports entre les PLM calculés et mesurés sont également représentés.

Les PLM simulés diffèrent légèrement de ceux mesurés à l'entrée de la cuve au niveau du plateau de dose mais les écarts restent inférieurs à 5% pour les trois configurations de traitement. Les écarts avec les mesures au niveau de la queue de la pénombre latérale à l'entrée de la cuve augmentent jusqu'à -30%, toujours en raison de l'erreur statistique des simulations importante avec la diminution du nombre de protons et de la dose déposée de l'ordre de -30%.

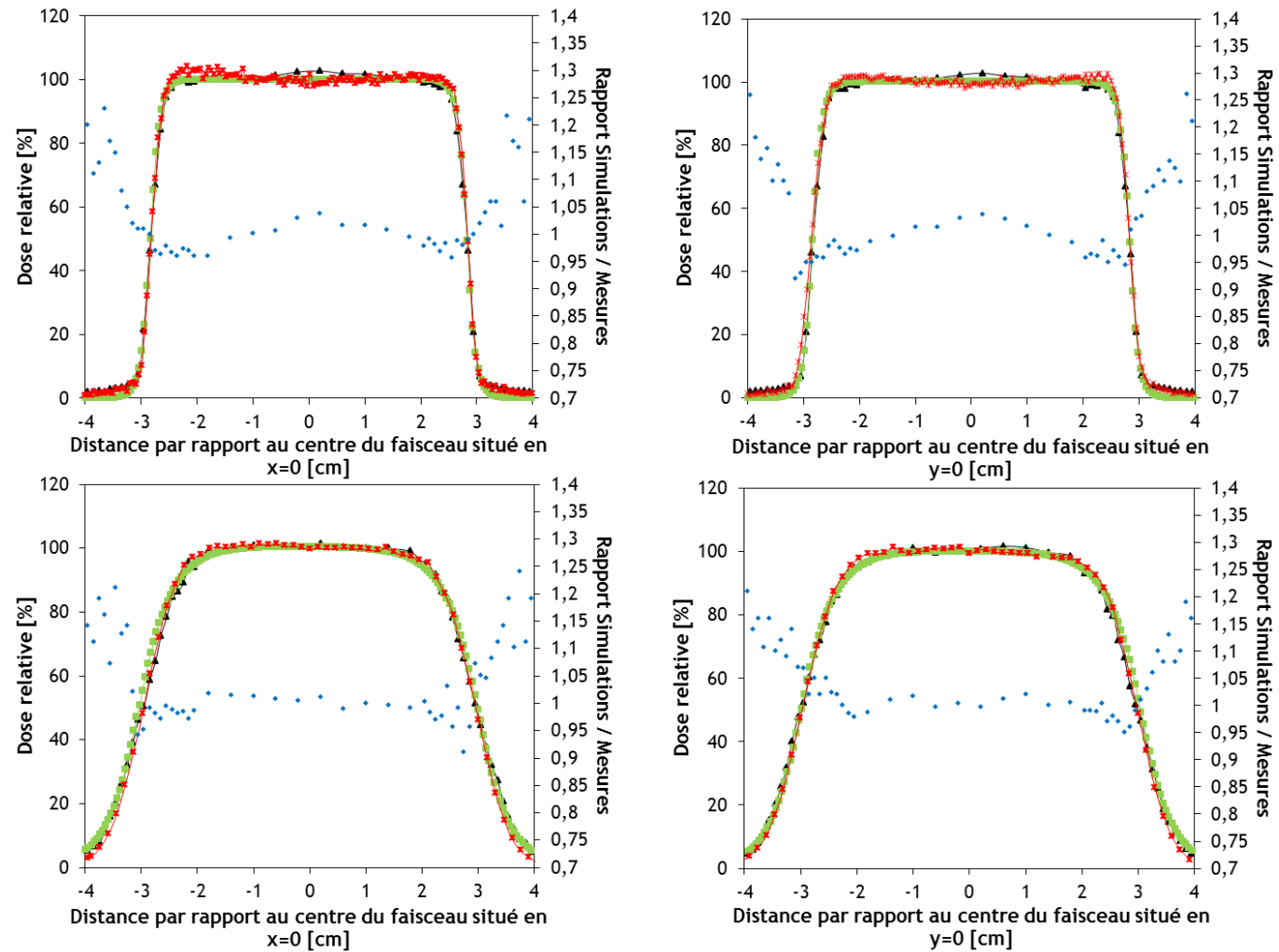
Des accords similaires ont été observés entre les PLM simulés et mesurés à la fin du parcours du SOBP. Néanmoins, la pénombre latérale de ces PLM est plus importante que celle observée à l'entrée de la cuve. Ceci s'explique par la diffusion des protons du centre vers les bords du faisceau qui s'accroît avec la profondeur dans l'eau et qui donne des PLM plus *arrondis* entre le plateau et la pénombre latérale. La diffusion des protons conduit à l'élargissement du faisceau avec la profondeur, notamment lorsqu'il atteint la tumeur, d'où les marges prises latéralement au niveau du PTV lors d'un traitement.

Les critères de comparaison calculés, mesurés et obtenus avec le TPS sont présentés dans les tableaux II.6 et II.7 respectivement pour l'entrée de la cuve et la fin du parcours du SOBP. Tous les critères de comparaison sont à nouveau inférieurs à la valeur de 2 mm, quelle que soit la direction X ou Y et la profondeur. En effet, l'écart maximal entre les mesures et les simulations est de 2 mm pour la configuration de 220 MeV ; le critère de comparaison concerné est la largeur de champ à 90% ( $Z_{90}-Z_{90}$ ), dans la direction X et au niveau de la fin du parcours du SOBP.

D'une manière générale, les performances du TPS sont à nouveau légèrement supérieures à celles des simulations, notamment à l'entrée de la cuve où tous les écarts avec les mesures sont inférieurs à 0,5 mm. Les écarts sont plus importants à la fin du parcours du SOBP avec un écart maximal de 1,8 mm pour largeur de champ à 90% ( $Z_{90}-Z_{90}$ ) dans la direction X avec la configuration de traitement de 220 MeV. Ces résultats confirment que le modèle peut être amélioré.

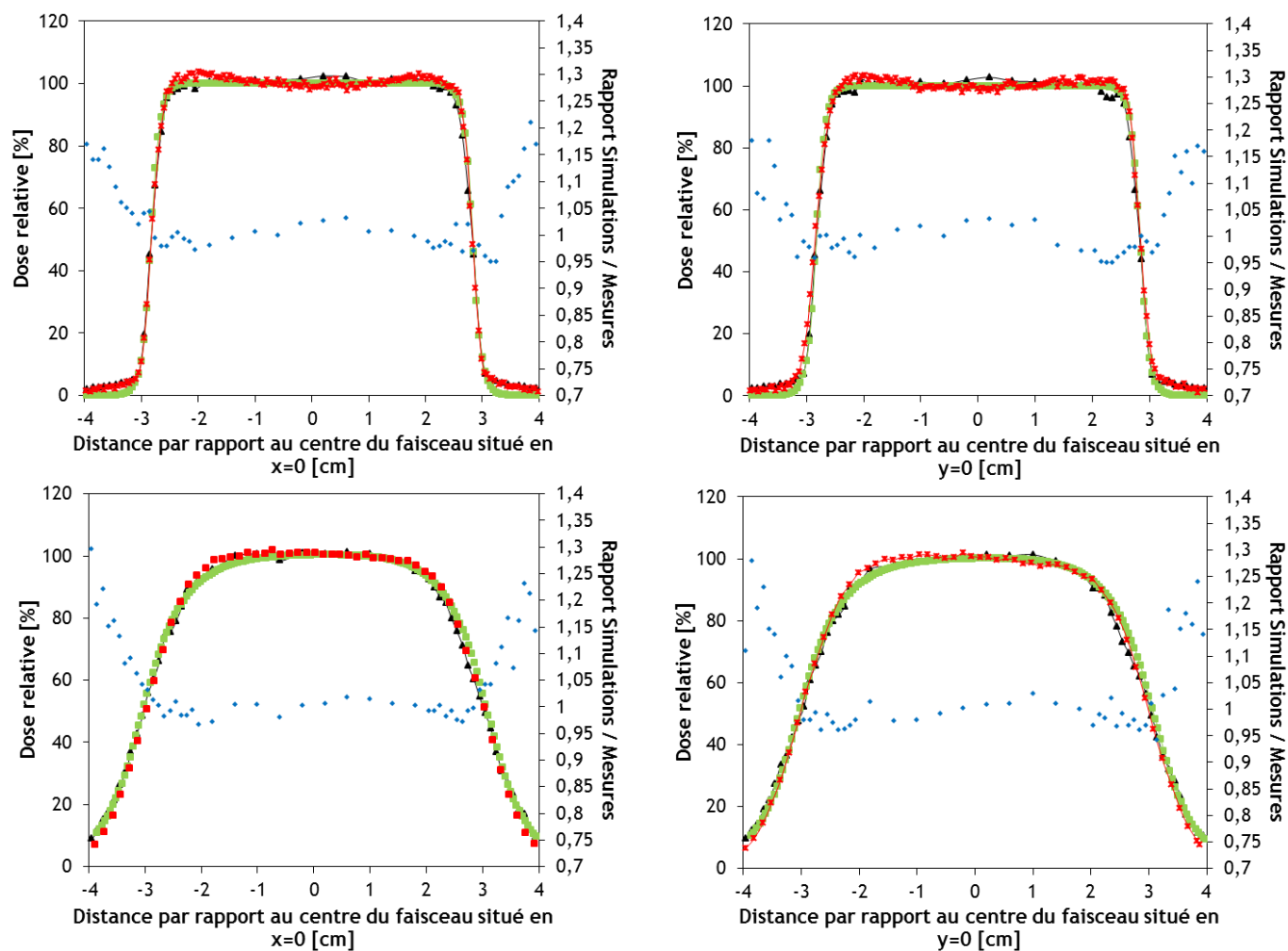


**Figure II.8** Profils de dose latéraux modulés pour la configuration de traitement de 162 MeV. Les profils calculés avec MCNPX (noir), mesurés (rouge) et issus du TPS (vert) sont représentés sur chaque figure, à l'entrée de la cuve (2,5 cm) dans les directions X (haut à gauche) et Y (haut à droite) et au niveau de la fin du parcours du SOBP dans les directions X (bas à gauche) et Y (bas à droite) ; ils sont associés à l'échelle de gauche. Les rapports entre les valeurs mesurées et simulées sont également tracés en bleu et sont associés à l'échelle de droite.



**Figure II.9** Profils de dose latéraux modulés pour la configuration de traitement de 192 MeV. Les profils calculés avec MCNPX (noir), mesurés (rouge) et issus du TPS (vert) sont représentés sur chaque figure, à l'entrée de la cuve (2,5 cm) dans les directions X (haut à gauche) et Y (haut à droite) et au niveau de la fin du parcours du SOBP dans les directions X (bas à gauche) et Y (bas à droite) ; ils sont associés à l'échelle de gauche. Les rapports entre les valeurs mesurées et simulées sont également tracés en bleu et sont associés à l'échelle de droite.





**Figure II.10** Profils de dose latéraux modulés pour la configuration de traitement de 220 MeV. Les profils calculés avec MCNPX (noir), mesurés (rouge) et issus du TPS (vert) sont représentés sur chaque figure, à l'entrée de la cuve (2,5 cm) dans les directions X (haut à gauche) et Y (haut à droite) et au niveau de la fin du parcours du SOBP dans les directions X (bas à gauche) et Y (bas à droite) ; ils sont associés à l'échelle de gauche. Les rapports entre les valeurs mesurées et simulées sont également tracés en bleu et sont associés à l'échelle de droite.

**Tableau II.6** Valeurs des critères de comparaison obtenues avec les mesures, le TPS et MCNPX à l'entrée de la cuve dans les deux directions horizontale X et verticale Y et pour les trois configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Les écarts entre les mesures et à la fois les simulations MCNPX et le TPS sont également précisés. ( $Z_{90}$ - $Z_{90}$ ) : largeur de champ à 90%, ( $Z_{50}$ - $Z_{50}$ ) : largeur de champ à 50% et ( $Z_{80}$ - $Z_{20}$ ) : largeur de la pénombre latérale.

Profondeur : Entrée de la cuve (2.5 cm)		Direction horizontale X			Direction verticale Y			
		Valeur [cm]	Mesures - MCNPX [mm]	Mesures - TPS [mm]	Valeur [cm]	Mesures - MCNPX [mm]	Mesures - TPS [mm]	
162 MeV	$Z_{90}$ - $Z_{90}$	Mesures	5,20			5,18		
		TPS	5,19	1,5	0,1	5,19	1,1	-0,1
		MCNPX	5,05			5,07		
	$Z_{50}$ - $Z_{50}$	Mesures	5,66			5,67		
		TPS	5,66	0,1	0	5,66	0,2	0,1
		MCNPX	5,65			5,65		
	$Z_{80}$ - $Z_{20}$	Mesures	0,28			0,28		
		TPS	0,28	-0,7	0	0,28	-0,7	0
		MCNPX	0,35			0,35		
192 MeV	$Z_{90}$ - $Z_{90}$	Mesures	5,27			5,25		
		TPS	5,27	0,9	0	5,27	0,6	-0,2
		MCNPX	5,18			5,19		
	$Z_{50}$ - $Z_{50}$	Mesures	5,66			5,69		
		TPS	5,66	0	0	5,66	0,3	0,3
		MCNPX	5,66			5,66		
	$Z_{80}$ - $Z_{20}$	Mesures	0,23			0,26		
		TPS	0,24	-0,6	-0,1	0,24	-0,3	0,2
		MCNPX	0,29			0,29		
220 MeV	$Z_{90}$ - $Z_{90}$	Mesures	5,27			5,26		
		TPS	5,29	0,9	-0,2	5,29	0,8	-0,3
		MCNPX	5,18			5,18		
	$Z_{50}$ - $Z_{50}$	Mesures	5,66			5,69		
		TPS	5,67	0	-0,1	5,67	0,4	0,2
		MCNPX	5,66			5,65		
	$Z_{80}$ - $Z_{20}$	Mesures	0,25			0,27		
		TPS	0,22	-0,3	0,3	0,22	-0,1	0,5
		MCNPX	0,28			0,28		

**Tableau II.7** Valeurs des critères de comparaison obtenues avec les mesures, le TPS et MCNPX au niveau de la fin du parcours du SOBP dans les deux directions horizontale X et verticale Y et pour les trois configurations de traitement de 162, 192 et 220 MeV. Les écarts entre les mesures et à la fois les simulations MCNPX et le TPS sont également précisés. ( $Z_{90}$ - $Z_{90}$ ) : largeur de champ à 90%, ( $Z_{50}$ - $Z_{50}$ ) : largeur de champ à 50% et ( $Z_{80}$ - $Z_{20}$ ) : largeur de la pénombre latérale.

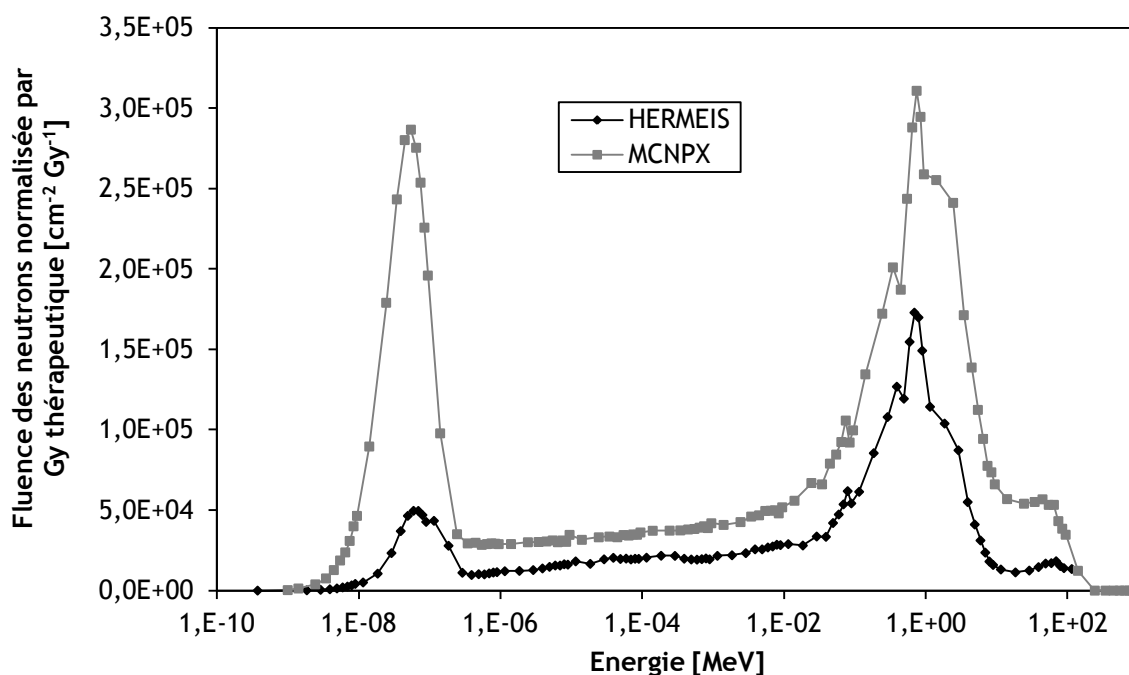
Profondeur : Fin du parcours du SOBP		Direction horizontale X			Direction verticale Y			
		Valeur [cm]	Mesures - MCNPX [mm]	Mesures - TPS [mm]	Valeur [cm]	Mesures - MCNPX [mm]	Mesures - TPS [mm]	
162 MeV	$Z_{90}$ - $Z_{90}$	Mesures	4,93			4,94		
		TPS	4,87	1,2	0,6	4,87	1,2	0,7
		MCNPX	4,81			4,82		
	$Z_{50}$ - $Z_{50}$	Mesures	5,75			5,77		
		TPS	5,84	-0,2	-0,9	5,84	0	-0,7
		MCNPX	5,77			5,77		
	$Z_{80}$ - $Z_{20}$	Mesures	0,52			0,55		
		TPS	0,56	-1,2	-0,4	0,56	-1,0	-0,1
		MCNPX	0,64			0,65		
192 MeV	$Z_{90}$ - $Z_{90}$	Mesures	4,63			4,64		
		TPS	4,55	1,2	0,8	4,55	0,9	0,9
		MCNPX	4,51			4,55		
	$Z_{50}$ - $Z_{50}$	Mesures	5,92			5,95		
		TPS	6,02	0	-1,0	6,02	-0,4	-0,7
		MCNPX	5,92			5,99		
	$Z_{80}$ - $Z_{20}$	Mesures	0,84			0,86		
		TPS	0,86	-0,9	-0,2	0,86	-0,3	0
		MCNPX	0,93			0,89		
220 MeV	$Z_{90}$ - $Z_{90}$	Mesures	4,48			4,39		
		TPS	4,30	2,0	1,8	4,30	0,6	0,9
		MCNPX	4,28			4,33		
	$Z_{50}$ - $Z_{50}$	Mesures	6,02			6,03		
		TPS	6,12	-0,4	-1,0	6,12	-0,1	-0,9
		MCNPX	6,06			6,04		
	$Z_{80}$ - $Z_{20}$	Mesures	1,02			1,04		
		TPS	1,07	-1,5	-0,5	1,07	-1,6	-0,3
		MCNPX	1,17			1,20		

## II.5.2 Neutrons secondaires

### II.5.2.1 Comparaison du spectre de fluence en énergie

Les spectres de fluence en énergie des neutrons normalisés par Gy thérapeutique mesuré avec le spectromètre HERMEIS et simulé avec MCNPX sont présentés sur la figure II.11. Ils montrent que les simulations surestiment la fluence neutronique au niveau des neutrons thermiques ( $E < 1$  eV), atteignant un rapport de  $\sim 6$  pour le pic ( $E = 5 \times 10^{-2}$  eV). Pour le reste du spectre, à savoir les neutrons épithermiques ( $1 \text{ eV} < E < 100 \text{ keV}$ ), d'évaporation ( $100 \text{ keV} < E < 10 \text{ MeV}$ ) et de haute énergie ( $E > 10 \text{ MeV}$ ), un rapport de  $\sim 2$  est observé toujours avec une surestimation des simulations. Il est raisonnable de penser que la surestimation des neutrons thermiques influence modérément les valeurs de dose puisque ce sont les plus faibles contributeurs. Cependant, la surestimation des neutrons de haute énergie se répercutera sur le calcul des doses. Le tableau II.8 présente les énergies moyennes, les contributions à la fluence totale des neutrons en fonction de leur énergie et les fluences totales pour les deux spectres. Les résultats présentent un rapport de  $\sim 2,5$  entre les fluences neutroniques totales calculées et mesurées tandis que les énergies moyennes sont sensiblement identiques, avec 4,07 et 3,21 MeV respectivement pour les simulations et les mesures.

À noter que le rapport de  $\sim 2$  et la sous-estimation des mesures sont identiques au précédent travail de thèse malgré les différences importantes dans le dispositif expérimental et le point de mesure (Sayah 2012). Le point commun entre les deux expérimentations étant le modèle MCNPX utilisé pour les simulations (excepté quelques modifications non significatives), il serait a priori la source privilégiée des écarts avec les mesures. Néanmoins, le spectromètre utilisé dans cette étude présente des limites qui pourraient également être responsables des écarts. Une analyse et une discussion sont présentées dans le paragraphe II.5.2.3 au sujet des limites du spectromètre et de l'origine des écarts.



**Figure II.11** Spectres de fluence en énergie des neutrons normalisés par Gy thérapeutique délivré à la tumeur [ $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ], d'une part mesuré avec le spectromètre HERMEIS et d'autre part calculé avec MCNPX en un point particulier de la salle de traitement. Les énergies moyennes respectives sont de 3,21 et 4,07 MeV.

**Tableau II.8** Energie moyenne [MeV], contribution à la fluence en fonction de leur énergie [%] et fluence des neutrons [ $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ] obtenues avec le spectromètre HERMEIS et avec MCNPX.

Méthode	$\langle E \rangle$	$E < 1 \text{ eV}$	$1 \text{ eV} < E < 100 \text{ keV}$	$100 \text{ keV} < E < 10 \text{ MeV}$	$E > 10 \text{ MeV}$	Fluence
HERMEIS	3,21	14	33	49	4	$8,37 \times 10^5$
MCNPX	4,07	28	24	42	6	$2,11 \times 10^6$

### II.5.2.2 Comparaison des équivalents de dose neutroniques

Les résultats de la comparaison entre les équivalents de dose neutroniques calculés avec MCNPX et mesurés avec les CR-39 pour les deux configurations de traitement de 178 et 220 MeV sont présentés dans le tableau II.9. Des surestimations importantes sont observées avec les simulations atteignant des rapports moyens pour toutes les profondeurs et les distances latérales de  $\sim 5,5$  et  $\sim 6,4$ , respectivement avec les configurations de 178 et 220 MeV. Néanmoins, les diminutions des équivalents de dose avec la profondeur dans le fantôme et la distance latérale par rapport à l'axe du faisceau sont fidèlement reproduites pour les deux configurations de traitement.

Ces écarts peuvent être attribués à la fois aux simulations et aux CR-39. Les explications de ces écarts sont données en détail dans le paragraphe II.5.2.3.

**Tableau II.9** Résultats des équivalents de dose neutroniques [ $\text{mSv Gy}^{-1}$ ] calculés avec MCNPX et mesurés avec les CR-39 développés par Polimi pour les deux configurations de traitement de 178 et 220 MeV. Les erreurs statistiques (Err. stat) [%] sont également indiquées. Les positions latérales A, D, B, E et C sont rangées par distances croissantes à l'axe du faisceau, respectivement à 4,25, 6,75, 8,65, 12,15 et 13,15 cm pour les cinq profondeurs de 5, 10, 20, 30 et 40 cm.

Profondeur	Position latérale	Configuration de 178 MeV				Configuration de 220 MeV			
		MCNPX		Mesures		MCNPX		Mesures	
		Dose	Err. stat	Dose	Err. stat	Dose	Err. stat	Dose	Err. stat
5 cm	A	6,66	2	1,51	0	19,25	1	3,96	3
	D	4,76	2	0,63	6	15,12	1	2,31	2
	B	4,47	2	0,54	1	13,91	1	1,78	4
	E	3,74	2	0,44	8	11,44	1	1,49	2
	C	3,84	2	0,45	1	11,65	1	1,22	1
10 cm	A	4,26	2	1,90	14	11,87	1	3,70	3
	D	3,01	3	0,43	1	9,25	2	1,59	4
	B	2,64	3	0,34	1	8,10	2	1,20	2
	E	2,13	3	0,28	1	6,69	2	0,92	6
	C	2,11	3	0,29	1	6,51	2	0,89	7
20 cm	A	1,38	4	0,23	1	6,24	2	6,17	1
	D	1,21	4	0,22	8	4,59	2	1,40	6
	B	1,21	4	0,17	1	4,10	2	0,77	4
	E	0,99	5	0,13	4	3,19	3	0,59	2
	C	1,04	5	0,17	3	3,13	3	0,59	4
30 cm	A	0,65	6	0,11	3	2,68	3	0,55	3
	D	0,65	6	0,13	2	2,53	3	0,42	8
	B	0,62	6	0,10	1	2,21	3	0,39	8
	E	0,58	6	0,09	2	1,91	4	0,34	3
	C	0,56	6	0,09	0	1,91	4	0,37	1
40 cm	A	0,35	7	0,06	8	1,23	4	0,28	9
	D	0,35	7	0,05	9	1,23	4	0,24	8
	B	0,35	8	0,06	3	1,17	4	0,27	11
	E	0,27	8	0,06	5	1,08	5	0,25	6
	C	0,36	7	0,06	13	1,08	5	0,26	6

### II.5.2.3 Limites de la comparaison simulation-mesure pour les neutrons secondaires

L'approche comparative simulation-mesure entreprise dans ce chapitre pour vérifier la capacité du modèle développé à l'aide de MCNPX à reproduire le champ secondaire neutronique (fluence et dose) a montré des écarts importants. Ce paragraphe propose donc une analyse des résultats pour tenter d'en déterminer les causes, les limites des moyens de mesure utilisés ainsi qu'une revue de la littérature sur des études ayant effectué des mesures similaires de fluence ou de dose neutronique.

Tout d'abord, la forme du spectre est correctement reproduite sur l'ensemble de la plage d'énergie étudiée. Le facteur d'échelle de  $\sim 2$  pourrait être attribué aux réponses en fluence du spectromètre HERMEIS qui sont obtenus par simulations MCNPX. Elles n'ont pour le moment été validées expérimentalement qu'avec des faisceaux mono-énergétiques de neutrons d'énergie maximale 2,5 MeV. Par conséquent, la possible surestimation de ces fonctions de réponse à plus haute énergie pourrait expliquer la sous-estimation de la fluence (Cheminet *et al.* 2012). Des mesures dans la direction du faisceau derrière la cuve d'eau confronteraient plus particulièrement le spectromètre aux neutrons de haute énergie préférentiellement émis dans cette direction. De même, un meilleur accord

avec les simulations dans le cas de mesures réalisées avec des énergies de traitement inférieures à 178 MeV comparativement à des énergies nettement supérieures pourrait confirmer les éventuelles lacunes des fonctions de réponse au-delà de 2,5 MeV. En effet, d'une part, moins de neutrons énergétiques sont créés et, d'autre part, une quantité considérablement plus grande est générée.

Comme précédemment évoqué, des écarts similaires ont été rencontrés lors du précédent travail de thèse, ce qui suggère également une origine liée aux simulations MCNPX. Les incertitudes sur les sections efficaces et les modèles nucléaires utilisés dans le cas où les sections efficaces ne sont pas disponibles sont très probablement l'une des sources d'écart avec les mesures. Dans ce travail, les modèles nucléaires interviennent en particulier pour les réactions nucléaires engendrées par les neutrons secondaires, au-delà de 150 MeV où les sections efficaces LA150N n'existent pas. L'incertitude sur les neutrons atteignant le point de calcul qui ont eux-mêmes été générés par des neutrons est donc très importante, sans pour autant pouvoir être réellement quantifiée. Par ailleurs, des approximations liées à la géométrie pourraient également provoquer ces écarts (modulateur, composition des matériaux).

En ce qui concerne les équivalents de dose mesurés avec les CR-39, leur utilisation dans un très large spectre énergétique différant fortement des conditions d'étalonnage introduit une forte incertitude. Cependant, la valeur de cette incertitude et l'influence des conditions cliniques sur les valeurs d'équivalents de dose sont difficiles à quantifier.

Tout d'abord, les CR-39 sont étalonnés pour des énergies incidentes de neutrons en partie plus faibles que celles rencontrées dans ce travail. L'étalonnage est fait pour des énergies allant de 0,565 à 100 MeV (Caresana *et al.* 2014) alors que des neutrons considérablement plus énergétiques ( $100 \text{ MeV} < E < 220 \text{ MeV}$ ) sont émis en protonthérapie (jusqu'à l'énergie incidente des protons supérieure à 160 MeV). Par conséquent, la réponse des CR-39 à ces hautes énergies n'est pas connue. Dans le cas où la sensibilité des CR-39 serait plus faible, une des raisons de la sous-estimation des équivalents de dose mesurés serait ainsi trouvée puisque ces neutrons très énergétiques contribuent fortement à la dose. Par ailleurs, les CR-39 sont caractérisés pour une plage de dose qui s'étend de 0,3 à 30 mSv alors que de nombreuses valeurs mesurées se situent en-dessous ou aux alentours de  $\sim 0,3$  mSv. Les incertitudes sur ces mesures sont élevées en raison de la faible densité de traces correspondante qui a posé des problèmes pour l'autofocus du système de lecture (cf. Annexe B) et donc pour le comptage de la densité de traces. Pour les plus forts équivalents de dose, bien qu'ils soient compris dans la plage de dose requise pour les CR-39, des superpositions de traces ont été observées, ce qui a faussé la densité de traces finale et l'interprétation en terme de TEL donc de dose ; ces problèmes se sont produits à partir de  $\sim 25000$  traces par  $\text{cm}^2$ . Ensuite, une cause supplémentaire qui expliquerait le rapport de  $\sim 6$  entre les mesures et les simulations est liée à la fois au vieillissement (*ageing* en anglais) des dosimètres qui ont été stockés des mois avant leur irradiation et à la perte de signal (*fading* en anglais) des dosimètres irradiés puisque, pour des raisons techniques, le traitement chimique requis avant la lecture a été réalisé  $\sim 3$  mois après l'irradiation. Des précautions ont tout de même été prises afin de limiter au mieux ces phénomènes et également prévenir l'exposition au radon et les divers dommages

(rayures, etc.) en stockant les CR-39 au froid. Il faut savoir qu'une étude réalisée par Caresana *et al.* (2010) a montré pour les CR-39 développés par Polimi qu'un *ageing* et un *fading* de six mois conduisent à sous-estimer l'exposition mesurée au radon de respectivement 25% et 40%. Pour une exposition aux neutrons, la sous-estimation n'a toutefois pas été quantifiée mais elle est probablement encore plus importante. De surcroît, la dépendance angulaire des CR-39 entraîne également une sous-estimation des valeurs mesurées puisqu'à partir d'un certain angle d'incidence des neutrons par rapport à la normale à la surface du dosimètre, les neutrons interagissent moins bien avec les CR-39. Cependant, la caractérisation complète de cette dépendance angulaire n'a pas été réalisée pour le moment, ce qui empêche de quantifier l'incertitude associée (Caresana *et al.* 2014b). Enfin, les convertisseurs en PMMA n'ont pas pu être utilisés car les dosimètres ont été insérés entre les plaques du fantôme, causant probablement un impact sur la fonction de réponse et introduisant une nouvelle source d'incertitude.

À noter que le véritable enjeu pour les CR-39 réside dans leur étalonnage qui est généralement réalisé avec des faisceaux de neutrons mono-énergétiques ou une source d'Américium-Béryllium. Il n'est donc pas adapté à la protonthérapie où le spectre incident des neutrons s'étend des énergies thermiques aux hautes énergies, empêchant la caractérisation de la fonction de réponse et ainsi une évaluation fiable de l'équivalent de dose. De plus, dans les cas où la fonction de réponse des CR-39 est disponible, le recours aux simulations MC pour obtenir le spectre de fluence en énergie des neutrons afin d'appliquer cette fonction est indispensable (Sayah 2012). Cette solution n'est donc pas rigoureusement correcte puisqu'elle implique des incertitudes supplémentaires sur le spectre calculé.

De même, comme pour la spectrométrie, les simulations MCNPX peuvent être à l'origine des écarts obtenus. En plus des approximations faites lors de la modélisation et des incertitudes relatives aux sections efficaces et aux modèles nucléaires, le calcul des équivalents de dose est effectué en convertissant la fluence de tous les neutrons qui traversent les sphères représentant les CR-39 en équivalent de dose. Néanmoins, tous les neutrons ne provoquent pas nécessairement de protons de recul et ne contribuent donc pas à la formation de trace, ce qui expliquerait que les équivalents de dose calculés soient plus importants que ceux mesurés. Cette explication est d'autant plus réaliste si les CR-39 ont une sensibilité amoindrie aux neutrons d'énergie supérieure à 100 MeV, puisque la fluence calculée tient bien compte de ces neutrons.

Les études dans la littérature consacrée à la comparaison simulation-mesure avec des CR-39 en protonthérapie ont également reporté des différences importantes. Islam *et al.* (2013) ont enregistré pour trois énergies de traitement en entrée de ligne (78, 162 et 226 MeV) la dose due aux neutrons lors des simulations avec FLUKA en prenant en compte uniquement les neutrons avec une énergie inférieure ou égale à 20 MeV. Cette énergie correspond au seuil de sensibilité des CR-39 utilisés lors de leur étude. Des rapports simulation/mesure compris entre 2 et 4 dans un fantôme et jusqu'à 6 dans l'air ont été observés, avec les plus grands écarts pour les énergies de protons de 162 et 226 MeV. Moyers *et al.* (2008) ont comparé les simulations MCNPX avec des mesures effectuées par des CR-39 pour une énergie incidente de protons en entrée de ligne de 250 MeV. La démarche entreprise est différente de ce travail puisque des calculs de dose absorbée ont été réalisés, la comparaison portant sur des mGy Gy<sup>-1</sup>.



Les simulations MCNPX surestimaient les valeurs mesurées à proximité de l'isocentre dans un fantôme d'eau et de polystyrène d'un facteur  $\sim 2$  et les sous-estimaient par un facteur 3-5 à une distance de  $\sim 1$  m.

Enfin, bien que les radiamètres d'ambiance n'aient pas été utilisés dans ce travail, des écarts en termes d'équivalent de dose ambiant sont reportés dans la littérature entre simulation et mesure. Pour une énergie de protons de  $\sim 65$  MeV, Carnicer *et al.* (2012) ont observé un rapport de  $\sim 2.3$  pour des mesures réalisées avec un Studsvik et des simulations avec MCNPX, avec une surestimation des simulations. Polf *et al.* (2005) et Yan *et al.* (2005) ont également obtenu des rapports compris entre 0,5 et 3,3 pour une énergie de traitement de 152 MeV. Contrairement à ce travail, les simulations sous-estimaient les mesures effectuées avec des sphères de Bonner. Les auteurs ont attribué ces écarts, d'une part, à la modélisation simplifiée du modulateur et, d'autre part, aux sphères de Bonner qui ont sous-estimé la contribution des neutrons issus de la CIN.

## II.6 CONCLUSION

La modélisation réalisée dans le précédent travail de thèse (Sayah 2012) a été étendue à trois configurations de traitement supplémentaires de 162, 192 et 220 MeV, de façon à couvrir toute la gamme d'énergie en entrée de ligne disponible avec la gantry. La modélisation de ces trois configurations a concerné dans un premier temps les sources de protons en utilisant un modèle unique de source développé par le CPO et dans un second temps, les éléments impliqués dans la mise en forme du faisceau (seconds diffuseurs ou modulateurs).

Une comparaison entre les DDP et les PLM calculés et mesurés a finalement été réalisée pour s'assurer de la fiabilité des modélisations. Un très bon accord global a été trouvé lors de cette comparaison puisque tous les écarts entre les différents critères de comparaison des DDP (parcours, largeurs de modulation et de la pénombre distale) et des PLM (largeurs de champ à 90% et 50% et largeur de la pénombre latérale) sont inférieurs à l'écart maximal acceptable de 2 mm. Des écarts similaires ont été observés dans des études consacrées également à une approche comparative simulation-mesure sur les distributions de dose des protons primaires (Hérault *et al.* 2005, Newhauser *et al.* 2005, Polf *et al.* 2007, Koch *et al.* 2008, Faddegon *et al.* 2015). Par conséquent, les configurations de traitement modélisées sont considérées comme validées, du modèle unique de source aux éléments intégrés dans les lignes (dimensions, composition et masse volumique). Elles sont donc capables de reproduire fidèlement les faisceaux de protons avec suffisamment de précision, étant donné l'objectif qui est de calculer des doses neutroniques aux organes sains des patients.

Néanmoins, les meilleures performances du TPS montrent que des améliorations liées à la modélisation MCNPX pourraient encore être apportées.

La comparaison des spectres de fluence en énergie des neutrons mesuré et calculé en un point particulier dans la salle de traitement a montré une surestimation de l'ensemble du spectre, notamment au niveau des neutrons thermiques où un rapport de  $\sim 6$  a été observé. Les équivalents de dose dus aux neutrons secondaires sont également surestimés par les simulations comparativement aux mesures faites avec les CR-39, d'un facteur  $\sim 6$  pour les deux configurations de traitement de 178 et 220 MeV.

Les nombreuses limites du spectromètre ou des CR-39 suggèrent que les simulations restent un moyen approprié pour estimer les doses neutroniques en dépit des incertitudes inhérentes (sections efficaces, modèles nucléaires, géométrie). De plus, la cohérence entre les écarts simulation-mesure reportés dans la littérature et ceux observés dans ce travail conforte la pertinence du modèle MCNPX pour répondre à l'objectif de la thèse qui est avant tout de proposer une méthodologie pour améliorer la radioprotection des patients. Au final, au regard des résultats et des limites des deux techniques, l'incertitude totale sur les calculs de doses neutroniques aux organes sains réalisés avec le modèle MCNPX de la ligne de la gantry du CPO peut raisonnablement être considérée de  $\sim 50\%$ .

Dans le chapitre suivant, les trois configurations de traitement validées dans ce chapitre ainsi que celle de 178 MeV vont être utilisées pour effectuer des calculs de doses secondaires neutroniques en reproduisant des traitements de craniopharyngiome réalistes effectués au CPO. Des fantômes d'un et dix ans ainsi qu'un adulte seront considérés pour représenter les patients et une étude paramétrique sera réalisée afin de vérifier l'influence de différents paramètres d'irradiation sur les doses neutroniques, dont l'énergie en entrée de ligne, la largeur de modulation ou encore l'ouverture du collimateur.



## Chapitre III **ÉTUDE PARAMÉTRIQUE**

### III.1 INTRODUCTION

Les neutrons secondaires inhérents à la protonthérapie posent des problèmes de radioprotection des patients. En effet, de sévères effets secondaires tels que le développement de cancers radio-induits peuvent apparaître des années après le premier traitement, en particulier chez les patients pédiatriques (Meadows *et al.* 1992, Zacharatou Jarlskog et Paganetti 2008, Athar et Paganetti 2011). De nombreuses études ont ainsi été réalisées afin d'estimer ces doses neutroniques lorsque la technique de mise en forme passive est utilisée (Yan *et al.* 2002, Roy et Sandison 2004, Polf *et al.* 2005, Polf et Newhauser 2005, Mesoloras *et al.* 2006, Zheng *et al.* 2007, Fontenot *et al.* 2008, Zacharatou Jarlskog *et al.* 2008, Martinetti 2009, Shin *et al.* 2009, Sayah 2012) et ont montré que celles-ci dépendent :

- des paramètres d'irradiation (énergie de traitement, largeur de modulation, ouverture du collimateur, etc.) utilisés pour conformer la dose thérapeutique au PTV ;
- de la distance entre le point où sont estimées les doses neutroniques et l'isocentre ;
- de l'incidence de traitement avec laquelle le faisceau de protons est délivré au patient ;
- de l'installation de protonthérapie où est réalisé le traitement (design de la ligne, composition et densités des matériaux, système de protection contre les neutrons).

Des conditions de traitement identiques pour l'ensemble des simulations ont été considérées lors du précédent travail de thèse sur les traitements intracrâniens (Sayah 2012). C'est pourquoi la variation des doses neutroniques en fonction de certains paramètres est étudiée dans ce travail en utilisant une approche purement numérique, basée sur la géométrie MCNPX de la ligne de la gantry déjà existante et les configurations de traitement modélisées dans le chapitre précédent. Le niveau des doses neutroniques rencontrées au CPO sera donc évalué.

L'objectif est de réaliser une étude paramétrique en reproduisant des traitements réalistes pour un craniopharyngiome, une tumeur située au centre du cerveau qui se développe principalement chez les patients pédiatriques. Les paramètres modifiés à chaque traitement en clinique ont été étudiés individuellement afin de déterminer leur influence sur les doses neutroniques calculées à vingt-cinq organes sains de fantômes voxélisés. D'une part, les paramètres sont l'incidence de traitement, l'énergie en entrée de ligne, la largeur de modulation, l'ouverture du collimateur, l'épaisseur du collimateur, l'épaisseur du compensateur et la taille de l'air gap. D'autre part, des fantômes de un an et dix ans ainsi qu'un adulte ont été utilisés pour représenter le patient. En sélectionnant les vingt-cinq organes sains d'intérêt répartis dans les trois régions anatomiques du corps, tête-et-cou, thoracique et pelvienne, l'influence de la distance entre les organes et à la fois le collimateur (source de neutrons externes) et l'isocentre (source de neutrons internes) a également été étudiée.

D'autres calculs ont également été réalisés pour expliquer les variations de doses observées avec l'étude paramétrique. Le spectre de fluence en énergie des neutrons a été calculé directement aux organes sains pour analyser l'exposition des patients plus importante avec les incidences de traitement latérales. Des simulations ont été lancées en suivant les particules chargées légères ( $A < 5$ ) pour quantifier leur contribution aux doses neutroniques calculées avec MCNPX. Finalement, une étude portant sur les neutrons internes (fluence et dose) a été entreprise pour déterminer leur rôle dans la variation des doses neutroniques avec l'ouverture du collimateur, selon l'incidence de traitement utilisée.

Le chapitre est divisé en deux grandes parties. La première partie détaille le traitement typique d'un craniopharyngiome au CPO, les fantômes numériques utilisés, l'ensemble des conditions de traitement étudiées pour l'étude paramétrique et les simulations MCNPX. La deuxième partie est consacrée à la présentation des résultats, avec les différences au niveau des valeurs de doses calculées avec et sans les particules chargées légères suivies lors des simulations, les variations des doses dues aux neutrons en fonction de chaque paramètre étudié et enfin les résultats de l'étude concernant les neutrons internes.

## **III.2 PREPARATION DE L'ETUDE PARAMETRIQUE**

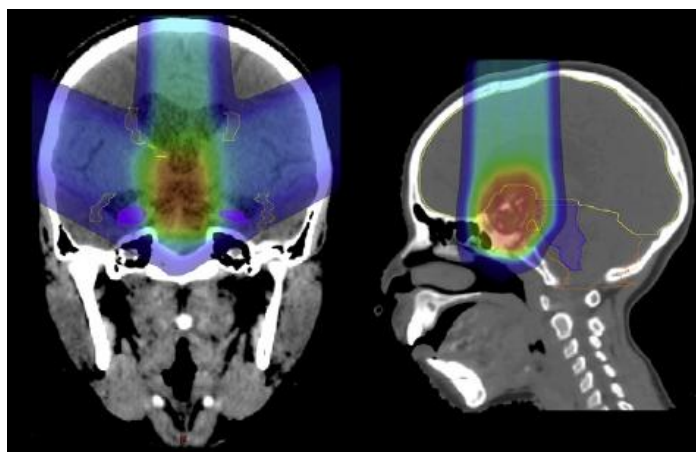
La préparation de l'étude paramétrique a consisté à sélectionner un type de tumeur afin de reproduire des traitements réalistes lors des simulations. Ensuite, les fantômes de différents âges ont été intégrés dans la géométrie modélisée pour représenter les patients et les valeurs utilisées pour les paramètres d'irradiation ont été déterminées. La dernière étape de la préparation concerne les réglages et les méthodes utilisés pour les simulations MCNPX afin de calculer les grandeurs physiques désirées.

### **III.2.1 Traitement typique pour un craniopharyngiome au CPO**

La tumeur considérée lors de ce travail est un craniopharyngiome (~13% de l'activité du CPO) (cf. figure III.1), une tumeur qui se développe dans le cerveau à proximité de l'hypophyse et qui apparaît principalement chez des patients âgés de 5 à 14 ans et de 65 à 74 ans (Bunin *et al.* 1998). Bien que cette tumeur soit bénigne, à savoir qu'elle n'est pas cancéreuse et ne peut pas métastaser dans d'autres parties du corps, elle peut grossir et ainsi comprimer les nerfs optiques, l'hypothalamus ou l'hypophyse entraînant de sévères troubles de la vision ou hormonaux. Dans les cas où une exérèse totale de la tumeur s'avère possible, le traitement par protonthérapie est alors privilégié car il présente l'avantage de détruire les cellules tumorales restantes tout en épargnant au mieux les OAR environnants (nerfs et chiasma optiques, tronc cérébral). Des études ont d'ailleurs

montré que la protonthérapie est plus efficace que la RCMI pour limiter la dose thérapeutique reçue par ces OAR lors du traitement d'un craniopharyngiome (Beltran *et al.* 2012, Boehling *et al.* 2012).

Le schéma de traitement typique pour un craniopharyngiome au CPO se distingue par une dose thérapeutique totale prescrite au PTV de 49,1 Gy-proton délivrée en 30 fractions, correspondant à une dose de 54 Gy équivalent cobalt en considérant un EBR de 1,1 pour les protons (CIUR 78 2007, Paganetti 2014). Cinq incidences de traitement sont habituellement utilisées au CPO pour la balistique : latérale droite (LD) (*gantry* : 270°, *table* : 0°), supérieure droite (SD) (270°, 45°), latérale gauche (LG) (90°, 0°), supérieure gauche (SG) (90°, 320°) et antéro-supérieure (AS) (270°, 90°). À noter que la ligne de la gantry est orientée à 0° lorsqu'elle est verticale et que le faisceau de protons est dirigé vers le plafond, le sens de rotation étant le sens trigonométrique. Par conséquent, dans le cas du traitement d'un craniopharyngiome, elle est toujours orientée horizontalement dans le plan de la table.



**Figure III.1** Images tomodensitométriques d'un patient, coupe coronale (gauche) et coupe sagittale (droite), sur lesquelles l'emplacement du craniopharyngiome correspond à l'irradiation maximale symbolisée en rouge (Boehling *et al.* 2012).

### III.2.2 Représentation des patients avec MCNPX

Les fantômes hybrides de la série *UFH* pour *University of Florida Hybrid*, développés par l'université de Floride en collaboration avec le *US National Cancer Institute*, ont été utilisés (Lee *et al.* 2007, 2008, 2010, Hurtado *et al.* 2012).

Les fantômes du nouveau-né, de un, cinq, dix et quinze ans ainsi que l'adulte existent, chacun pour les deux sexes ; au total, il y a douze fantômes représentant des individus de référence. Ils ont été créés à partir d'images tomodensitométriques de patients dont l'âge correspond à celui des fantômes, sur lesquelles plus de cent soixante organes et tissus d'intérêt ont été contourés. Ces images ont ensuite été importées dans le logiciel de conception assistée par ordinateur Rhinocéros® pour modéliser les fantômes en trois dimensions ([www.rhino3d.com](http://www.rhino3d.com)). Pour ce faire, des représentations mathématiques de la géométrie en trois dimensions permettant de décrire des

formes simples (ligne, cercle) et complexes (objet en trois dimensions de forme quelconque), appelées surfaces NURBS (Non-uniform rational B-spline), ont été utilisées (Piegl 1991). Le principal avantage de ces surfaces est de pouvoir être facilement modifiées et déformées pour prendre la forme souhaitée. Les dimensions des fantômes ont ensuite été ajustées pour correspondre aux données anthropométriques de référence en termes de morphologie (taille des patients, circonférence de la tête, etc.) (Anthrokids 1975, 1977, NHANES III 1988-1994, NHANES IV 1999-2002) tandis que les données relatives aux tissus et aux organes (masses, compositions et densités) ont été extraites des rapports de la CIPR et de la CIUR (CIUR 46 1992, CIPR 89 2002, CIPR 100 2006). Enfin, les fantômes ont été voxélisés pour pouvoir être utilisés dans les codes de calcul MC.

Lors du précédent travail de thèse, les fichiers au format MCNPX nécessaires à l'intégration de l'ensemble des fantômes dans la géométrie ont été créés (Sayah 2012). Seuls les fantômes féminins de un et dix ans ainsi que le fantôme adulte masculin ont été utilisés dans ce travail, ils s'appellent respectivement UFH01F, UFH10F et UFHADM selon la nomenclature établie par leurs créateurs (Lee *et al.* 2010). Ils sont présentés sur la figure III.2 en trois dimensions et leurs caractéristiques, à savoir leur taille et leur masse, sont récapitulées dans le tableau III.1.



**Figure III.2** Les trois fantômes de la série UFH en trois dimensions : UFH01F (gauche), UFH10F (centre) et UFHADM (droite).

**Tableau III.1** Caractéristiques des trois fantômes de la série UFH utilisés.

Fantôme	Taille en position debout [cm]	Masse totale du corps [kg]
UFH01F	76	9,98
UFH10F	138	32,35
UFHADM	176	73,39

### III.2.3 Conditions de traitement

L'étude paramétrique a été réalisée pour les trois fantômes UFH01F, UFH10F et UFHADM. Néanmoins, les résultats présentés dans ce chapitre concernent uniquement le fantôme UFH10F tandis que ceux pour les fantômes UFH01F et UFHADM sont disponibles respectivement dans les annexes C et D. Le fantôme de dix ans a été privilégié car la probabilité de développer un craniopharyngiome est plus élevée à cet âge. À titre qualitatif, le paragraphe III.3.8 présente tout



de même une comparaison des doses neutroniques reçues par les trois fantômes pour un traitement identique.

L'étude paramétrique a consisté à varier un à un chaque paramètre d'irradiation lors des simulations MCNPX pour observer leur influence individuelle sur les doses neutroniques aux organes sains des fantômes. Les autres paramètres d'irradiation sont alors fixés aux conditions de traitement choisies comme référence, basées sur la configuration de traitement de 178 MeV (cf. tableau III.2). Les valeurs des paramètres d'irradiation ont été déterminées suite à la revue de dossiers de patients de tous âges traités pour un craniopharyngiome au CPO. Elles correspondent donc à des situations typiquement rencontrées en clinique, de façon à calculer des doses neutroniques représentatives de la réalité. Cependant, certaines valeurs ont dû être adaptées à la taille du cerveau du fantôme UFH01F ou pour des raisons techniques :

- des compensateurs d'épaisseur 0,9, 2,9, 8,4 et 12,9 cm ont été utilisés respectivement pour les configurations de traitement de 162, 178, 192 et 220 MeV afin de cibler uniquement le cerveau et maintenir le parcours des protons à  $\sim 7,1$  cm. À noter que les épaisseurs de 8,4 et 12,9 cm sont plus importantes que celles habituellement utilisées pour le traitement d'un craniopharyngiome. De même, l'énergie en entrée de ligne de 220 MeV n'est jamais nécessaire pour les traitements pédiatriques mais elle est étudiée ici pour obtenir les valeurs de doses neutroniques les plus pénalisantes ;
- l'ouverture du collimateur maximale a été fixée à 8 cm de diamètre pour limiter la largeur du champ à la juste dimension du cerveau du fantôme ;
- la largeur de modulation et l'épaisseur du compensateur maximales autorisées lorsque la configuration de traitement de référence est utilisée sont respectivement de 6,5 cm (parcours des protons dans le patient de  $\sim 7,1$  cm) et de 4 cm (parcours des protons dans le patient de  $\sim 6$  cm et largeur de modulation de 5,6 cm), afin que le SOBP soit entièrement localisé dans le cerveau ;
- la valeur minimale pour l'épaisseur du collimateur est de 5 cm afin de stopper le faisceau de protons de 178 MeV. À noter que l'épaisseur du collimateur est fixée à 6,5 cm pour tous les traitements au CPO mais d'autres centres de protonthérapie ajustent son épaisseur en fonction de l'énergie incidente des protons (Zheng *et al.* 2007, Taddei *et al.* 2009), c'est pourquoi ce paramètre a tout de même été étudié ;
- la taille de l'air gap maximale testée est de 12 cm afin de mieux apprécier l'influence de ce paramètre sur les doses neutroniques même si en routine clinique elle n'est jamais aussi importante car elle agit défavorablement sur la largeur de la pénombre latérale. Elle est donc réduite à son minimum au CPO comme dans d'autres installations de protonthérapie (Shin *et al.* 2009).

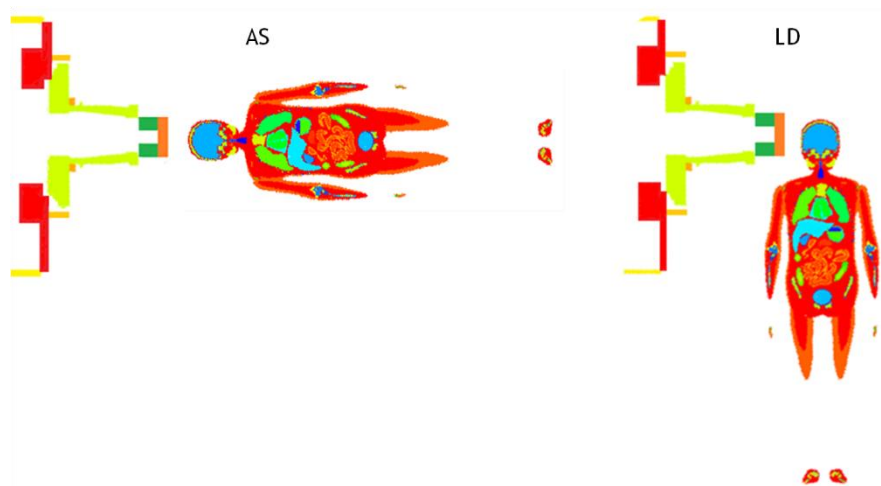
Les valeurs minimales, intermédiaires et maximales de chaque paramètre d'irradiation étudié pour les trois fantômes UFH01F, UFH10F et UFHADM sont finalement précisées dans le tableau III.2.

Par ailleurs, l'étude paramétrique a été réalisée pour les deux incidences de traitement AS et LD qui correspondent à une exposition des patients aux doses neutroniques respectivement les plus faibles et les plus fortes lors d'un traitement (cf. figure III.3) (Sayah 2012). Le premier objectif de cette comparaison est d'identifier les causes de ces différents niveaux de dose, en s'intéressant notamment à la fluence en énergie des neutrons reçus par les organes sains. Le deuxième objectif est de mettre en évidence des variations de doses neutroniques en fonction des paramètres d'irradiation distinctes selon l'incidence utilisée. L'incidence de traitement SD a également été utilisée et a conduit à des doses neutroniques comprises entre celles des incidences AS et LD, le patient étant orienté à 45° par rapport à l'axe du faisceau de protons. C'est pourquoi les résultats pour cette incidence sont présentés en annexe E car ils présentent moins d'intérêt pour la discussion menée dans la partie III.3. De même, les incidences LG et SG n'ont pas été considérées dans ce travail car ce sont les symétriques par rapport au patient respectivement des incidences LD et SD. Les variations en fonction des paramètres d'irradiation et les valeurs des doses neutroniques sont donc identiques, à l'exception des organes dissymétriques.

Finalement, vingt-cinq organes sains ont été sélectionnés pour le calcul des doses dues aux neutrons, répartis dans trois régions du corps : tête-et-cou, thoracique et pelvienne. L'influence de la distance entre les organes sains et à la fois le collimateur et le champ de traitement sur les doses neutroniques sera ainsi évaluée.

**Tableau III.2** Paramètres d'irradiation pour l'étude paramétrique et leur plage de variation. Les valeurs des paramètres pour les conditions de traitement de référence sont également indiquées.

Paramètre d'irradiation	Valeurs minimales		Conditions de référence		Valeurs maximales	
Energie en entrée de ligne [MeV]	162	-	178	192	220	
Largeur de modulation [cm]	1	3	5,6	-	6,5	
Ouverture du collimateur (diamètre) [cm]	3	-	5,5	7	8	
Epaisseur du collimateur [cm]	5	-	6,5	7,5	8,5	
Epaisseur du compensateur [cm]	1	2	2,9	-	4	
Taille de l'air gap [cm]	1	-	4,3	8	12	



**Figure III.3** Représentation MCNPX dans le plan de l'isocentre des incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD) avec le fantôme UFH10F.

### III.2.4 Simulations MCNPX et définition des tally

Les doses neutroniques ont été calculées à l'aide d'un tally de type F6 utilisés sur le volume de chaque organe. Les valeurs obtenues sont des  $\text{MeV g}^{-1}$  par proton simulé  $p$  qui sont ensuite converties en dose absorbée  $D_{\text{abs}}/p$  qui s'exprime en  $\mu\text{Gy}$ . La normalisation par Gy thérapeutique délivrée à la tumeur  $D$  est ensuite nécessaire pour pouvoir comparer les valeurs de doses neutroniques obtenues pour des conditions de traitement différentes.

Pour ce faire, la méthode pour normaliser la fluence dans le chapitre II a de nouveau été considérée ici. La sphère de 1 cm de diamètre a été positionnée dans le cerveau (~milieu du SOBP) pour obtenir à l'aide d'un tally de type F6 le nombre total de protons  $p/D$  requis pour déposer 1 Gy. Le calcul de la dose absorbée neutronique normalisée par Gy thérapeutique délivré à la tumeur, appelée  $D_{\text{abs}}/D$  dans la suite de ce chapitre, est finalement donnée par l'équation (III.1). À noter que la position de la sphère dans le cerveau a été ajustée pour toutes les conditions de traitement afin de la maintenir au niveau du plateau du SOBP.

$$D_{\text{abs}}/D = D_{\text{abs}}/p \times p/D \quad (\text{III.1})$$

Au total,  $5 \times 10^7$  protons ont été simulés pour assurer des erreurs statistiques inférieures à 5% sur les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$ , bien que certains organes situés à distance du champ de traitement ou bien de petites tailles (vessie, ovaires, etc.) montrent des erreurs statistiques atteignant ~10%. Par ailleurs, seuls les protons, neutrons et photons ont été suivis, correspondant au *mode « n h p »* dans MCNPX tandis que les paramètres qui régissent la physique des interactions et le transport des particules sont identiques à ceux utilisés dans le chapitre II. De même, chaque simulation a été parallélisée sur 24 processeurs de 2,4 GHz, réduisant le temps de calcul à ~1 jour par condition de traitement.

Les spectres de fluence en énergie des neutrons ont été calculés pour les deux incidences AS et LD dans les conditions de traitement de référence (cf. paragraphe III.3.1). Ces calculs ont pour objectif de mettre en évidence l'impact de l'orientation du patient par rapport à l'axe du faisceau de protons sur la quantité et l'énergie des neutrons reçus par les organes sains. Un tally de type F4 associé à la carte E a été utilisé, toujours avec  $5 \times 10^7$  protons simulés ; les erreurs statistiques sont ainsi inférieures à 5% sur chaque intervalle d'énergie.

Lors des simulations réalisées avec le *mode* « *n h p* », les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  sont surestimées car elles prennent en compte les doses dues aux particules chargées légères ( $A < 5$ ) qui sont générées par les neutrons, à savoir les électrons, les noyaux de deutérium, tritium, hélium-3 et les particules alpha. En effet, ces dernières n'étant pas suivies, elles déposent leur dose localement où elles sont créées avant de disparaître et cette dose est ensuite associée aux neutrons qui ont engendré leur production. Par conséquent, afin de quantifier cette surestimation, un calcul de  $D_{\text{abs}}/D$  a été réalisé en suivant l'ensemble des particules citées ci-dessus, correspondant au *mode* « *n h p e d t s a* » (cf. paragraphe III.3.2). Ce calcul a uniquement été réalisé pour les conditions de traitement de référence car le temps de calcul est considérablement augmenté, passant de ~1 jour par simulation avec le *mode* « *n h p* » à ~5 jours avec le *mode* « *n h p e d t s a* ». Ceci s'explique par les interactions de particules beaucoup plus nombreuses à gérer par MCNPX. Une particularité avec le *mode* « *n h p e d t s a* » est que le modèle nucléaire ISABEL (Yariv et Fraenkel 1979, 1981) a été activé pour décrire uniquement les interactions nucléaires engendrées par les particules chargées car le modèle nucléaire Bertini ne le permettait pas (Pelowitz 2008). À noter enfin que dans la littérature, seul le *mode* « *n h p* » est utilisé pour ce type de calcul de doses secondaires neutroniques en protonthérapie (Fontenot *et al.* 2008).

Enfin, l'étude sur les neutrons internes a été réalisée pour expliquer les variations distinctes de  $D_{\text{abs}}/D$  observées avec l'ouverture du collimateur en fonction de l'incidence de traitement AS ou LD. Pour ce faire, un plan infini orthogonal à la direction de propagation du faisceau a été modélisé juste après la ligne de traitement avec une importance (carte IMP) nulle pour les neutrons. De cette manière, tous les neutrons externes sont stoppés avant d'atteindre le fantôme ; cette méthode a été introduite par Taddei *et al.* (2009). Un tally de type F6 a de nouveau été utilisé pour calculer les  $D_{\text{abs}}/D$  aux organes sains avec cette fois  $10^8$  protons simulés pour limiter les incertitudes statistiques à ~20%, en particulier pour les organes de la région pelvienne. La durée d'une simulation était ainsi de ~2 jours. Les spectres de fluence en énergie dus aux neutrons internes ont également été calculées à l'aide d'un tally de type F4 et de la carte E, toujours en simulant  $10^8$  protons pour avoir des erreurs statistiques inférieures de ~15% sur chaque intervalle d'énergie.

Les erreurs statistiques reportées lors de ce travail de thèse pour chaque valeur de  $D_{\text{abs}}/D$  illustrent une composante de l'incertitude associée aux calculs. Cependant, l'incertitude globale est plus importante, notamment à cause des incertitudes sur les bibliothèques de sections efficaces ou les modèles nucléaires utilisés avec MCNPX (Takada 1996, Tayama *et al.* 2002, Ottaviano *et al.* 2014). D'autres incertitudes ont pour origine la géométrie modélisée, la composition et la densité

des matériaux ; celles-ci sont difficiles à évaluer compte tenu du manque de données techniques fournies par les constructeurs pour des raisons de propriété industrielle.

### III.3 VARIATIONS DE DOSES ABSORBEES DUES AUX NEUTRONS

#### III.3.1 Influence de l'incidence de traitement et de la distance au collimateur et au champ de traitement

Le tableau III.3 présente les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  reçues par les vingt-cinq organes sains considérés du fantôme UFH10F pour les deux incidences de traitement AS et LD et les conditions de traitement de référence. Les distances entre les organes et le collimateur sont également indiquées.

Les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  observées diminuent fortement lorsque la distance au collimateur (source de neutrons externes) et au champ de traitement (source de neutrons internes) augmente. Avec l'incidence AS, les  $D_{\text{abs}}/D$  calculées à la thyroïde et à la vessie sont respectivement de  $123 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$  et  $22 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ , soit un rapport de  $\sim 5,6$ . De même, l'incidence LD montre une diminution des  $D_{\text{abs}}/D$  d'un rapport de  $\sim 4,2$  entre la thyroïde ( $321 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) et la vessie ( $76 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ). Ces résultats sont cohérents avec ceux reportés dans la littérature (Roy et Sandison 2004, Mesoloras *et al.* 2006, Fontenot *et al.* 2008, Martinetti 2009, Sayah 2012). Par ailleurs, les résultats montrent que les  $D_{\text{abs}}/D$  obtenues avec l'incidence LD sont nettement supérieures à celles obtenues avec l'incidence AS. En effet, la thyroïde et la vessie reçoivent  $\sim 2,6$  et  $\sim 3,4$  fois moins de doses neutroniques avec l'incidence AS. La cause des plus faibles valeurs avec l'incidence AS est que la distance d'un organe donné par rapport au collimateur est plus grande qu'avec l'incidence LD en raison des orientations respectives du fantôme. Par exemple, la thyroïde se retrouve à 29,6 et 21,6 cm du collimateur respectivement pour les incidences AS et LD. De plus, la position du patient le long de l'axe du faisceau avec l'incidence AS entraîne la partie haute du corps, notamment les régions tête-et-cou et thoracique, à agir comme une *protection naturelle* contre les neutrons externes pour les parties basses du corps, respectivement les régions thoracique et pelvienne. Les neutrons sont ainsi ralentis et atteignent les organes sains avec une plus faible énergie. Ce n'est pas le cas lorsque le patient est orienté à  $90^\circ$  par rapport à l'axe du faisceau puisque les organes sains sont directement exposés aux neutrons externes. Cependant, ce phénomène de *protection naturelle* est également présent avec l'incidence LD pour les organes situés à gauche du patient tels que l'estomac ou encore la rate. Les neutrons externes sont ralentis par la partie droite du corps, ce qui entraîne un gradient latéral de dose. Le foie, qui est directement exposé aux neutrons externes, reçoit ainsi  $145 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$  alors que l'estomac reçoit seulement  $88 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ .

Bien que l'influence de l'incidence de traitement sur les doses neutroniques avait déjà été étudiée (Sayah 2012), les causes de ce comportement n'avaient pas été discutées. Par conséquent, dans le but d'identifier les différences entre AS et LD en termes de quantité, de type et d'énergie des neutrons reçus par le patient, les spectres de fluence en énergie ont été calculés aux organes

sains. La figure III.4 présente les spectres de fluence en énergie obtenus au cœur avec les deux incidences de traitement. Le cœur a été choisi car il est situé à une position représentative des deux incidences, à savoir le long ( $0^\circ$ ) et à  $90^\circ$  de l'axe du faisceau respectivement avec les incidences AS et LD. Les fluences totales sont de  $2,53 \times 10^7 \text{ cm}^{-2} \text{ Gy}^{-1}$  pour l'incidence LD et  $1,02 \times 10^7 \text{ cm}^{-2} \text{ Gy}^{-1}$  pour l'incidence AS, soit un rapport de  $\sim 2,5$ . Elles confirment donc que les organes sains sont plus exposés aux neutrons lorsque l'incidence LD est utilisée. Cependant, l'énergie moyenne des spectres au cœur est plus importante avec l'incidence AS puisqu'elle est de 33,6 contre 18,1 MeV avec l'incidence LD. Ceci tient des contributions à la fluence totale des neutrons émis lors de la CIN ( $E > 10 \text{ MeV}$ ) qui sont de  $\sim 42\%$  et  $\sim 26\%$ , respectivement pour les incidences AS et LD, tandis que celles des neutrons thermiques ( $E < 1 \text{ eV}$ ) sont sensiblement identiques ( $\sim 40\%$ ).

**Tableau III.3** Comparaison des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] entre le *mode* « *n h p* » et le *mode* « *n h p e d t s a* ». Le fantôme UFH10F et les conditions de traitement de référence ont été utilisés tandis que les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD) ont été considérées. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Les distances [cm] entre chaque organe sain et le collimateur (colli.) sont également indiquées.

Organe	AS					LD				
	Distance au colli.	Mode « <i>n h p</i> »		Mode « <i>n h p e d t s a</i> »		Distance au colli.	Mode « <i>n h p</i> »		Mode « <i>n h p e d t s a</i> »	
		$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat		$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	17,6	212	2	181	2	14,5	289	2	256	1
Sinus	19,3	224	1	194	1	15,0	323	1	283	1
Glandes salivaires	23,9	156	2	125	1	17,3	314	1	277	1
Langue	25,2	154	2	126	2	17,9	280	1	244	1
Larynx	28,7	115	3	99	3	20,1	302	1	271	1
Thyroïde	29,6	123	6	82	3	21,6	321	2	280	2
Thymus	34,4	90	3	72	2	24,9	206	1	178	1
Seins	36,3	125	3	103	3	26,2	253	2	233	2
Trachée	36,3	94	5	82	5	26,4	238	2	211	2
Bronches	37,8	74	4	57	4	27,3	172	3	149	3
Œsophage	38,3	73	4	59	3	27,9	195	1	168	1
Poumons	40,8	74	1	63	1	30,0	166	0	146	0
Cœur	42,1	63	1	51	1	31,8	149	1	129	1
Foie	49,5	51	1	41	1	35,7	145	1	128	0
Estomac	51,1	45	2	37	1	41,6	88	1	76	1
Rate	52,4	52	2	42	2	43,9	78	1	64	2
Vésicule biliaire	53,2	44	3	36	3	39,5	142	2	122	2
Pancréas	54,3	41	2	34	3	43,1	87	2	76	2
Glandes surrénales	54,7	40	4	33	4	43,7	109	3	96	2
Reins	59,4	35	2	28	2	47,5	106	1	91	1
Colon	62,1	34	2	27	2	50,0	109	1	94	1
Intestin grêle	64,4	31	1	24	1	52,2	94	1	80	1
Ovaires	72,1	34	8	16	8	59,2	82	5	61	4
Utérus	72,3	19	8	16	9	59,5	80	5	71	5
Vessie	74,6	22	5	16	3	62,4	76	2	63	2

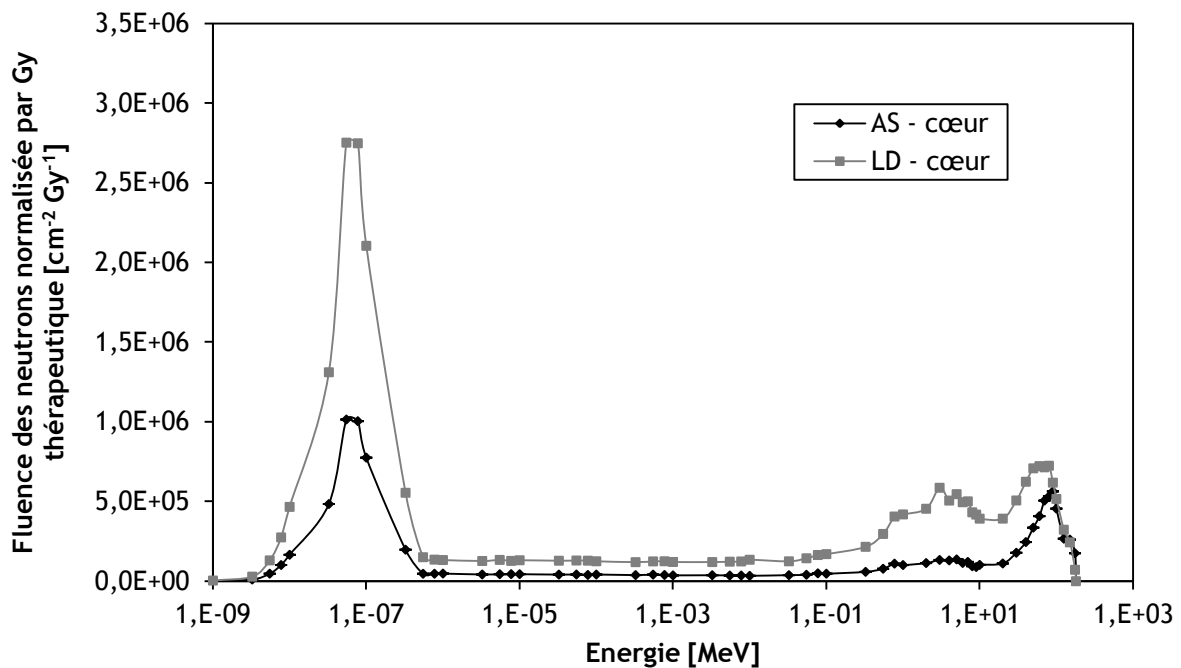


Figure III.4 Spectres de fluence en énergie des neutrons normalisés par Gy thérapeutique délivré à la tumeur [ $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ], calculés pour le cœur du fantôme UFH10F avec les conditions de traitement de référence et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les énergies moyennes respectives sont de 33,6 et 18,1 MeV.

### III.3.2 Contribution des particules chargées légères ( $A < 5$ ) aux doses neutroniques calculées avec MCNPX

Le tableau III.3 présente également les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  calculées avec le *mode* «  $n h p$  » et le *mode* «  $n h p e d t s a$  » pour les deux incidences de traitement. La surestimation observée avec le *mode* «  $n h p$  » va de 12% pour la trachée à 54% pour les ovaires avec l'incidence AS et de 8% pour les seins à 25% pour les ovaires avec l'incidence LD. Les surestimations plus importantes pour certains organes sains tels que la thyroïde, les ovaires et la vessie sont liées aux erreurs statistiques qui engendrent des imprécisions sur les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  calculées. En effet, les contributions des particules chargées légères sont en général relativement identiques pour l'ensemble des organes indépendamment de leur distance à l'isocentre et au collimateur, avec une moyenne de 20% et 13% respectivement pour les incidences AS et LD. Cependant, ces particules chargées déposent une dose plus significative dans la région tête-et-cou (de 30 à 40  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) que dans la région pelvienne (de 5 à 10  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) pour les deux incidences car elles sont produites en plus grande quantité à proximité du PTV et du collimateur, là où les neutrons ont une énergie plus élevée.

Aucune étude dans la littérature utilisant le *mode* «  $n h p e d t s a$  » pour des calculs de doses neutroniques n'a été repérée. Cette étude est donc très intéressante puisqu'elle amène plus de précision sur les valeurs de doses neutroniques calculées avec MCNPX. Par ailleurs, elle a permis de quantifier la contribution des particules chargées à la dose totale reçue par les organes sains. Ceci dit, en convertissant les  $D_{\text{abs}}/D$  en doses équivalentes à l'aide des facteurs de pondération  $w_R$  pour

les neutrons et chaque particule chargée, les valeurs pour les deux modes devraient se rapprocher. En raison du nombre conséquent de calculs à effectuer pour l'étude paramétrique, réalisée entièrement pour trois fantômes et pour des largeurs de modulation nécessitant plusieurs simulations, il a été décidé d'utiliser le *mode* « *n h p* » car il réduit la durée d'une simulation d'un facteur ~5.

### III.3.3 Influence de l'énergie de traitement en entrée de ligne

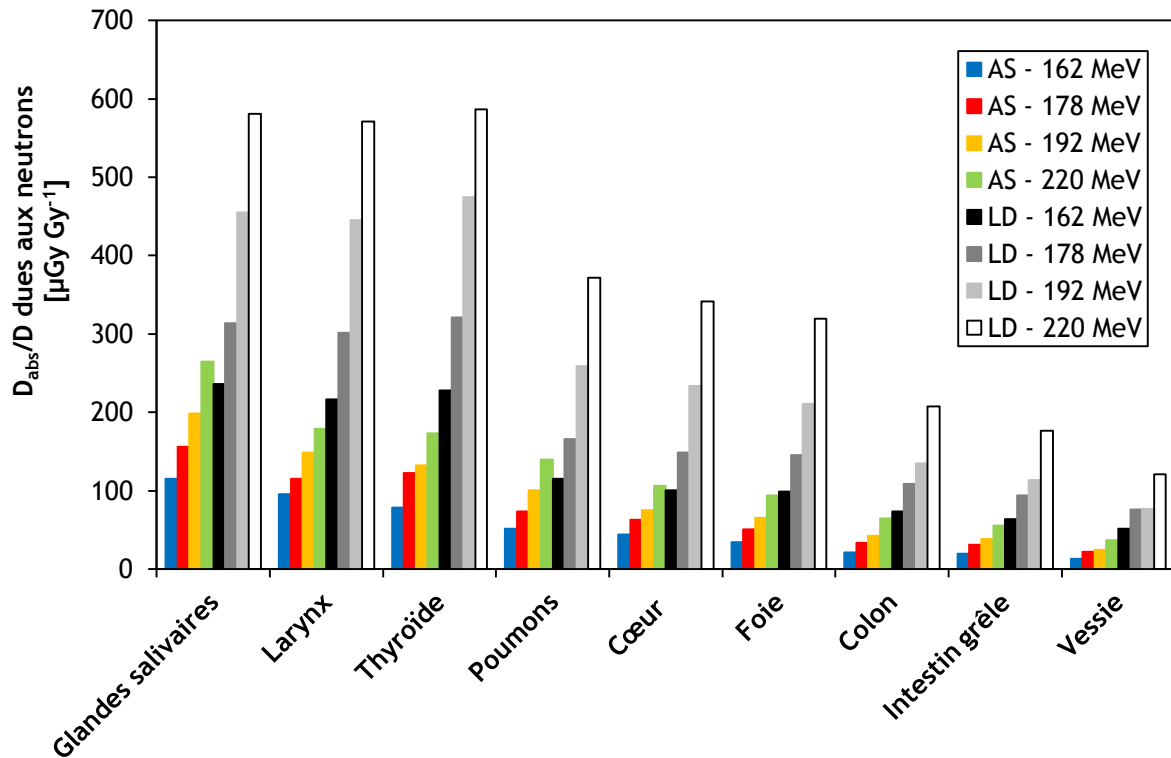
Le tableau III.4 présente les  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction de l'énergie de traitement en entrée de ligne pour les incidences de traitement AS et LD. Les résultats montrent que les  $D_{\text{abs}}/D$  augmentent fortement avec l'énergie de traitement puisqu'un rapport de ~2,5 est observé lorsque l'énergie est augmentée de 162 à 220 MeV, pour les deux incidences et pour tous les organes sains indépendamment de leur distance au champ de traitement et au collimateur. Par exemple, la thyroïde reçoit avec l'incidence AS 79 et 173  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$  respectivement pour les énergies de 162 et 220 MeV. Les valeurs correspondantes avec l'incidence LD sont de 228 et 587  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ . Ces augmentations de  $D_{\text{abs}}/D$  s'expliquent par les neutrons externes et internes qui sont générés en plus grande quantité et avec une plus grande énergie le long du parcours des protons lorsque l'énergie est de 220 MeV. Les études de Mesoloras *et al.* (2006), Zheng *et al.* (2007) et Shin *et al.* (2009) ont montré des variations de doses similaires avec l'énergie de traitement.

Afin d'illustrer les résultats, la figure III.5 présente sous forme d'histogramme les variations de  $D_{\text{abs}}/D$  avec l'énergie en entrée de ligne pour les deux incidences AS et LD et pour neuf organes sains représentatifs des trois régions d'intérêt : les glandes salivaires, le larynx et la thyroïde pour la région tête-et-cou, les poumons, le cœur et le foie pour la région thoracique et le colon, l'intestin grêle et la vessie pour la région pelvienne.



**Tableau III.4** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organe	AS								LD							
	162 MeV		178 MeV		192 MeV		220 MeV		162 MeV		178 MeV		192 MeV		220 MeV	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	164	2	212	2	305	1	399	1	231	2	289	2	417	1	511	1
Sinus	175	1	224	1	301	1	393	1	257	1	323	1	455	1	572	1
Glandes salivaires	115	1	156	2	199	1	265	1	236	1	314	1	455	1	581	1
Langue	110	2	154	2	192	1	260	2	194	1	280	1	411	1	531	1
Larynx	96	3	115	3	149	3	179	3	216	1	302	1	445	1	571	1
Thyroïde	79	3	123	6	133	3	173	4	228	2	321	2	474	1	587	1
Thymus	65	2	90	3	104	2	134	2	142	1	206	1	320	1	435	1
Seins	91	3	125	3	167	2	253	2	182	2	253	2	403	2	548	1
Trachée	73	5	94	5	119	4	146	4	180	2	238	2	364	1	502	1
Bronches	49	4	74	4	89	3	116	4	120	3	172	3	276	2	395	2
Œsophage	55	4	73	4	99	3	119	3	137	1	195	1	297	1	415	1
Poumons	52	1	74	1	101	1	140	1	115	0	166	0	259	0	372	0
Cœur	44	1	63	1	75	1	106	1	101	1	149	1	234	0	342	1
Foie	34	1	51	1	65	1	95	1	99	1	145	1	211	0	320	0
Estomac	31	2	45	2	61	1	84	1	61	1	88	1	128	1	200	1
Rate	36	2	52	2	76	2	104	2	51	2	78	1	113	1	176	1
Vésicule biliaire	31	3	44	3	59	2	86	3	97	2	142	2	191	1	298	1
Pancréas	28	2	41	2	53	2	73	2	59	2	87	2	118	1	186	1
Glandes surrénales	30	5	40	4	59	3	82	3	73	3	109	3	150	2	227	2
Reins	25	2	35	2	47	1	70	2	72	1	106	1	133	1	207	1
Colon	21	2	34	2	43	1	65	1	74	1	109	1	135	1	208	1
Intestin grêle	20	1	31	1	39	1	56	1	64	1	94	1	114	1	177	1
Ovaires	14	10	34	8	25	7	36	7	50	4	82	5	82	4	135	3
Utérus	14	9	19	8	25	7	41	13	56	5	80	5	79	4	143	4
Vessie	13	3	22	5	25	2	37	2	52	2	76	2	77	1	121	1



**Figure III.5** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

### III.3.4 Influence de la largeur de modulation

Les variations de  $D_{abs}/D$  avec la largeur de modulation sont présentées dans le tableau III.5 pour les deux incidences de traitement.

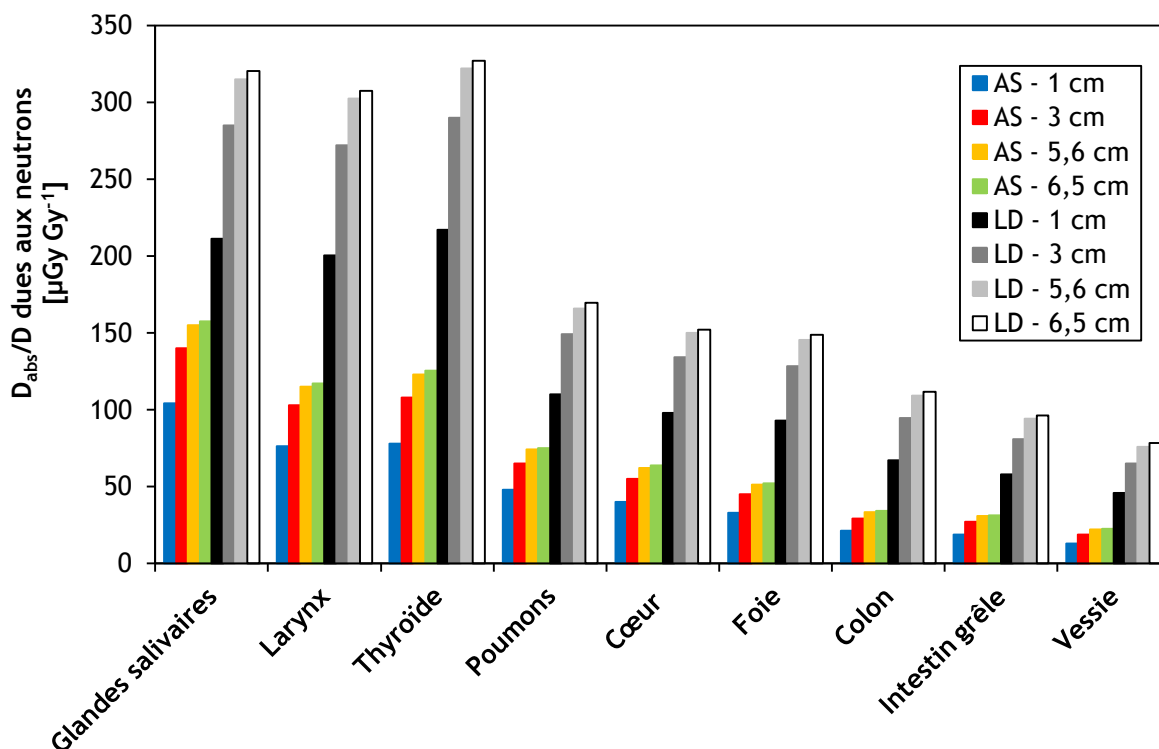
Les  $D_{abs}/D$  augmentent de façon similaire pour les deux incidences de traitement, de 48% à 78% lorsque la largeur de modulation passe de 1 à 6,5 cm, avec les accroissements de  $D_{abs}/D$  les plus forts en absolu constatés pour les organes de la région tête-et-cou. De plus, une augmentation moyenne de 38% est observée pour un changement de largeur de modulation de 1 à 3 cm alors qu'elle est seulement de 14% pour une variation de 3 à 5,6 cm. Ces résultats concordent avec la littérature, notamment les études de Polf et Newhauser (2005) et Zheng *et al.* (2007) qui décrivent l'apparition d'un plateau de dose à partir d'une certaine valeur de largeur de modulation.

Le plateau de dose neutronique peut être expliqué par le nombre de protons requis pour délivrer 1 Gy thérapeutique à la tumeur en fonction de la largeur de modulation souhaitée puisque la production des neutrons est directement liée à ces protons incidents interagissant dans la ligne. En effet, pour passer d'un SOBP de 1 à 3 cm, il faut envoyer 47% de protons en plus au volume tumoral tandis que pour passer de 3 à 5,6 cm, seulement 22% de protons supplémentaires sont requis. Ceci s'explique par les derniers secteurs du modulateur utilisés pour augmenter la largeur de

modulation qui comprennent une épaisseur de plomb et une ouverture angulaire de plus en plus faibles, voire même pas de plomb. Par conséquent, à partir d'une largeur de modulation élevée, le nombre de protons nécessaire pour délivrer 1 Gy thérapeutique à la tumeur augmente légèrement, tout comme la production de neutrons externes et internes. Ceci est confirmé par la contribution des pics proximaux (créés par les derniers secteurs du modulateur) en termes de nombre de protons atteignant le champ de traitement qui diminue au fur et à mesure que la largeur de modulation augmente. L'histogramme de la figure III.6 permet de visualiser la formation du plateau de dose au niveau de neuf organes sains considérés précédemment répartis dans les régions tête-et-cou, thoracique et pelvienne et pour les deux incidences de traitement AS et LD.

**Tableau III.5** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organe	AS								LD							
	1 cm		3 cm		5,6 cm		6,5 cm		1 cm		3 cm		5,6 cm		6,5 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	145	2	193	2	212	2	214	2	195	2	263	2	289	2	294	2
Sinus	153	2	204	1	224	1	227	1	220	1	295	1	323	1	329	1
Glandes salivaires	104	2	140	2	156	2	158	2	211	1	285	1	314	1	320	1
Langue	102	3	138	2	154	2	155	2	186	2	253	1	280	1	286	1
Larynx	76	4	103	3	115	3	117	3	200	2	272	1	302	1	307	1
Thyroïde	78	8	108	7	123	6	126	6	217	2	290	2	321	2	327	2
Thymus	58	4	79	3	90	3	92	3	137	2	186	1	206	1	209	1
Seins	81	4	111	3	125	3	126	3	166	3	226	2	253	2	259	2
Trachée	62	7	83	5	94	5	95	5	157	3	216	2	238	2	242	2
Bronches	48	6	66	5	74	4	75	4	114	4	155	3	172	3	175	3
Œsophage	47	6	65	4	73	4	74	4	129	2	175	1	195	1	199	1
Poumons	48	1	65	1	74	1	75	1	110	1	149	0	166	0	169	0
Cœur	40	2	55	1	63	1	64	1	98	1	134	1	149	1	152	1
Foie	33	1	45	1	51	1	52	1	93	1	128	1	145	1	149	1
Estomac	29	2	40	2	45	2	46	2	56	1	77	1	88	1	90	1
Rate	34	3	46	3	52	2	53	2	51	1	70	1	78	1	80	1
Vésicule biliaire	27	5	38	4	44	3	45	3	90	4	125	3	142	2	145	2
Pancréas	25	3	36	3	41	2	41	2	55	2	77	2	87	2	89	2
Glandes surrénales	24	7	35	5	40	4	41	4	69	4	95	3	109	3	111	3
Reins	23	3	31	2	35	2	36	2	66	2	92	1	106	1	109	1
Colon	21	2	29	2	34	2	34	2	67	1	95	1	109	1	112	1
Intestin grêle	19	2	27	2	31	1	31	1	58	1	81	1	94	1	96	1
Ovaires	19	15	28	13	34	8	34	7	48	7	70	5	82	5	85	4
Utérus	11	13	16	9	19	8	19	8	47	7	68	5	80	5	83	4
Vessie	13	8	19	6	22	5	22	5	46	3	65	2	76	2	78	2



**Figure III.6** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

### III.3.5 Influence de l'ouverture du collimateur

Le tableau III.6 montre les valeurs de  $D_{abs}/D$  calculées en fonction du diamètre de l'ouverture du collimateur et pour les deux incidences de traitement AS et LD.

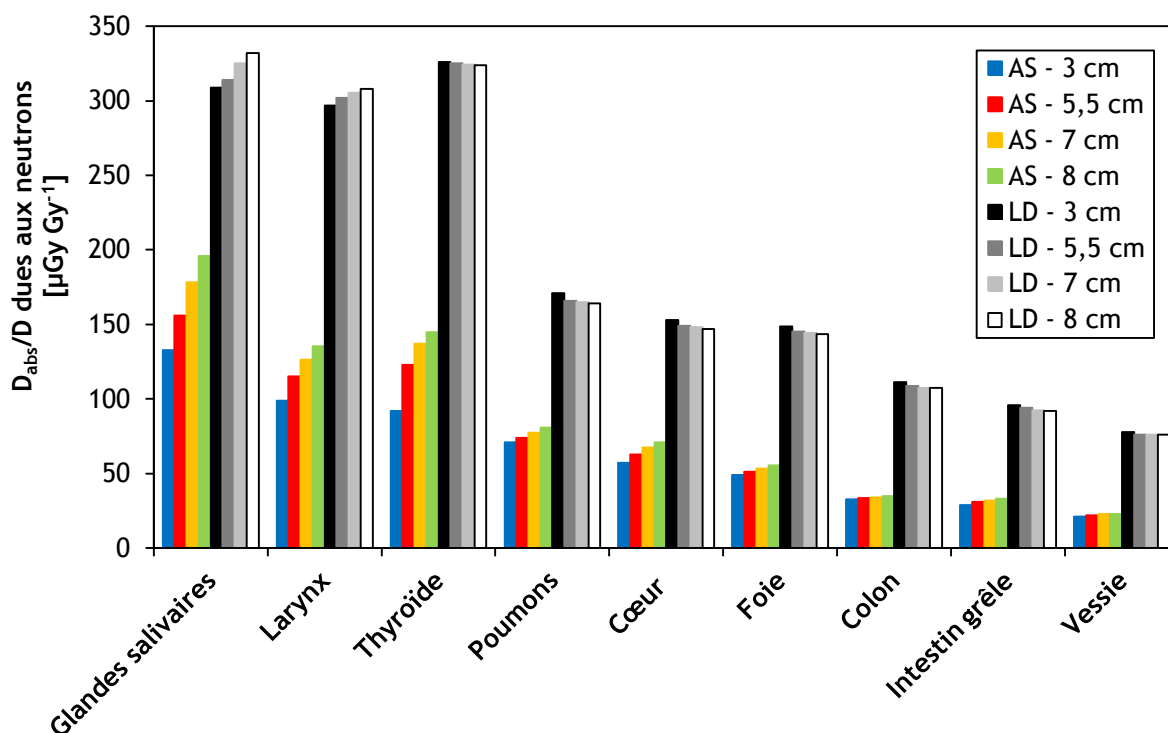
Avec l'incidence AS, les valeurs de  $D_{abs}/D$  à tous les organes sains augmentent lorsque l'ouverture est changée de 3 à 8 cm de diamètre. Pour les organes des régions tête-et-cou, thoracique et pelvienne, les hausses sont respectivement de 26% à 57%, de 13% à 35% et de 7% à 20%. Avec l'incidence LD, les organes situés dans la région tête-et-cou montrent également une augmentation de 1% à 28% quand la collimation passe de 3 à 8 cm de diamètre. Cependant, un impact différent est observé pour les organes des régions thoracique et pelvienne, puisque les  $D_{abs}/D$  diminuent légèrement de 2% à 5%. La figure III.7 illustre les différents comportements entre les deux incidences, toujours pour les neuf organes sains sélectionnés. Les tendances observées ici pour l'incidence LD sont cohérentes avec celles présentées dans la littérature (Mesoloras *et al.* 2006, Fontenot *et al.* 2008).

L'augmentation des  $D_{abs}/D$  avec l'ouverture du collimateur pour les organes de la région tête-et-cou et pour les deux incidences est due à la contribution des neutrons internes produits au niveau du champ de traitement. Pour rappel, l'influence de l'ouverture du collimateur sur la

production des neutrons externes et internes est opposée. Une augmentation du diamètre de l'ouverture entraîne simultanément une diminution des neutrons externes (moins d'interaction entre les protons incidents et le collimateur) et une augmentation des neutrons internes (plus d'interaction entre les protons incidents et le patient). Par conséquent, pour les organes de la région tête-et-cou, la diminution des neutrons externes est compensée par les neutrons internes produits à proximité. Cependant, pour les organes des régions thoracique et pelvienne avec l'incidence AS, l'augmentation des  $D_{\text{abs}}/D$  était inattendue. Cette incidence n'étant jamais utilisée dans la littérature, aucune information sur la contribution des neutrons internes n'était disponible pour expliquer ce comportement. Une étude a donc été réalisée afin de calculer les  $D_{\text{abs}}/D$  et la fluence uniquement dues aux neutrons internes et ainsi identifier les différences entre les deux incidences AS et LD ; les résultats sont présentés dans le paragraphe suivant.

**Tableau III.6** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm de diamètre et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organe	AS								LD							
	3 cm		5,5 cm		7 cm		8 cm		3 cm		5,5 cm		7 cm		8 cm	
	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat
Yeux	191	2	212	2	239	2	262	2	272	2	289	2	316	1	339	1
Sinus	191	1	224	1	256	1	283	1	297	1	323	1	354	1	381	1
Glandes salivaires	133	2	156	2	178	1	196	1	309	1	314	1	325	1	332	1
Langue	129	2	154	2	178	2	193	2	276	1	280	1	288	1	293	1
Larynx	99	3	115	3	126	3	135	3	297	1	302	1	306	1	308	1
Thyroïde	92	4	123	6	137	5	145	5	326	2	321	2	324	2	324	2
Thymus	80	3	90	3	98	3	101	3	209	1	206	1	203	1	202	1
Seins	123	3	125	3	126	3	127	3	262	2	253	2	249	2	248	2
Trachée	82	5	94	5	99	5	102	4	242	2	238	2	233	2	235	2
Bronches	63	5	74	4	81	4	84	4	179	3	172	3	174	3	172	3
Œsophage	66	4	73	4	82	4	84	4	199	1	195	1	195	1	195	1
Poumons	71	1	74	1	77	1	81	1	171	0	166	0	165	0	164	0
Cœur	57	1	63	1	68	1	71	1	153	1	149	1	148	1	147	1
Foie	49	1	51	1	53	1	55	1	149	0	145	1	144	0	143	0
Estomac	43	2	45	2	48	1	50	1	90	1	88	1	87	1	87	1
Rate	52	2	52	2	54	2	55	2	80	2	78	1	78	2	78	2
Vésicule biliaire	42	3	44	3	46	3	48	3	145	2	142	2	141	2	140	2
Pancréas	38	2	41	2	43	2	45	2	90	2	87	2	89	2	88	2
Glandes surrénales	39	5	40	4	42	4	45	4	111	3	109	3	109	3	108	3
Reins	34	2	35	2	36	2	37	2	109	1	106	1	104	1	104	1
Colon	33	2	34	2	34	2	35	2	111	1	109	1	108	1	107	1
Intestin grêle	29	1	31	1	32	1	33	1	96	1	94	1	93	1	92	1
Ovaires	17	9	34	8	34	8	36	8	84	4	82	5	88	4	88	4
Utérus	19	8	19	8	21	8	22	8	82	5	80	5	83	5	84	5
Vessie	21	5	22	5	23	5	23	5	78	2	76	2	76	2	76	2



**Figure III.7** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm de diamètre pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

### III.3.6 Contribution des neutrons internes

Les fluences des neutrons internes calculées avec les incidences AS et LD en fonction de l'ouverture du collimateur sont présentées dans le tableau III.7. Le cœur a de nouveau été sélectionné car il est représentatif des différences de comportement observées lors de la variation de l'ouverture du collimateur. Cela dit, une discussion similaire aurait pu également être menée avec un des autres organes sains situés dans les régions thoracique et pelvienne. Les spectres de fluence en énergie des neutrons internes correspondant aux résultats du tableau III.7 sont représentés sur les figures III.8 et III.9, respectivement pour les incidences AS et LD.

Lorsque l'ouverture du collimateur change de 3 à 8 cm, la fluence augmente fortement d'un facteur  $\sim 7$  et d'un facteur  $\sim 5$ , respectivement pour les incidences AS et LD. Ces résultats sont logiques car le nombre d'interactions entre les protons incidents et le patient augmente bien avec la taille de champ incidente. Par ailleurs, pour une ouverture du collimateur identique, la fluence neutronique avec l'incidence AS est supérieure à celle de l'incidence LD, d'un facteur compris entre  $\sim 2$  et  $\sim 2,7$  pour toutes les ouvertures de collimateur.

Les contributions des neutrons internes à la fluence en fonction de leur énergie peuvent également être comparées. Pour toutes les ouvertures étudiées, l'incidence AS engendre une



contribution à la fluence considérablement plus importante des neutrons internes émis lors de la CIN ( $E > 10$  MeV) comparativement à l'incidence LD, à savoir des contributions respectives de  $\sim 58\%$  et  $\sim 22\%$  en moyenne. Ceci s'explique par la direction d'émission de ce type de neutrons qui est parallèle à l'axe du faisceau de protons, correspondant ainsi à l'orientation du patient avec l'incidence AS. À noter que la quantité de ces neutrons est également plus importante avec l'incidence AS puisque la fluence est toujours supérieure à celle obtenue avec l'incidence LD. De plus, ces neutrons très énergétiques issus de la CIN contribuent plus fortement à la dose déposée aux organes sains comparativement aux neutrons thermiques. Enfin, les calculs de la fluence totale (neutrons externes et internes) reçue par le cœur montrent une augmentation de  $\sim 12\%$  (de  $9,87 \times 10^6$  à  $1,11 \times 10^7$   $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ) et une légère diminution de  $\sim 6\%$  (de  $2,6 \times 10^7$  à  $2,44 \times 10^7$   $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ) du nombre de neutrons lorsque l'ouverture du collimateur varie de 3 à 8 cm de diamètre, respectivement pour les incidences AS et LD.

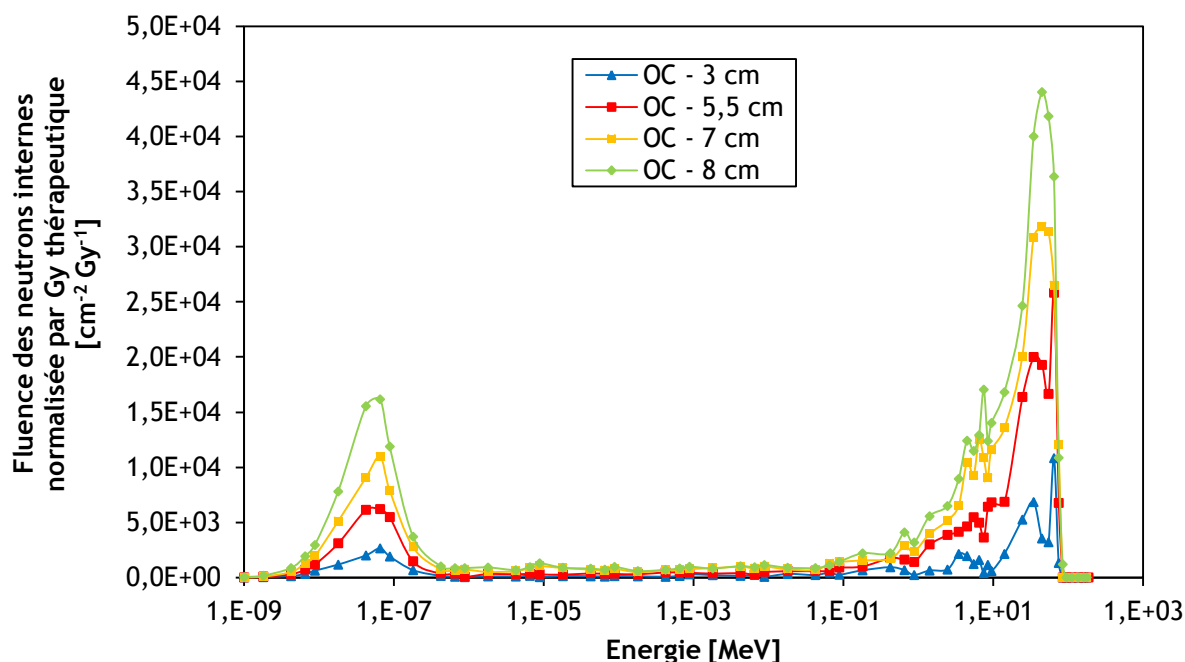
Ces résultats confirment qu'avec l'agrandissement de l'ouverture du collimateur, la production des neutrons internes augmente suffisamment avec l'incidence AS pour contrebalancer la faible diminution de la production des neutrons externes. Cette observation est en accord avec les hypothèses formulées par Fontenot *et al.* (2008). La hausse des  $D_{\text{abs}}/D$  au niveau des organes des régions thoracique et pelvienne peut donc être attribuée aux neutrons internes. En revanche, avec l'incidence LD, ces derniers atteignent avec moins d'énergie et en trop faible quantité les organes sains situés dans ces deux régions. La diminution de la production des neutrons externes n'est ainsi pas compensée, entraînant la diminution des  $D_{\text{abs}}/D$ .

**Tableau III.7** Fluence des neutrons internes normalisée par Gy thérapeutique délivré à la tumeur [ $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ] reçue par le cœur du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm de diamètre et pour les deux incidences de traitement : antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). L'énergie moyenne  $\langle E \rangle$  [MeV] ainsi que les contributions des neutrons internes à la fluence en fonction de leur énergie [%] sont également indiquées.

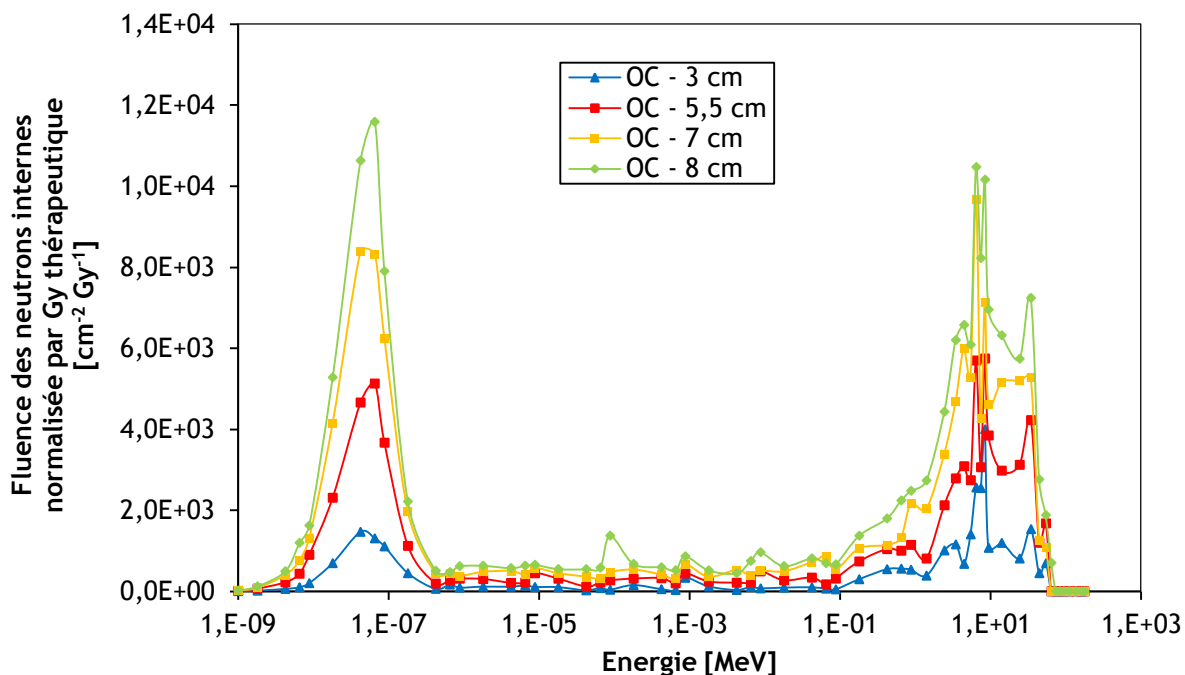
Ouverture du collimateur (diamètre)	AS					Fluence
	$\langle E \rangle$	$E < 1 \text{ eV}$	$1 \text{ eV} < E < 100 \text{ keV}$	$100 \text{ keV} < E < 10 \text{ MeV}$	$E > 10 \text{ MeV}$	
3	30,18	16	5	21	58	$5,91 \times 10^4$
5,5	30,95	13	4	22	61	$1,98 \times 10^5$
7	28,57	13	5	25	57	$3,16 \times 10^5$
8	28,24	15	4	24	56	$4,15 \times 10^5$

Ouverture du collimateur (diamètre)	LD					Fluence
	$\langle E \rangle$	$E < 1 \text{ eV}$	$1 \text{ eV} < E < 100 \text{ keV}$	$100 \text{ keV} < E < 10 \text{ MeV}$	$E > 10 \text{ MeV}$	
3	9,64	19	7	54	20	$2,94 \times 10^4$
5,5	9,61	26	8	42	24	$7,28 \times 10^4$
7	8,76	29	9	42	20	$1,13 \times 10^5$
8	8,67	28	9	42	21	$1,53 \times 10^5$



**Figure III.8** Spectres de fluence en énergie des neutrons internes normalisé par Gy thérapeutique délivré à la tumeur [ $\text{cm}^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ], calculés pour le cœur du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur (OC) de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les énergies moyennes respectives sont de 30,18, 30,95, 28,57 et 28,24 MeV.



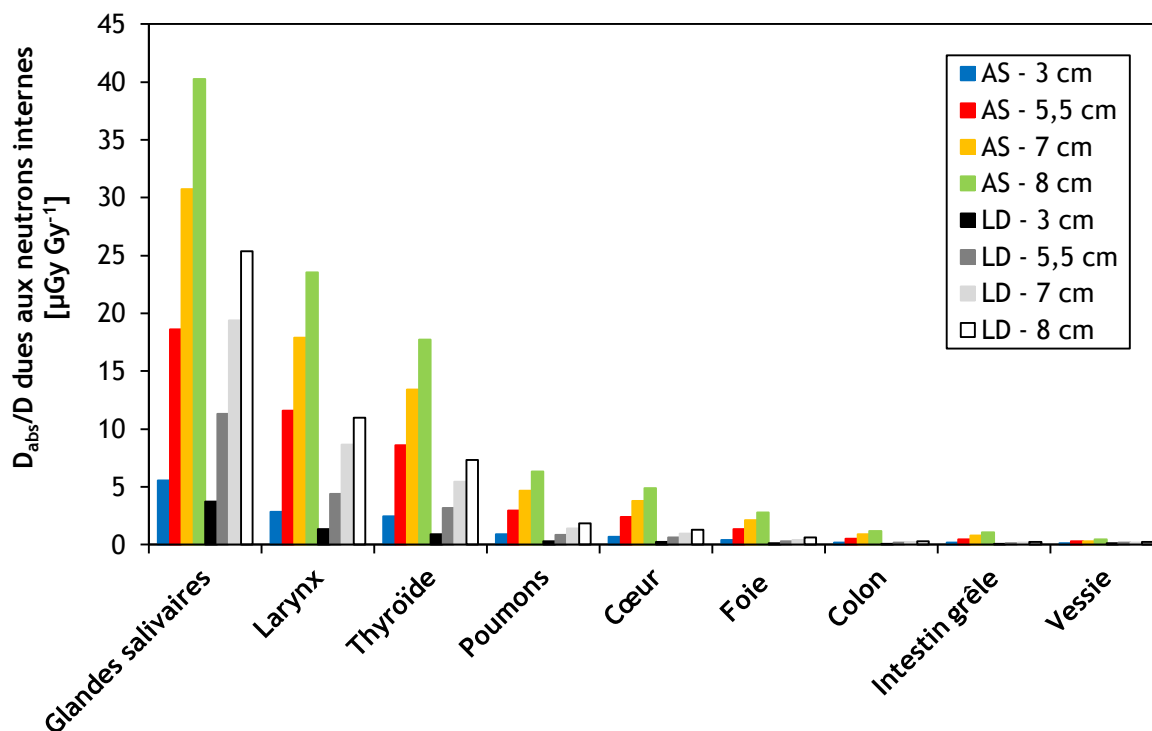
**Figure III.9** Spectres de fluence en énergie des neutrons internes normalisés par Gy thérapeutique délivré à la tumeur [ $\text{cm}^2 \text{Gy}^{-1}$ ], calculés pour le cœur du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur (OC) de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour l'incidence de traitement latérale droite (LD). Les énergies moyennes respectives sont de 9,64, 9,61, 8,76 et 8,67 MeV.

Afin de poursuivre l'étude sur les neutrons internes, les  $D_{\text{abs}}/D$  déposées uniquement par ces neutrons aux vingt-cinq organes sains ont été calculées pour les différentes ouvertures de collimateur et les deux incidences de traitement AS et LD. La figure III.10 présente les résultats pour les neuf organes sains représentatifs des trois régions du corps.

Pour les deux incidences de traitement, les  $D_{\text{abs}}/D$  dues aux neutrons internes augmentent avec l'ouverture du collimateur quel que soit l'organe considéré et sa distance au champ de traitement et au collimateur. Cependant, les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  pour une ouverture donnée sont nettement plus importantes avec l'incidence AS qu'avec l'incidence LD. Par exemple, pour l'ouverture de 8 cm, les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  à la thyroïde, au cœur et à la vessie sont respectivement supérieures d'un facteur  $\sim 2,6$  (18 et 7  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ),  $\sim 5$  (5 et 1  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) et  $\sim 2$  (0,4 et 0,2  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ). En utilisant les données du tableau III.6, les contributions des neutrons internes aux  $D_{\text{abs}}/D$  totales (neutrons externes et internes) ont été estimées. Ainsi, les neutrons internes contribuent avec l'incidence AS pour  $\sim 12\%$ ,  $\sim 7\%$  et  $\sim 2\%$  respectivement à la thyroïde, au cœur et à la vessie pour l'ouverture de 8 cm. En ce qui concerne l'incidence LD, les contributions sont plus faibles avec respectivement  $\sim 2\%$ ,  $\sim 1\%$  et  $\sim 0,3\%$ .

Ces résultats confirment également le rôle clé des neutrons internes dans l'augmentation des  $D_{\text{abs}}/D$  avec l'ouverture du collimateur pour les organes du thorax et du pelvis lorsque l'incidence AS est utilisée. De plus, ils montrent que les neutrons internes vont délivrer de la dose principalement à proximité du champ de traitement pour les deux incidences AS et LD, ce qui signifie que la dose à distance du champ de traitement, par exemple celle délivrée à la vessie, est dominée quasi-uniquement par les neutrons externes provenant de la ligne de traitement. Enfin, avec la technique de mise en forme active du PBS où seuls les neutrons internes sont générés, les problèmes de

radioprotection liés aux neutrons secondaires restent d'actualité, en particulier chez les patients pédiatriques pour qui la proximité de l'ensemble des organes avec le champ de traitement est critique. Bien sûr, ces problèmes sont inférieurs à ceux rencontrés avec technique de double diffusion passive.



**Figure III.10** Variation des doses dues aux neutrons internes normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

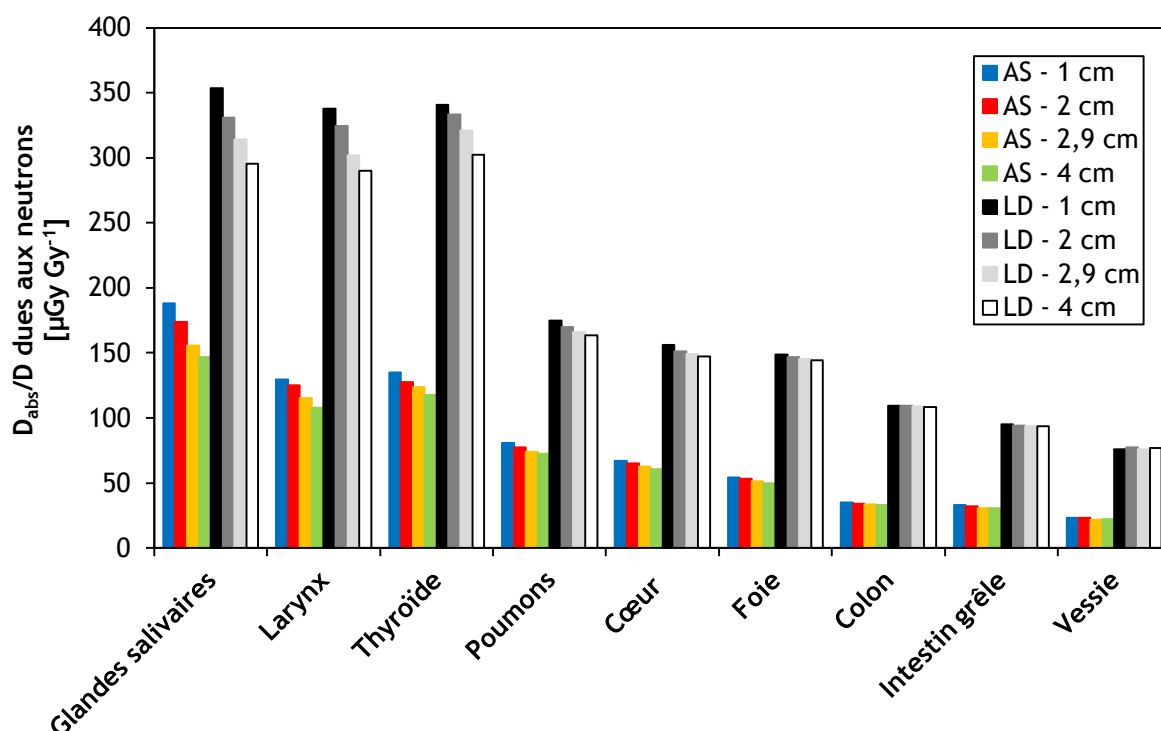
### III.3.7 Influences de l'épaisseur du compensateur, de l'épaisseur du collimateur et de la taille de l'air gap

Les épaisseurs du collimateur et du compensateur et la taille de l'air gap ont montré des influences plus faibles sur les valeurs de  $D_{abs}/D$ , quelle que soit l'incidence de traitement AS ou LD. Les variations des doses avec ces trois paramètres d'irradiation sont présentées ci-dessous sous forme d'histogramme pour neuf organes sains.

#### ➤ Epaisseur du compensateur

La figure III.11 présente les résultats de  $D_{abs}/D$  en fonction de l'épaisseur du compensateur pour les deux incidences de traitement.

Avec l'incidence AS, les  $D_{\text{abs}}/D$  reçues par les organes des régions tête-et-cou, thoracique et pelvienne diminuent en moyenne respectivement de  $\sim 21\%$ ,  $\sim 10\%$  et  $\sim 8\%$  lorsque l'épaisseur du compensateur est changée de 1 à 4 cm. L'incidence LD engendre également une diminution des  $D_{\text{abs}}/D$  de 5% à 26% pour les organes situés entre le champ de traitement et le cœur tandis que pour les organes restants, les  $D_{\text{abs}}/D$  restent quasiment insensibles à la variation de l'épaisseur du compensateur. Les différences entre les deux incidences de traitement peuvent s'expliquer par les types de neutrons reçus par les organes qui varient. En effet, lorsque l'incidence AS est utilisée, tous les organes reçoivent du collimateur les neutrons émis principalement lors de la CIN dans la direction du faisceau de protons. Par conséquent, une augmentation de l'épaisseur du compensateur ralentit ces neutrons, ce qui explique la diminution des  $D_{\text{abs}}/D$ . Avec l'incidence LD, les organes situés entre le champ de traitement et le cœur sont également soumis à ces neutrons directionnels, entraînant ainsi la diminution des  $D_{\text{abs}}/D$ . Pour les organes situés plus loin que le cœur par rapport au champ de traitement, ils reçoivent essentiellement du collimateur des neutrons d'évaporation, épithermiques et thermiques, émis avec de larges angles par rapport à l'axe du faisceau. Ces neutrons ne sont donc pas affectés par un changement d'épaisseur du compensateur, ce qui explique les  $D_{\text{abs}}/D$  sensiblement constantes.

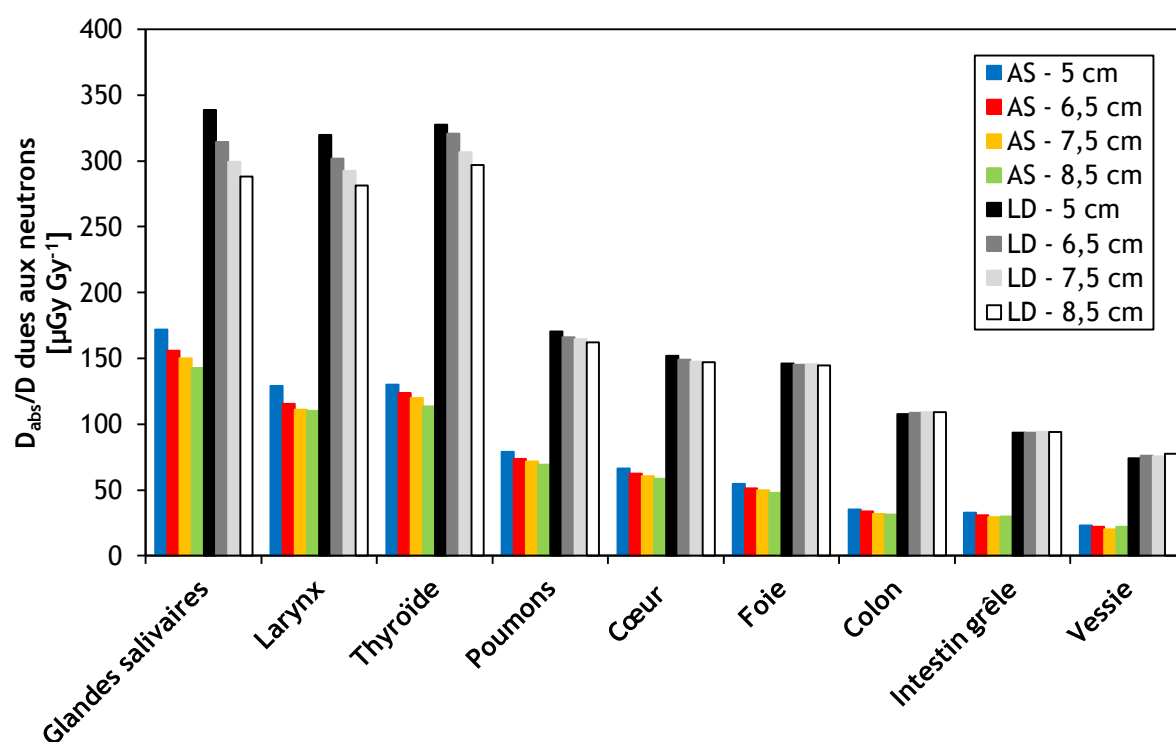


**Figure III.11** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

### ➤ Epaisseur du collimateur

Les variations des  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction de l'épaisseur du collimateur sont présentées sur la figure III.12 pour les deux incidences de traitement. Pour rappel, l'épaisseur du collimateur est fixée à 6,5 cm au CPO mais d'autres centres la modifient en fonction de l'énergie de traitement utilisée (Zheng *et al.* 2007, Taddei *et al.* 2009).

L'influence de l'épaisseur du collimateur sur les  $D_{\text{abs}}/D$  est identique à celle l'épaisseur du compensateur. Avec l'incidence AS, les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  diminuent en moyenne de ~13% pour tous les organes considérés lorsque l'épaisseur du collimateur augmente de 5 à 8,5 cm. Une diminution moyenne de ~13% est également observée avec l'incidence LD au niveau des organes situés entre le champ de traitement et le cœur. La dose au reste des organes montre à nouveau une faible sensibilité à la variation de l'épaisseur du collimateur. Les causes envisagées dans le paragraphe précédent demeurent correctes puisque l'augmentation de l'épaisseur du collimateur va également faire écran pour les neutrons générés dans le collimateur lui-même et émis dans la direction du faisceau tandis que les neutrons émis avec de larges angles ne vont pas être affectés par ce changement. La diminution des doses neutroniques avec l'augmentation de l'épaisseur du collimateur est en accord avec les résultats reportés par Zheng *et al.* (2007).

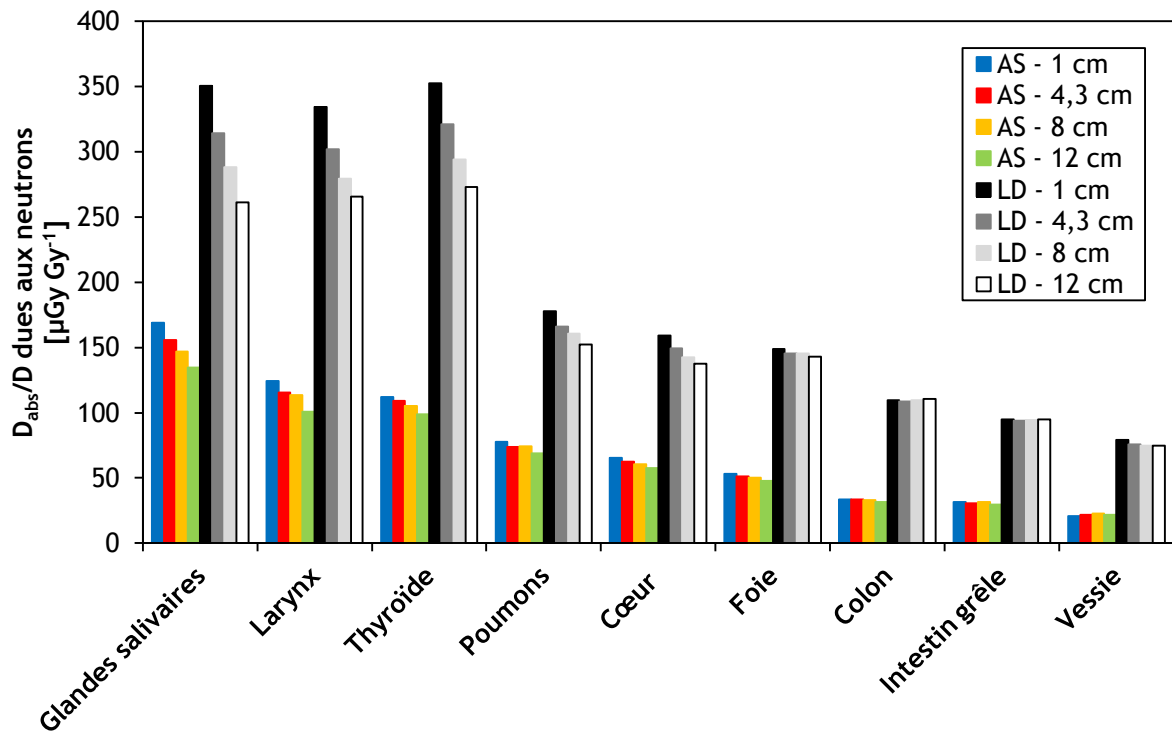


**Figure III.12** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

### ➤ Taille de l'air gap

Les résultats de la variation des  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction de la taille de l'air gap sont présentés sur la figure III.13 pour les deux incidences de traitement.

Lorsque la taille de l'air gap varie de 1 à 12 cm, des diminutions de  $D_{\text{abs}}/D$  similaires pour les deux incidences AS et LD de ~19%, ~12% et ~5% ont été observées, respectivement pour les organes des régions tête-et-cou, thoracique et pelvienne. Cette tendance est due à une légère diminution du nombre de neutrons externes atteignant le patient avec l'augmentation de la taille de l'air gap. Ceci est particulièrement vrai pour les neutrons émis selon de larges angles par rapport à l'axe du faisceau. Des études dans la littérature ont également reporté des diminutions de dose neutronique en fonction de la taille de l'air gap (Mesoloras *et al.* 2006, Fontenot *et al.* 2008, Shin *et al.* 2009).



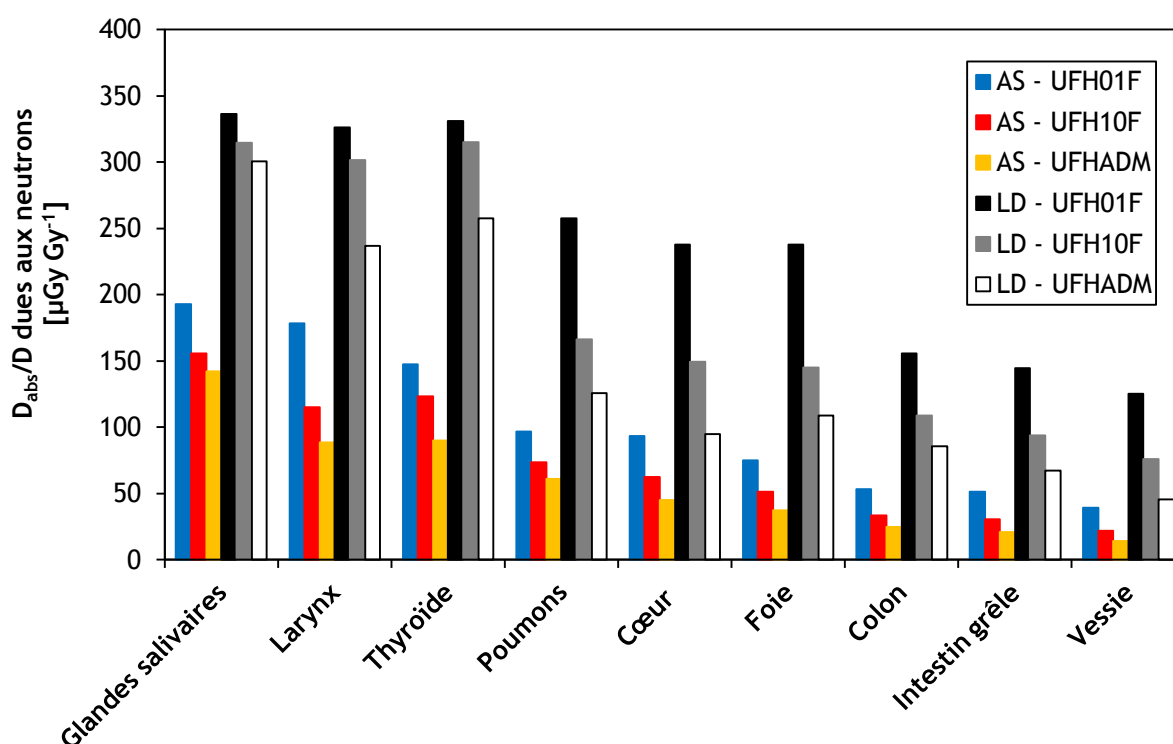
**Figure III.13** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains du fantôme UFH10F en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

### III.3.8 Influence de la taille du fantôme

La figure III.14 présente les  $D_{\text{abs}}/D$  dans les conditions de traitement de référence pour les trois fantômes UFH01F, UFH10F et UFHADM et les deux incidences AS et LD.

Les  $D_{\text{abs}}/D$  diminuent avec la taille du fantôme pour tous les organes sains d'intérêt et quelle que soit l'incidence. En effet, le fantôme de un an est nettement le plus exposé, suivi par le fantôme de dix ans et l'adulte. Avec l'incidence AS, les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  à la thyroïde sont respectivement de 148, 123 et 90  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ , soit une diminution de  $\sim 40\%$  entre le fantôme UFH01F et UFHADM. De même, avec l'incidence LD qui implique une exposition plus élevée que l'incidence AS (cf. paragraphe III.3.1), une diminution des  $D_{\text{abs}}/D$  à la thyroïde de  $\sim 22\%$  est également observée entre le fantôme UFH01F (331  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) et le fantôme UFHADM (258  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) ; la valeur des  $D_{\text{abs}}/D$  pour le fantôme UFH10F étant de 315  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ . Les diminutions de  $D_{\text{abs}}/D$  les plus importantes entre les fantômes UFH01F et UFHADM se produisent à la vessie, où elles sont pour les deux incidences de  $\sim 60\%$ , de 39 à 14  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$  avec l'incidence AS et de 125 à 46  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$  avec l'incidence LD.

Les plus fortes  $D_{\text{abs}}/D$  reçues par le fantôme UFH01F s'expliquent par sa plus petite taille, ses organes sains étant plus proches des sources de neutrons externes (collimateur) et internes (champ de traitement). Ces résultats réaffirment l'intérêt qu'il y a à porter aux patients pédiatriques.



**Figure III.14** Variation des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ], calculées pour neuf organes sains dans les conditions de référence en fonction des fantômes UFH01F, UFH10F et UFHADM pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.



### III.4 CONCLUSION

Les résultats de l'étude paramétrique ont permis d'évaluer les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  rencontrées au CPO pour de nombreux cas cliniques de craniopharyngiome traités avec la ligne de la gantry. Les valeurs minimale et maximale calculées sont respectivement de  $\sim 10$  et  $\sim 580 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ . En considérant la dose thérapeutique de 49,1 Gy délivrée pour un traitement complet de craniopharyngiome et des facteurs de pondération des rayonnements  $w_R$  pour convertir les doses absorbées en doses équivalentes, les valeurs peuvent atteindre plus d'une centaine de mSv pour certains organes sains, ce qui n'est pas négligeable au regard de l'apparition de cancers radio-induits.

Les différents paramètres testés dans cette étude peuvent être ordonnés en fonction de leur influence sur les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  :

- la distance entre les organes sains et les sources de neutrons externes et internes, représentées respectivement par le collimateur et le champ de traitement ;
- l'incidence de traitement, c'est-à-dire le positionnement du patient par rapport à l'axe du faisceau ;
- la taille/âge des patients ;
- les paramètres d'irradiation : énergie de traitement, largeur de modulation, ouverture du collimateur, épaisseur du collimateur, épaisseur du compensateur et taille de l'air gap.

Cette étude suggère également qu'il est possible de réduire les  $D_{\text{abs}}/D$  délivrées aux patients en optimisant l'incidence de traitement. L'incidence AS pourrait être privilégiée sur les incidences latérales car elle engendre les plus faibles  $D_{\text{abs}}/D$  aux organes sains. Par ailleurs, utiliser les incidences de traitement pour lesquelles la largeur de modulation et l'ouverture du collimateur sont les plus faibles permettrait également de réduire les  $D_{\text{abs}}/D$ . Cependant, il peut s'avérer difficile de modifier les incidences de traitement car elles sont fortement conditionnées par la planification de traitement, notamment afin de protéger les OAR du faisceau de protons. À noter que ces optimisations sont fortement dépendantes du design de la ligne et des éventuels systèmes de protection contre les neutrons installés, elles ne sont donc valables que pour la ligne de la gantry au CPO.

L'étude consacrée aux neutrons internes a mis en évidence les causes de la différence constatée entre les incidences AS et LD sur les variations de  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction de l'ouverture du collimateur. En effet, l'incidence AS implique une plus grande quantité de neutrons internes produits, notamment ceux émis lors de la CIN ( $E > 10 \text{ MeV}$ ) dans la direction du faisceau de protons. La dose déposée est donc plus importante, comparativement à l'incidence LD qui implique moins de neutrons internes de haute énergie.

L'étude paramétrique a finalement permis de fournir des abaques au CPO sous forme de tableaux/histogrammes, construits à partir des valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  calculées pour les trois fantômes et les trois incidences.

De cette façon, ils pourront être utilisés au quotidien pour estimer les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  aux organes sains des patients traités pour un craniopharyngiome, soit en considérant simplement les valeurs données dans les abaques si les conditions de traitement cliniques sont similaires, soit en extrapolant les valeurs si les conditions cliniques n'ont pas été considérées dans l'étude paramétrique. Cependant, malgré toutes les conditions de traitement reproduites dans cette étude, toutes celles possibles en routine clinique sont loin d'être atteintes puisqu'elles dépendent de la morphologie et de la taille de la tumeur qui est spécifique à chaque patient. Par conséquent, les valeurs extrapolées avec les abaques pourraient être entachées de fortes imprécisions.

Pour pallier le problème du grand nombre de conditions de traitement et du temps de calcul Monte Carlo inadapté pour la routine clinique, un modèle analytique a été développé dans le chapitre IV en se basant sur les résultats de l'étude paramétrique. Le modèle analytique a été conçu de façon à être rapide, facile d'utilisation et applicable à des conditions de traitement quelconques (paramètres d'irradiation, incidences de traitement et tailles de patient) pour estimer les  $D_{\text{abs}}/D$  en routine clinique.



Chapitre IV **DEVELOPPEMENT ET  
VALIDATION DU MODELE  
ANALYTIQUE**

## IV.1 INTRODUCTION

Les conditions de traitement utilisées lors de l'étude paramétrique couvrent toutes les variations possibles de chacun des paramètres d'irradiation utilisés pour un traitement intracrânien au CPO. Cependant, les paramètres d'irradiation sont tous ajustés à la morphologie de la tumeur, ce qui mène à des conditions de traitement uniques et sensiblement éloignées les unes des autres pour chaque traitement. De même, la taille du patient peut sensiblement différer des tailles de fantôme sélectionnées. Les abaques peuvent donc être utilisés en routine clinique pour des conditions de traitement et des patients distincts de celles considérées pour l'étude paramétrique, en extrapolant les  $D_{\text{abs}}/D$ . Cette méthode peut s'avérer approximative même si pour l'énergie de traitement et la taille du patient, paramètres les plus influents sur les  $D_{\text{abs}}/D$ , le choix respectivement des valeurs d'énergie et des tailles de fantôme extrêmes pour l'étude paramétrique permet de cadrer le niveau des doses attendues.

L'objectif de ce chapitre est de remédier à ces approximations en développant un modèle analytique capable de fournir les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  aux organes sains, pour toutes les conditions de traitement possibles pour les traitements intracrâniens réalisés au CPO. Le modèle analytique a été conçu pour être simple d'utilisation et permettre un calcul des valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$ , c'est donc un outil privilégié pour une utilisation quotidienne dans les centres de protonthérapie étant donné la durée des calculs MC qui reste très importante. Dans ce travail, un intérêt particulier a été porté au développement du modèle analytique car il détermine la fiabilité des  $D_{\text{abs}}/D$  estimées. Ce développement a été entrepris avec pour principal objectif de proposer des paramètres d'entrée facilement accessibles en routine clinique. C'est pourquoi le modèle analytique repose sur les fonctions mathématiques qui reproduisent les variations des valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction des six paramètres d'irradiation étudiés lors de l'étude paramétrique présentée au chapitre III. En plus des paramètres d'irradiation, le modèle analytique prend en compte la forte influence de la distance entre les organes sains et à la fois le collimateur et le champ de traitement, équivalent à l'influence de la taille du patient ; ce terme est également accessible au quotidien. Enfin, le nombre d'UM pour délivrer 1 Gy thérapeutique à la tumeur est le dernier terme ajouté au modèle analytique. Son accessibilité et sa dépendance aux conditions de traitement justifient son choix mais donne surtout un côté universel au modèle analytique. En effet, le deuxième objectif de ce travail consistait à proposer un modèle analytique utilisable pour d'autres installations de protonthérapie et potentiellement applicable à d'autres localisations de tumeur. Le nombre d'UM pour délivrer 1 Gy thérapeutique à la tumeur est donc la valeur dosimétrique de choix puisqu'il est spécifique à chaque ligne de traitement.

Après la construction, l'entraînement du modèle analytique consiste à déterminer les paramètres de régression permettant de minimiser les écarts entre les données d'apprentissage, en l'occurrence les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  aux organes sains calculées lors de l'étude paramétrique, et les

valeurs prédites. Les différences en termes de niveau de dose sur l'ensemble des organes sains et de gradient de dose entre les régions tête-et-cou et pelvienne en fonction de l'incidence de traitement ont conduit à réaliser l'entraînement du modèle analytique séparément pour les trois incidences AS, LD et SD. Par ailleurs, de légères modifications pour prendre en compte des spécificités liées à l'incidence ont été apportées au modèle analytique.

Une fois le modèle construit et entraîné à estimer des doses neutroniques, sa validation est alors indispensable et consiste à comparer les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  estimées analytiquement avec des valeurs calculées non comprises dans les données d'apprentissage. Suite à la validation, deux essais ont été réalisés pour vérifier la faisabilité de l'entraînement du modèle en utilisant des doses neutroniques mesurées et un premier test préliminaire de l'universalité du modèle a également été fait.

Le présent chapitre est consacré, dans une première partie, à la détermination des fonctions mathématiques qui décrivent les variations des valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction de chaque paramètre d'irradiation et des deux incidences de traitement AS et LD ; pour l'incidence SD, un paragraphe concis lui est consacré à la fin de ce chapitre. La construction du modèle analytique basée sur ces fonctions mathématiques est alors explicitée de façon détaillée. Deux parties concernent ensuite respectivement les entraînements du modèle pour les deux incidences AS et LD à partir de données calculées avec MCNPX et leur validation par une approche purement numérique. Finalement, un entraînement du modèle analytique est fait avec des doses neutroniques mesurées dans un fantôme pour confirmer la faisabilité de développer un tel modèle à partir de données expérimentales. C'est une approche clé pour les installations de protonthérapie qui ne disposent pas de moyens de calcul MC. Les mesures ont été réalisées dans un premier temps au CPO avec la gantry et dans un second temps au CAL avec la ligne ophtalmologique.

## **IV.2 DEVELOPPEMENT DU MODELE ANALYTIQUE**

### **IV.2.1 Variations de doses neutroniques en fonction des paramètres d'irradiation**

L'objectif est de déterminer les fonctions mathématiques qui décrivent les variations de  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction des paramètres d'irradiation et de s'assurer qu'elles sont identiques entre les deux incidences de traitement AS et LD. En effet, la démarche présentée ci-dessous pour déterminer ces fonctions mathématiques concerne uniquement les incidences AS et LD et le fantôme UFH10F. Cette même démarche a été suivie pour l'incidence SD dont les résultats présentés dans le paragraphe IV.5 n'apportent pas d'information fondamentale à la discussion menée ici. De même, les fantômes UFH01F et UFHADM conduisent à des variations de  $D_{\text{abs}}/D$  similaires à celles observées pour le

fantôme UFH10F, quels que soient le paramètre d'irradiation et l'incidence de traitement considérés.

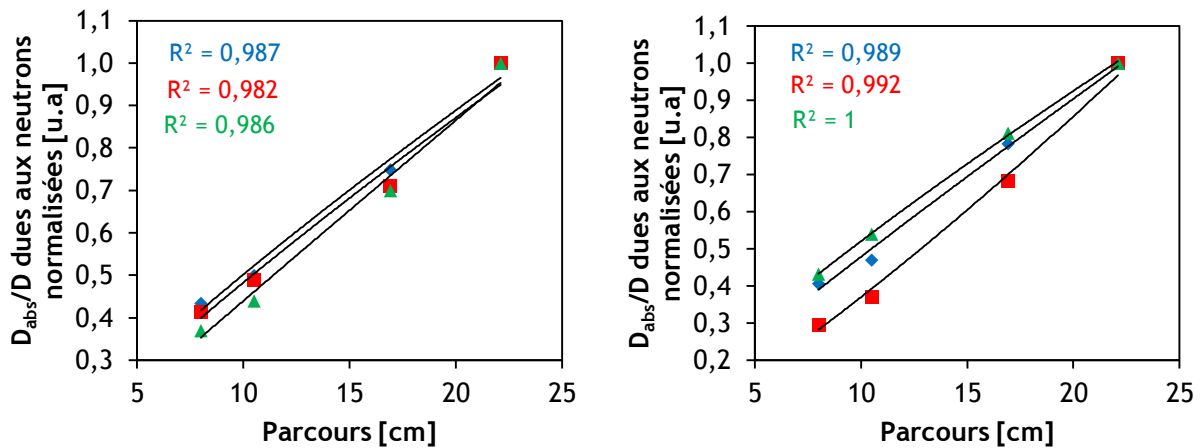
Pour rappel (cf. chapitre III), les différences observées entre les incidences AS et LD en termes de niveau de dose et de variation des doses avec les paramètres d'irradiation sont dues au champ neutronique incident sur le patient. Avec l'incidence AS, le patient orienté le long de l'axe du faisceau est principalement exposé aux neutrons externes de très haute énergie ( $E > 10$  MeV) émis au moment de la CIN dans cette direction. Avec l'incidence LD, le patient orienté à  $90^\circ$  par rapport à l'axe du faisceau reçoit des neutrons externes de plus faible énergie ( $1 \text{ eV} < E < 10$  MeV) émis de manière isotropique (évaporation, épithermique et thermique) en plus des neutrons de très haute énergie. Par conséquent, la fluence neutronique incidente sur le patient avec l'incidence LD implique une quantité de neutrons plus importante qu'avec l'incidence AS.

Les variations des  $D_{\text{abs}}/D$  normalisées par la valeur de  $D_{\text{abs}}/D$  maximale ou minimale (en *unité arbitraire* (u.a)) ont été tracées en fonction de chacun des six paramètres d'irradiation. Elles sont présentées pour les glandes salivaires, le cœur et la vessie afin de représenter des organes situés respectivement dans les régions tête-et-cou, thoracique et pelvienne.

#### ➤ Parcours des protons dans le patient

Les variations des  $D_{\text{abs}}/D$  observées pour les trois organes sains et pour les deux incidences AS et LD en fonction du parcours des protons dans le patient sans compensateur (8, 10,5, 16,9 et 22,1 cm en « équivalent-eau ») sont présentées sur la figure IV.1. Des courbes de tendances ont ensuite été appliquées et ont montré qu'une loi en puissance permet une description fidèle des variations, quels que soient l'organe et l'incidence. Ce résultat est en accord avec la littérature (Zheng *et al.* 2007).

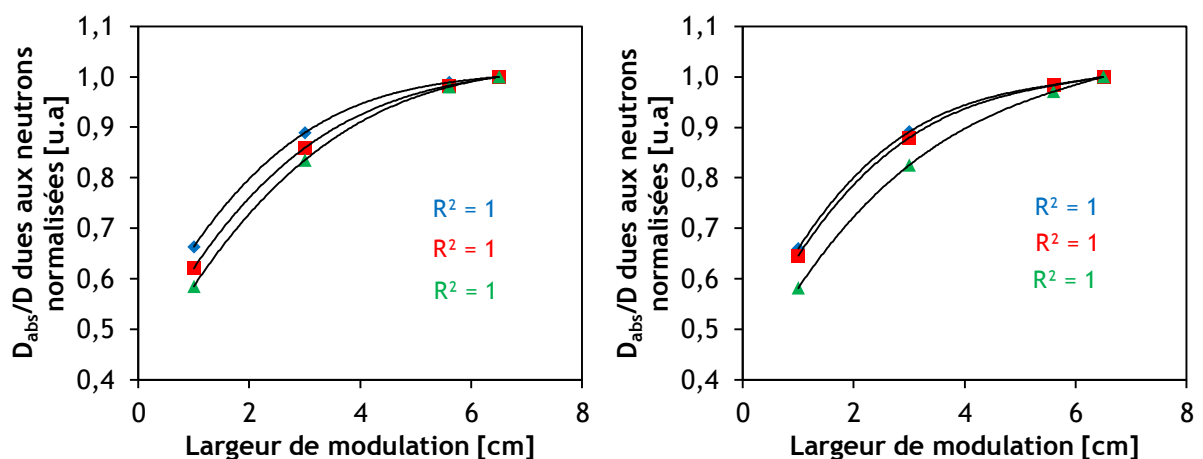
Le parcours des protons dans le patient sans compensateur a été choisi comme paramètre d'entrée (information à fournir au modèle analytique) pour reproduire la variation des  $D_{\text{abs}}/D$  avec l'énergie de traitement en entrée de ligne pour deux raisons. La première est qu'au CPO, deux énergies en entrée de ligne identiques peuvent conduire à des parcours différents dans le patient, selon la combinaison des éléments (diffuseurs et modulateur) insérés dans la ligne. La deuxième est que l'énergie en entrée de ligne ne peut pas être changée pour toutes les lignes de traitement. Par exemple, la ligne Y2 du CPO réservée aux traitements ophtalmologiques possède une énergie fixe en entrée de ligne de  $\sim 75$  MeV. Ainsi, le parcours des protons dans le patient permet au modèle analytique d'être universel et applicable à d'autres lignes de traitement.



**Figure IV.1** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction du parcours des protons dans le patient P (8, 10,5, 16,9 et 22,1 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent une loi en puissance :  $a \times P^b$ , où  $a$  et  $b$  sont positifs.

➤ **Largeur de modulation**

Les variations des  $D_{abs}/D$  en fonction de la largeur de modulation (1, 3, 5,6 et 6,5 cm) sont présentées sur la figure IV.2. Les courbes de tendance ont permis de déterminer qu'un polynôme d'ordre 3 reproduit correctement l'augmentation des valeurs de  $D_{abs}/D$ , à nouveau pour les trois organes et les deux incidences. À noter que le plateau de dose évoqué dans le chapitre III est visible à partir d'une largeur de modulation de ~5 cm. Pour rappel, la largeur de modulation maximale autorisée pour cette étude était de 6,5 cm afin qu'elle reste inférieure au parcours des protons dans le patient de ~7,1 cm.



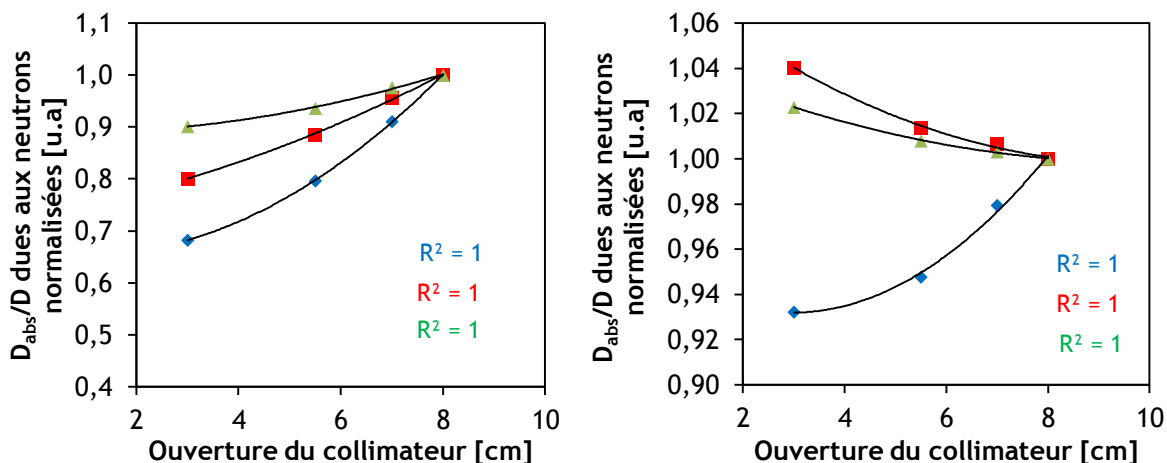
**Figure IV.2** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction de la largeur de modulation  $M$  (1, 3, 5,6 et 6,5 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent un polynôme d'ordre 3 :  $a \times M^3 + b \times M^2 + c \times M + d$ , où  $a$ ,  $c$  et  $d$  sont positifs et  $b$  négatif.



### ➤ Ouverture du collimateur

La figure IV.3 présente les variations des  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction de l'ouverture du collimateur (3, 5,5, 7 et 8 cm). Un polynôme d'ordre 2 a été déterminé à l'aide des courbes de tendance pour reproduire fidèlement les variations observées.

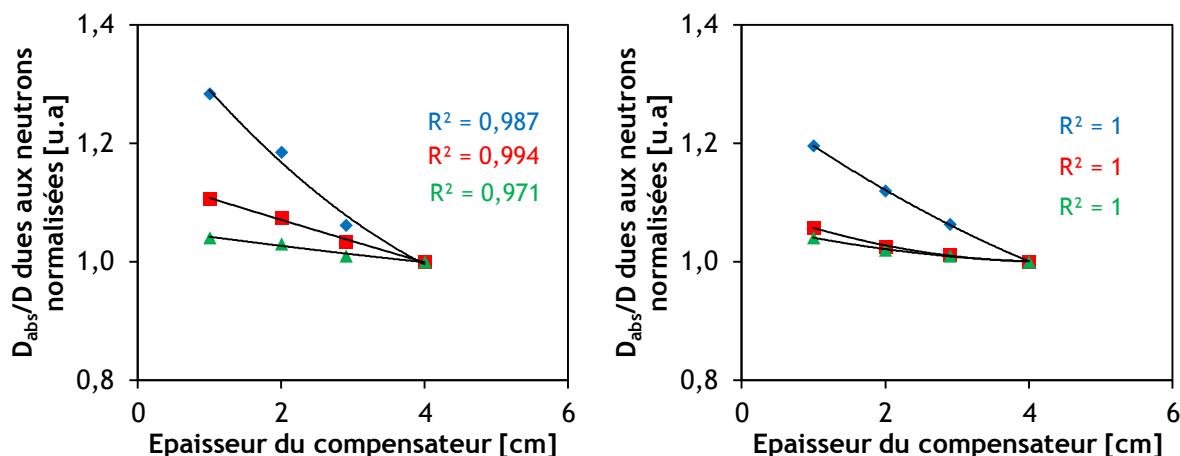
L'ouverture du collimateur montre des variations de dose différentes au niveau des organes situés dans les régions thoraciques et pelviennes entre les deux incidences (en raison de la quantité insuffisante de neutrons internes créés pour contrebalancer la diminution des neutrons externes produits (cf. chapitre III), mais un polynôme d'ordre 2 permet de décrire à la fois les augmentations et les baisses des valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$ . Ces différences entre les deux incidences ont motivé le développement d'un modèle analytique distinct pour chaque incidence afin de gagner en précision. Par ailleurs, pour l'incidence LD, les paramètres du polynôme d'ordre 2 établis lors de l'entraînement du modèle analytique décriront à la fois l'augmentation des  $D_{\text{abs}}/D$  pour la région tête-et-cou et leur diminution pour les régions thoracique et pelvienne.



**Figure IV.3** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction de l'ouverture du collimateur OC (3, 5,5, 7 et 8 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent un polynôme d'ordre 2 :  $a \times OC^2 + b \times OC + c$ , où  $a$  et  $c$  sont positifs et  $b$  négatif.

### ➤ Epaisseur du compensateur

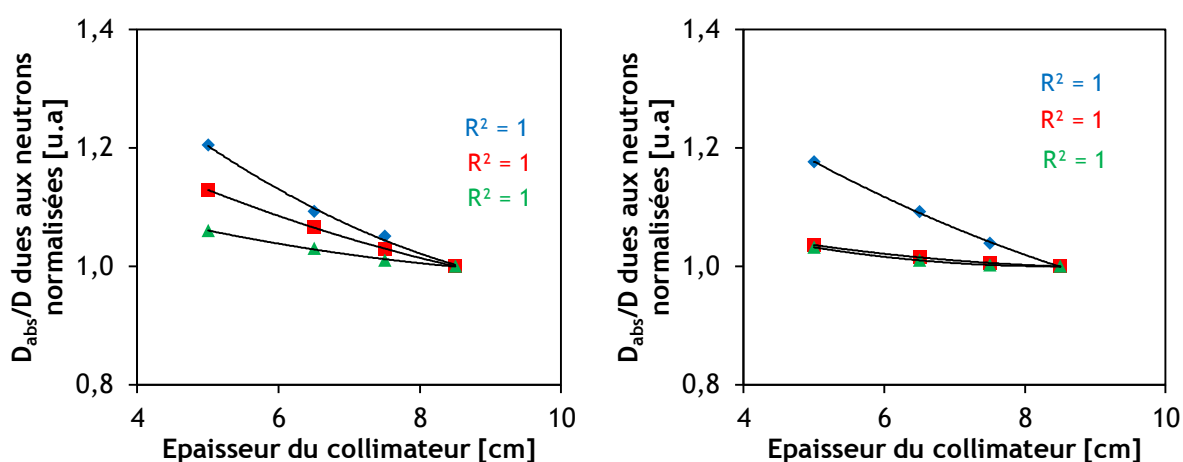
Les variations des  $D_{\text{abs}}/D$  observées en fonction de l'épaisseur du compensateur (1, 2, 2,9 et 4 cm) sont représentées sur la figure IV.4. Pour les deux incidences de traitement et les trois organes sains, la fonction mathématique déterminée pour ce paramètre d'irradiation est un polynôme d'ordre 2. La très faible variation des  $D_{\text{abs}}/D$  aux organes situés en-dessous du cœur par rapport au cerveau lorsque l'incidence LD est utilisée (cf. chapitre III) est également reproduite avec cette fonction. Les légères différences de variation entre les deux incidences, au niveau des organes situés entre le cœur et la vessie, ont également confirmé la pertinence d'avoir un modèle analytique par incidence.



**Figure IV.4** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a.] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction de l'épaisseur du compensateur  $C_p$  (1, 2, 2,9 et 4 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent un polynôme d'ordre 2 :  $a \times Cp^2 + b \times Cp + c$ , où  $a$  et  $c$  sont positifs et  $b$  négatif.

#### ➤ Epaisseur du collimateur

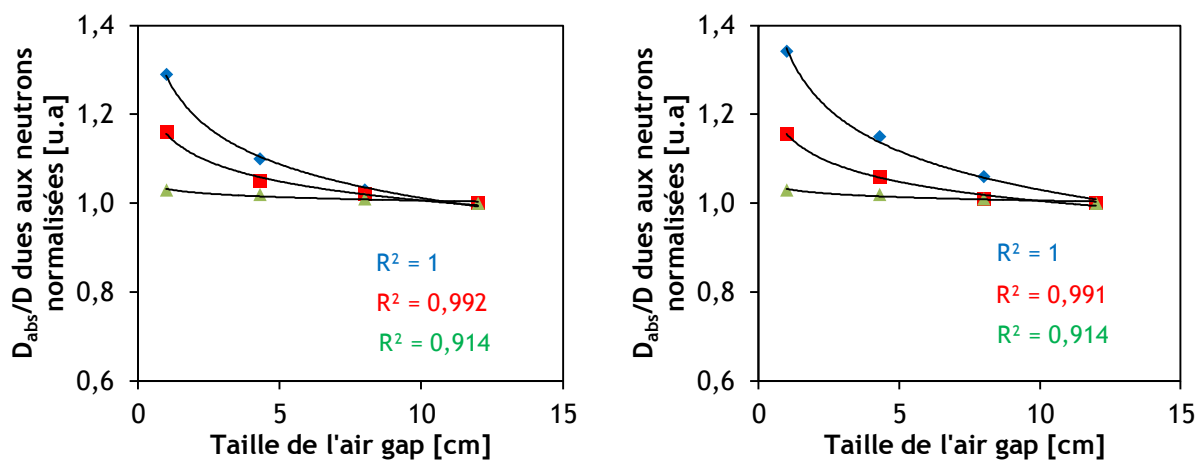
La figure IV.5 présente les variations des  $D_{abs}/D$  en fonction des épaisseurs du collimateur (5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm). Comme pour l'épaisseur du compensateur, les courbes de tendance ont montré qu'un polynôme d'ordre 2 reproduisait les variations pour chaque incidence de traitement et les trois organes, quelle que soit la région du corps où ils sont situés. De la même façon, pour l'incidence LD, les valeurs de  $D_{abs}/D$  aux organes situés après le cœur par rapport au cerveau sont quasi-insensibles au changement de l'épaisseur du collimateur, mais le polynôme d'ordre 2 permet de reproduire cette très faible diminution.



**Figure IV.5** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a.] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction de l'épaisseur du collimateur  $Cl$  (5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent un polynôme d'ordre 2 :  $a \times Cl^2 + b \times Cl + c$ , où  $a$  et  $c$  sont positifs et  $b$  négatif.

### ➤ Taille de l'air gap

Les variations des  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction de la taille de l'air gap (1, 4,3, 8 et 12 cm) sont représentées sur la figure IV.6. Elles sont décrites par les courbes de tendance selon une loi en puissance, toujours pour les deux incidences et les trois organes. Par ailleurs, ces variations convergent vers une valeur asymptotique avec l'augmentation de la taille de l'air gap. Les faibles valeurs du coefficient de corrélation  $R^2$  pour les deux incidences et la région pelvienne s'expliquent par le très léger impact du changement de taille d'air gap sur les  $D_{\text{abs}}/D$ . Cependant, puisque cette région reçoit les plus faibles  $D_{\text{abs}}/D$ , la loi en puissance a tout de même été sélectionnée car elle décrit correctement les variations pour les régions tête-et-cou et thoracique.



**Figure IV.6** Variations des doses dues aux neutrons normalisées [u.a] reçues par les glandes salivaires (losange bleu), le cœur (carré rouge) et la vessie (triangle vert) en fonction de la taille de l'air gap AG (1, 4,3, 8 et 12 cm). Le fantôme UFH10F et les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) ont été considérés. Les courbes de tendance représentées en noir décrivent une loi en puissance :  $a \times AG^b$ , où  $a$  est positif et  $b$  négatif.

Toutes les fonctions mathématiques déterminées pour les paramètres d'irradiation sont récapitulées dans le tableau IV.1. Elles sont valables pour les deux incidences de traitement AS et LD et pour tous les organes des patients. Seuls les paramètres  $a$ ,  $b$ ,  $c$  et  $d$  de ces fonctions diffèrent pour reproduire les niveaux et gradients de  $D_{\text{abs}}/D$  particuliers pour ces deux incidences, d'où la nécessité de réaliser des entraînements séparés.

**Tableau IV.1** Fonctions mathématiques décrivant les variations des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction de chaque paramètre d'irradiation et pour les deux incidences de traitement : antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les lettres  $a$ ,  $b$ ,  $c$  et  $d$  représentent les paramètres des fonctions.

Paramètre d'irradiation	Fonction mathématique
Parcours dans le patient $P$	$a \times P^b$
Largeur de modulation $M$	$a \times M^3 + b \times M^2 + c \times M + d$
Ouverture du collimateur $OC$	$a \times OC^2 + b \times OC + c$
Épaisseur du compensateur $Cp$	$a \times Cp^2 + b \times Cp + c$
Épaisseur du collimateur $CI$	$a \times CI^2 + b \times CI + c$
Taille de l'air gap $AG$	$a \times AG^b$

## IV.2.2 Construction du modèle analytique

La construction du modèle analytique a été conçue et réalisée pour répondre à deux principaux objectifs :

- **l'accessibilité** simple et rapide des paramètres à fournir en entrée au modèle pour permettre une utilisation en *routine clinique* ;
- **l'universalité** des termes qui définissent le modèle analytique, c'est-à-dire qu'ils soient valables dans toutes les installations de protonthérapie, pour tout type de tumeur et ligne de traitement.

### IV.2.2.1 Assemblage et choix des termes

La base du modèle analytique est constituée par les fonctions mathématiques déterminées au préalable et reportées dans le tableau IV.1, le tout formant une seule équation. Cette méthode a été choisie car, non seulement tous les paramètres d'irradiation sont connus au moment de la planification de traitement (**accessibilité clinique**), mais les variations des  $D_{\text{abs}}/D$  sont également indépendantes de l'installation de protonthérapie (cf. chapitre III) (**universalité**). Deux termes supplémentaires ont ensuite été introduits dans la définition du modèle analytique pour augmenter leur précision, toujours en veillant à respecter les deux objectifs.

Le premier terme décrit l'influence sur les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  de la distance entre les organes sains et à la fois le collimateur et l'isocentre, respectivement principales sources de neutrons externes et internes reçus par le patient. La distance finale utilisée dans le modèle est la distance collimateur-organes sains, combinaison de la  $d_{ci}$  (neutrons externes) et de  $x_T$  qui représente la distance entre l'isocentre et l'organe sain T (neutrons internes). Ce terme est crucial car, d'une part, la distance influence fortement les  $D_{\text{abs}}/D$  et d'autre part il décrit grâce à  $x_T$  l'impact du changement de taille/âge des patients. De surcroît, le paramètre « distance » répond aux deux

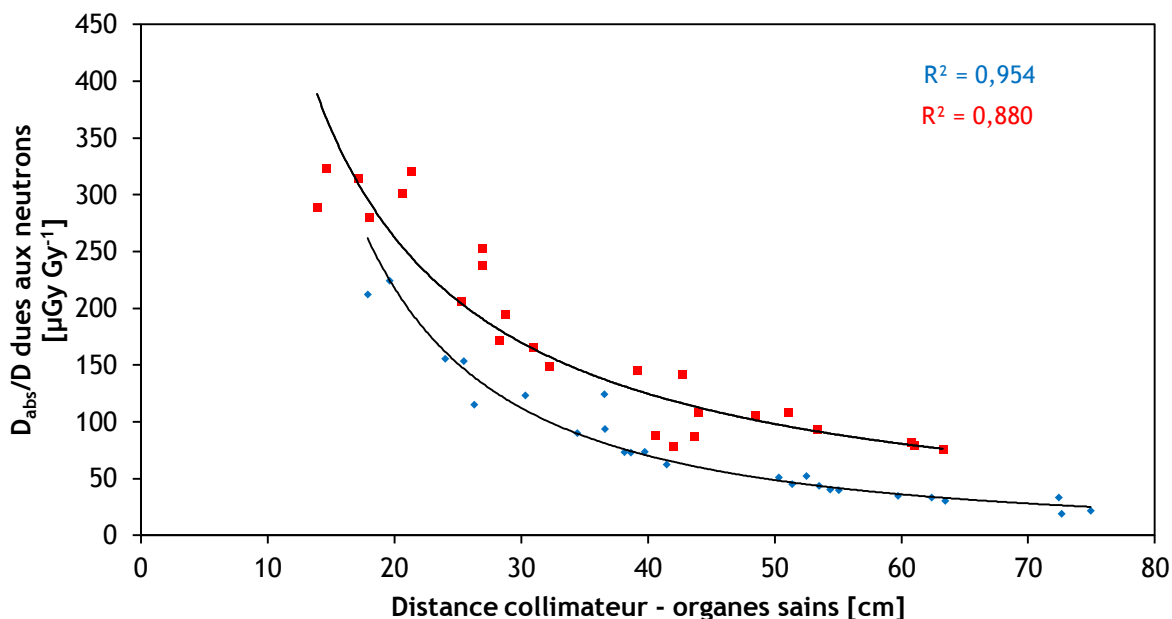
objectifs fixés ci-dessus. La  $d_{ci}$  est un paramètre établi au moment de la planification de traitement pour cibler avec précision la tumeur et  $x_T$  est obtenue à l'aide des images tomодensitométriques du patient requises également pour la planification de traitement (**accessibilité clinique**). Comme pour les paramètres d'irradiation, les variations de  $D_{abs}/D$  en fonction de la distance sont également similaires dans tous les centres de protonthérapie (**universalité**). À noter finalement que l'orientation du patient le long ( $0^\circ$ ) (incidence AS) ou à  $90^\circ$  (incidence LD) de l'axe du faisceau oblige à combiner la  $d_{ci}$  et  $x_T$  différemment pour chaque incidence. Cette particularité sera prise en compte lors des entraînements respectifs du modèle analytique (cf. paragraphe IV.2.2.2).

La fonction mathématique introduite dans le modèle a été déterminée en traçant la variation des valeurs de  $D_{abs}/D$  en fonction de la distance totale collimateur-organes sains. La courbe présentée sur la figure IV.7 montre qu'une loi en puissance est adaptée pour décrire la variation des  $D_{abs}/D$  aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F dans les conditions de traitement de référence et ce, pour les deux incidences AS et LD.

Le choix du deuxième terme s'est porté sur le nombre d'UM. L'approche pour sélectionner ce terme a été de considérer que le nombre de neutrons qui arrivent aux organes sains est lié au nombre de protons perdus dans le collimateur et dans le patient pour les créer. Ce nombre de protons est universel mais en revanche, il est inaccessible en routine clinique. En effet, la chambre d'ionisation présente dans la ligne de traitement mesure le nombre de protons avant le collimateur tandis que le nombre de protons qui arrive à la tumeur n'est pas mesurable durant un traitement.

Le nombre d'UM présente la particularité de relier le nombre de charges collectées lors du passage des protons dans les chambres d'ionisation à la dose au PTV. Par ailleurs, la relation nombre d'UM - dose à la tumeur est un paramètre clé pour la planification de traitement puisqu'elle dépend des conditions de traitement (énergie de traitement, largeur de modulation, ouverture du collimateur, etc.) mises en œuvre afin de garantir la dose thérapeutique prévue (**accessibilité clinique**). Cette relation est également utilisée en pratique dans la totalité des centres de protonthérapie en activité et permet de s'affranchir des particularités de la ligne de traitement concernée (**universalité**). Pour être précis, le nombre d'UM à entrer dans le modèle analytique est celui nécessaire pour délivrer 1 Gy thérapeutique à la tumeur. C'est une amélioration par rapport aux modèles analytiques reportés dans la littérature qui utilisent la dose due aux neutrons à l'isocentre, information totalement inaccessible en routine clinique.

Le modèle analytique a finalement été assemblé en étant légèrement ajusté pour l'incidence LD ; les spécificités du modèle analytique pour cette incidence sont détaillées dans le paragraphe suivant.



**Figure IV.7** Variations des doses dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] en fonction de la distance  $d$  entre le collimateur et les vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F pour les incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (losange bleu) et latérale droite (LD) (carré rouge). La courbe de tendance représentée en noir décrit une loi en puissance :  $a \times d^b$ , où  $a$  est positif et  $b$  négatif.

#### IV.2.2.2 Formulation du modèle analytique pour les incidences AS et LD

La formulation du modèle analytique pour l'incidence AS est donnée par l'équation (IV.1). Une description des différents paramètres d'entrée indiqués en rouge est réalisée et les paramètres  $p_i$  sont numérotés de  $i = 1$  à 20. La distance collimateur-organes sains est une simple somme entre la  $d_{ci}$  et  $x_T$ .

$$(D_{abs}/D)_T = (p_1 (d_{ci} + x_T)^{p_2}) \times (p_3 Np) \times \left[ \begin{array}{l} (p_4 P^{p_5}) \times (p_6 M^3 + p_7 M^2 + p_8 M + p_9) \times (p_{10} OC^2 + p_{11} OC + p_{12}) \times \\ (p_{13} Cp^2 + p_{14} Cp + p_{15}) \times (p_{16} Cl^2 + p_{17} Cl + p_{18}) \times (p_{19} AG^{p_{20}}) \end{array} \right]$$

$(D_{abs}/D)_T$  : dose absorbée neutronique à l'organe  $T$  normalisée par Gray thérapeutique délivré à la tumeur  
 $d_{ci}$  : distance collimateur-isocentre  
 $x_T$  : dist. isocentre-organe sain  $T$   
 $Np$  : nombre d'UM / nombre de protons  
 $p_i$  : paramètres

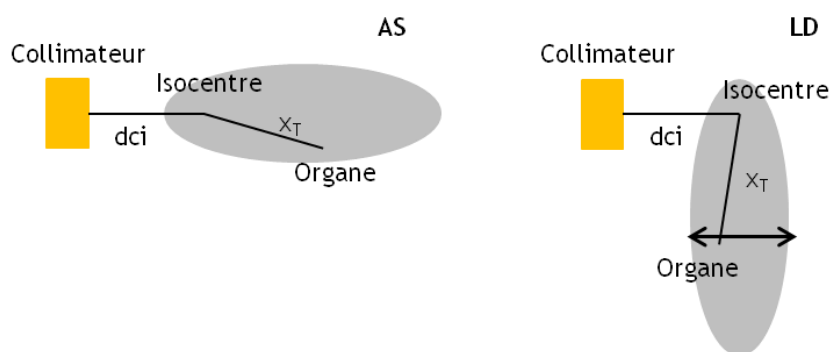
**Paramètres d'irradiation :**  
 $P$  : parcours dans le patient  
 $M$  : largeur de modulation  
 $OC$  : ouverture du collimateur  
 $Cp$  : épaisseur du compensateur  
 $Cl$  : épaisseur du collimateur  
 $AG$  : air gap

(IV.1)

En ce qui concerne la formulation du modèle pour l'incidence LD, la distance collimateur-organes sains est définie autrement en raison de l'orientation du patient (cf. équation (IV.2)).

Par ailleurs, un terme supplémentaire est nécessaire pour reproduire le gradient de  $D_{abs}/D$  observé au niveau des organes non centraux dû à la protection latérale naturelle évoquée dans le

chapitre précédent. Pour rappel, cette protection naturelle explique les valeurs de  $D_{abs}/D$  plus importantes aux organes situés du côté droit du patient (foie et vésicule biliaire) en comparaison avec ceux situés du côté gauche (estomac, pancréas et rate). Cette protection naturelle existe également entre le haut et le bas du corps avec l'incidence AS mais elle est déjà reproduite par la distance collimateur-organes sains. Les schémas simplifiés de la figure IV.8 illustrent les différences entre les deux incidences, la double flèche noire symbolisant le gradient latéral de  $D_{abs}/D$ .



**Figure IV.8** Schémas simplifiés des incidences de traitement antéro-supérieure (AS) (gauche) et latérale droite (LD) (droite) pour illustrer le gradient latéral de doses avec l'incidence LD, représentés par les doubles flèches noires. dci signifie distance collimateur-isocentre et  $x_T$  représente la distance entre l'isocentre et l'organe sain T.

Le terme supplémentaire, appelé  $f(\theta)$ , tient compte de l'angle  $\theta$  entre l'axe du patient qui passe par l'isocentre et  $x_T$  (cf. figure IV.8). Ce terme augmente artificiellement les valeurs de  $D_{abs}/D$  estimées au foie et à la vésicule biliaire et diminue celles reçues par l'estomac, le pancréas et la rate, tout en laissant constantes celles des organes centraux. Le terme répond toujours aux deux objectifs du modèle analytique puisque les valeurs sont accessibles à partir des images tomodensitométriques du patient (**accessibilité clinique**) et que les gradients de  $D_{abs}/D$  dépendent seulement de l'orientation du patient lors du traitement (**universalité**). Les valeurs de  $\theta$  s'expriment en rad et sont comptées positivement pour le foie et la vésicule biliaire et négativement pour l'estomac, le pancréas et la rate.

Finalement, le modèle analytique qui sera utilisé pour l'incidence LD ainsi que l'expression de  $f(\theta)$  sont donnés respectivement par les équations (IV.2) et (IV.3). Les paramètres d'entrée du modèle sont de nouveau indiqués en rouge et cette fois, les paramètres  $p_i$  sont numérotés de  $i = 1$  à 21 :

$$(D_{abs}/D)_T = (p_1 (J(dci^2 + x_T^2))^{p_2}) \times (p_3 Np) \times \left[ \begin{array}{l} (p_4 P^{p_5}) \times (p_6 M^3 + p_7 M^2 + p_8 M + p_9) \times (p_{10} OC^2 + p_{11} OC + p_{12}) \times \\ (p_{13} Cp^2 + p_{14} Cp + p_{15}) \times (p_{16} Cl^2 + p_{17} Cl + p_{18}) \times (p_{19} AG^{p_{20}}) \times (f(\theta)^{p_{21}}) \end{array} \right] \quad (IV.2)$$

$$\text{Avec } f(\theta) = \frac{(dci - x_T \times \sin(\theta))}{dci} \quad (IV.3)$$

## IV.3 ENTRAÎNEMENT DU MODELE ANALYTIQUE

Les deux formulations du modèle analytique présentées précédemment pour l'incidence AS et LD (cf. équations (IV.1) et (IV.2)) ont été implémentées dans un programme Matlab® développé dans le cadre de ce travail de thèse. L'intérêt est de réaliser l'entraînement, c'est-à-dire la détermination des paramètres  $p_i$  qui minimisent les écarts entre les données d'apprentissage à reproduire et les valeurs prédites.

Tout d'abord, le programme Matlab® développé dans ce travail est décrit et les aspects pratiques d'utilisation sont abordés. Les critères de tolérance sur les écarts entre les valeurs prédites avec le modèle et calculées avec MCNPX sont établis. La sélection des données d'apprentissage et une étude de sensibilité sur leur nombre pour un fonctionnement optimal des modèles sont ensuite réalisées. Enfin, les paramètres  $p_i$  et les résultats de l'entraînement pour chaque modèle sont donnés.

### IV.3.1 Programme Matlab®

Le programme Matlab® utilise la fonction *lsqcurvefit*, disponible avec la toolbox *Optimization* dans Matlab® ([www.fr.mathworks.com/help/optim/ug/lsqcurvefit.html](http://www.fr.mathworks.com/help/optim/ug/lsqcurvefit.html)), et qui permet de reproduire des données à l'aide de la méthode des moindres carrés non linéaires (Dennis 1981). L'équation (IV.4) présente la formulation typique d'un problème résolu par cette méthode, dans le cas où les variations de Y en fonction de X ne sont pas linéaires :

$$Y = F(a, X) \quad (IV.4)$$

où X est un vecteur composé de  $i$  données d'entrée, a est un vecteur représentant les paramètres du modèle  $F$  à optimiser et Y est un vecteur constitué des  $i$  données théoriques à reproduire. La taille du vecteur X est bien entendu identique à celle du vecteur Y.



La résolution par la méthode des moindres carrés consiste alors à déterminer les valeurs des paramètres  $a$  qui vont minimiser la somme quadratique des écarts entre les valeurs prédites par le modèle  $y_i = F(a, X_i)$  et les valeurs théoriques  $Y_i$ , avec  $i$  allant de 1 à  $N$  :

$$\min_a \sum_{i=1}^N (y_i - Y_i)^2 \quad (IV.5)$$

Deux algorithmes de calcul peuvent être utilisés pour appliquer cette méthode avec la fonction *lsqcurvefit* : le *trust-region-reflective* (Moré et Sorensen 1981, Moré 1983) ou le *Levenberg-Marquardt* (Levenberg 1944, Marquardt 1963, Moré 1977). Le choix s'est porté sur le premier car il autorise la définition de contraintes sur les paramètres  $a$  contrairement au second, à savoir par exemple forcer un paramètre à être négatif.

L'analogie entre l'équation (IV.4) et le modèle analytique développé dans ce travail est la suivante :

- les paramètres  $p_i$  du modèle analytique sont les paramètres  $a$  de la fonction  $F$  ;
- les distances entre les organes sains et le champ de traitement, le nombre d'UM et les valeurs des paramètres d'irradiation vont servir de données d'entrée  $X_i$  ;
- les valeurs de  $D_{abs}/D$  obtenues lors de l'étude paramétrique sont les données à reproduire avec le modèle analytique  $Y_i$ .

Pour lancer l'algorithme Matlab®, la première itération est réalisée à l'aide d'un vecteur, appelé  $p_0$ , définissant les valeurs initiales des paramètres  $p_i$ .  $p_0$  est un vecteur unité, où toutes les valeurs sont égales à 1 ou -1, selon le signe du paramètre concerné. En effet, des contraintes ont été appliquées sur les paramètres  $p_i$  pour les forcer à être positifs ( $i = 1, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 19$ ) ou négatifs ( $i = 2, 7, 11, 14, 17, 20$  et  $21$ ) (cf. équations (IV.1), (IV.2) et (IV.6)), dans le but de reproduire les variations des  $D_{abs}/D$  observées en fonction des différents paramètres d'irradiation et de la distance au collimateur.

Les données d'apprentissage utilisées pour l'entraînement (cf. paragraphe IV.3.2) ont été obtenues par simulation MCNPX. Le nombre d'UM n'étant pas directement calculable, il a été remplacé par le nombre de protons calculés dans la CI2 pour 1 Gy thérapeutique délivré à la tumeur. Ceci reste correct car le nombre de protons et le nombre d'UM par Gy thérapeutique varient homothétiquement en fonction des conditions de traitement utilisées. Pour obtenir le nombre de protons avec MCNPX, un plan de même largeur que la CI2 a été modélisé et un tally de type F1 a été utilisé pour obtenir le nombre de protons qui traversent ce plan. La normalisation par

Gy thérapeutique a ensuite été établie en utilisant la même méthode que pour les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$ . Par ailleurs, les valeurs des angles  $\theta$  avec le modèle pour l'incidence LD ont facilement été déterminées en visualisant les fantômes avec MCNPX. Bien évidemment, les valeurs prises pour le fantôme UFH10F sont différentes de celles correspondant aux fantômes UFH01F et UFHADM.

Enfin, la fonction *lsqcurvefit* ne propose pas de méthode pour vérifier que le minimum obtenu pour la somme quadratique des écarts (cf. équation (IV.5)) est un minimum global et non un minimum local. Par conséquent, la méthode utilisée dans ce travail a consisté à changer complètement le vecteur initial  $p_0$  en modifiant considérablement les valeurs des paramètres de régression (après avoir trouvé le premier minimum) et à relancer le programme. Ce processus est répété plusieurs fois en réduisant au fur et à mesure la variation des valeurs de  $p_0$  dans le but de vérifier si la somme quadratique des écarts et les valeurs des paramètres changent. Si aucun changement des valeurs de  $p_i$  n'est constaté, alors la solution est considérée comme globale et les valeurs des paramètres  $p_i$  sont fixées. Dans le cas opposé, la solution considérée comme globale est celle donnant la plus faible somme quadratique des écarts.

Enfin, les critères de tolérance sur les écarts entre les valeurs calculées et prédites ont été établis en tenant compte d'une part de l'objectif du modèle analytique qui est d'améliorer la radioprotection des patients en protonthérapie et d'autre part des limites actuelles des approches numériques et expérimentales (incertitudes de calcul et de mesure des doses neutroniques). Les critères de tolérance sur les écarts sont ainsi de  $\sim 30\%$  et  $\sim 100 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$  pour les organes des régions tête-et-cou et thoracique qui reçoivent les doses neutroniques les plus fortes. Pour les organes de la région pelvienne, des écarts légèrement plus importants sont tolérés car ces organes reçoivent les doses neutroniques les plus faibles, l'écart relatif peut atteindre  $\sim 50\%$  pour un écart absolu de  $\sim 30 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ .

Même si la précision du modèle pourrait être insatisfaisante au vu des contraintes thérapeutiques (incertitudes sur les doses dues aux protons primaires de 5%), en fournissant l'ordre de grandeur des doses neutroniques ce modèle analytique permettra de calculer le risque de développer un cancer radio-induit et d'en quantifier les variations entraînées par un changement de conditions de traitement comme la taille/âge du patient, ce qui est critique pour les patients pédiatriques. Il faut rappeler que l'incertitude sur le calcul du risque de cancer radio-induit est de  $\sim 70\%$  d'après Athar et Paganetti (2009).

### IV.3.2 Données d'apprentissage et étude de sensibilité

Les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  calculées pendant l'étude paramétrique avec le fantôme UFH10F vont être utilisées comme données d'apprentissage. Dix-huit conditions de traitement ont été retenues pour les deux entraînements (cf. tableau IV.2), correspondant à  $18 \times 25$  organes sains d'intérêt = 450 valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  comme données d'apprentissage. Pour rappel, les différentes conditions de

traitement se distinguent par une combinaison particulière de valeurs pour l'ensemble des paramètres d'irradiation (parcours des protons dans le patient, largeur de modulation, etc.). Dans ce travail, un seul paramètre d'irradiation est changé à la fois tandis que les autres sont fixés aux conditions de traitement de référence définies dans le tableau IV.2.

**Tableau IV.2** Les dix-huit conditions de traitement utilisées pour les entraînements du modèle analytique pour l'incidence antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les conditions de traitement de référence sont précisées et chacune des valeurs variables pour les paramètres d'irradiation correspond à des conditions de traitement distinctes.

Paramètre d'irradiation	Valeur variable	Conditions de traitement de référence
Parcours dans le patient [cm]	8 - 16,9 - 22,1	10,5
Largeur de modulation [cm]	1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6,5	5,6
Ouverture du collimateur [cm]	3 - 8	5,5
Epaisseur du compensateur [cm]	1 - 4	2,9
Epaisseur du collimateur [cm]	5 - 8,5	6,5
Taille de l'air gap [cm]	1 - 12	4,3

Le nombre de 450 données d'apprentissage étant conséquent, une étude de sensibilité a été réalisée sur le nombre de données d'apprentissage à considérer pour une reproduction fidèle des valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  calculées aux vingt-cinq organes sains. Cette étude a pour but de vérifier quantitativement lors de l'entraînement si les écarts entre les valeurs prédites et calculées sont dégradés en diminuant le nombre de données d'apprentissage de 450 à 234 (18 x 13 organes) puis à 108 (18 x 6 organes).

Les résultats de l'entraînement présentés par la suite ont finalement été obtenus avec le nombre de données d'apprentissage déterminées par l'étude de sensibilité.

### IV.3.3 Résultats

#### IV.3.3.1 Etude de sensibilité sur le nombre de données d'apprentissage

Les résultats sont présentés pour les conditions de traitement de référence et les deux formulations du modèle pour les incidences AS et LD, respectivement dans les tableaux IV.3 et IV.4. La discussion menée dans cette partie ne nécessite pas de montrer les résultats pour des conditions de traitement supplémentaires puisque des tendances similaires sont observées. Les écarts entre prédiction et simulation sont à chaque fois présentés pour les vingt-cinq organes sains d'intérêt. Dans les cas où treize et six organes ont été choisis, leur répartition s'est faite sur l'ensemble du corps pour décrire le plus fidèlement possible les variations des  $D_{\text{abs}}/D$  avec la distance au collimateur.

L'étude de sensibilité montre que réduire le nombre de données d'apprentissage à 108 est limitant pour l'incidence LD. Ceci est dû à l'information sur le gradient latéral de  $D_{\text{abs}}/D$  au niveau des organes non-centraux qui n'est plus fournie au modèle analytique. Quant à l'incidence AS, elle montre peu de différence entre les trois entraînements puisque le terme relatif au gradient latéral des  $D_{\text{abs}}/D$  n'intervient pas dans la formulation du modèle analytique.

Par conséquent, pour les deux incidences de traitement, 234 données d'apprentissage ont été retenues pour les entraînements afin de conserver la précision atteinte sur les valeurs prédites avec 450 données d'apprentissage.

**Tableau IV.3** Etude de sensibilité sur le nombre de données d'apprentissage nécessaires lors de l'entraînement du modèle analytique dans le cas de l'incidence antéro-supérieure (AS). Les valeurs de doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  obtenues par simulation MCNPX (cal.) avec le fantôme UFH10F et prédites par le modèle analytique [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] pour les conditions de traitement de référence sont précisées. Les écarts [%] pour les entraînements réalisés avec 450, 234 et 108 données d'apprentissage sont également présentés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organe	Incidence AS - conditions de traitement de référence						
	$D_{abs}/D$ cal.	Valeurs prédites par le modèle analytique					
		450 données d'apprentissage		234 données d'apprentissage		108 données d'apprentissage	
		$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>
Yeux	212	239	-13	235	-10	256	-20
Sinus	224	207	8	204	9	220	2
Glandes salivaires **	156	151	3	149	4	157	-1
Langue	154	137	11	136	12	143	7
Larynx *	115	130	-13	129	-12	135	-17
Thyroïde **,***	123	104	16	104	16	107	14
Thymus *	90	85	5	85	5	87	4
Seins	125	78	38	78	38	78	37
Trachée	94	78	17	78	17	78	17
Bronches	74	73	1	73	1	73	1
Œsophage	73	71	3	71	2	71	2
Poumons *	74	68	8	68	7	68	8
Cœur **,***	63	64	-2	64	-2	64	-2
Foie **,***	51	47	8	47	7	46	10
Estomac *	45	45	0	46	-1	45	2
Rate *	52	44	16	44	15	43	18
Vésicule biliaire *	44	43	3	43	2	42	5
Pancréas *	41	42	-2	42	-4	41	0
Glandes surrénales	40	41	-2	41	-3	40	1
Reins	35	36	-2	36	-4	35	1
Colon	34	33	0	34	-2	32	4
Intestin grêle **,***	31	33	-6	33	-8	31	-3
Ovaires	34	26	21	27	19	25	25
Utérus	19	26	-37	27	-40	25	-31
Vessie **,***	22	25	-14	26	-17	24	-9

\* Organes considérés lors de l'entraînement avec « 234 données d'apprentissage »

\*\* Organes considérés lors de l'entraînement avec « 108 données d'apprentissage »

<sup>1</sup> Ecart<sup>1</sup> = (Valeurs MCNPX - Valeurs prédites) / Valeurs MCNPX

**Tableau IV.4** Etude de sensibilité sur le nombre de données d'apprentissage nécessaires lors de l'entraînement du modèle analytique dans le cas de l'incidence latérale droite (LD). Les valeurs de doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  obtenues par simulation MCNPX (cal.) avec le fantôme UFH10F et prédites par le modèle analytique [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] pour les conditions de traitement de référence sont précisées. Les écarts [%] pour les entraînements réalisés avec 450, 234 et 108 données d'apprentissage sont également présentés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organe	Incidence LD - conditions de traitement de référence						
	$D_{abs}/D$ cal.	Valeurs prédites par le modèle analytique					
		450 données d'apprentissage		234 données d'apprentissage		108 données d'apprentissage	
		$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>
Yeux	289	368	-27	382	-32	420	-45
Sinus	323	350	-8	361	-12	397	-23
Glandes salivaires *, **	314	299	5	351	-12	330	-5
Langue	280	282	-1	325	-16	309	-10
Larynx *	302	273	9	311	-3	298	1
Thyroïde **,**	315	234	26	251	20	248	21
Thymus *	206	202	2	205	0	209	-2
Seins	253	188	26	186	27	192	24
Trachée	238	187	21	185	22	192	19
Bronches	172	178	-4	173	-1	181	-5
Œsophage	195	175	10	169	13	177	9
Poumons *	166	169	-2	162	3	171	-3
Cœur **,**	149	161	-8	151	-1	161	-8
Foie **,**	145	184	-27	148	-2	138	5
Estomac *	88	105	-19	92	-4	112	-27
Rate *	78	88	-13	79	-1	103	-32
Vésicule biliaire *	142	168	-19	132	7	126	11
Pancréas *	87	111	-27	93	-6	108	-23
Glandes surrénales	109	114	-4	94	14	107	1
Reins	106	103	3	82	23	95	10
Colon	109	98	10	76	30	90	17
Intestin grêle **,**	94	96	-2	74	21	88	6
Ovaires	82	82	1	60	27	73	11
Utérus	80	81	-2	60	25	73	9
Vessie **,**	76	78	-3	57	25	70	8

\* Organes considérés lors de l'entraînement avec « 234 données d'apprentissage »

\*\* Organes considérés lors de l'entraînement avec « 108 données d'apprentissage »

<sup>1</sup> Ecart<sup>1</sup> = (Valeurs MCNPX - Valeurs prédites) / Valeurs MCNPX

IV.3.3.2 Entraînement et valeurs des paramètres  $p_i$ 

Les valeurs des paramètres  $p_i$  pour les deux formulations du modèle analytique spécifiques aux incidences AS et LD ont été fixées par les entraînements respectifs réalisés avec le programme développé sous Matlab® (cf. paragraphe IV.3.1). Les écarts entre les 234 valeurs prédites et calculées pour le fantôme UFH10F sont ainsi minimisés. Le tableau IV.5 présente les valeurs des paramètres  $p_i$  pour les deux incidences.

**Tableau IV.5** Valeurs des paramètres  $p_i$  du modèle analytique pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD) après avoir réalisé l'entraînement avec 234 données d'apprentissage obtenues en utilisant le fantôme UFH10F.

Paramètre $p_i$	Incidence AS	Incidence LD
$p_1$	$1,8 \times 10^{-7}$	$1,22 \times 10^{-10}$
$p_2$	-1,54	-1,39
$p_3$	$9,24 \times 10^{-4}$	$9,24 \times 10^{-4}$
$p_4$	$4,52 \times 10^{-2}$	0,28
$p_5$	1,26	1,26
$p_6$	$1,48 \times 10^{-2}$	$2,51 \times 10^{-2}$
$p_7$	-0,16	-0,27
$p_8$	0,31	0,43
$p_9$	6,23	15,07
$p_{10}$	$7,42 \times 10^{-3}$	$1,83 \times 10^{-3}$
$p_{11}$	$-7,08 \times 10^{-3}$	$-1,4 \times 10^{-2}$
$p_{12}$	0,9	0,86
$p_{13}$	$1,93 \times 10^{-1}$	$8,4 \times 10^{-2}$
$p_{14}$	-4,22	-1,29
$p_{15}$	117,49	131,12
$p_{16}$	$7,76 \times 10^{-2}$	0,24
$p_{17}$	-1,38	-5,72
$p_{18}$	10,97	82,53
$p_{19}$	$5,93 \times 10^{-2}$	0,53
$p_{20}$	$-1,25 \times 10^{-4}$	$-8,23 \times 10^{-6}$
$p_{21}$	-	-0,43

Les résultats pour quatre conditions de traitement parmi les dix-huit considérées ayant montré les écarts les plus importants entre les doses neutroniques estimées par le modèle analytique et les données d'apprentissage sont présentés dans cette partie pour chaque incidence. Ces quatre conditions correspondent au parcours des protons dans le patient de 8 cm, à la largeur de modulation de 2 cm, à l'ouverture du collimateur de 8 cm et à l'épaisseur du compensateur de 1 cm. Les paramètres d'entrée du modèle analytique sont rappelés dans le tableau IV.6 pour chacune des quatre conditions. Par ailleurs, les valeurs des angles  $\theta$  pour l'incidence LD et le fantôme UFH10F sont de 0,18, 0,16, -0,13, -0,02 et -0,27 rad respectivement pour le foie, la vésicule biliaire, l'estomac, le pancréas et la rate.

Les résultats des deux entraînements sont présentés ci-dessous. À noter que les écarts pour les conditions de référence des tableaux IV.3 et IV.4, colonne 234 *données d'apprentissage*, correspondent aux mêmes entraînements.

#### ➤ Incidence AS

Les écarts sont présentés dans le tableau IV.7 pour les quatre conditions de traitement. Tous les organes des régions tête-et-cou, thoracique et pelvienne montrent des écarts inférieurs à -20% (-40  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$  au maximum). Seuls quelques organes tels que les seins, l'utérus et la vessie montrent des écarts respectivement de -32% (-40  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ), -48% (-8  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) et -32% (-6  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) en moyenne pour toutes les conditions de traitement. L'utérus est donc l'organe pour lequel les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  sont le moins bien estimées, avec un écart maximal de 54% (8  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) pour la largeur de modulation de 2 cm. Néanmoins, d'une manière générale, les valeurs prédites pour le parcours de 8 cm sont les moins précises. Ceci est dû notamment au fait que l'épaisseur du compensateur est modifiée pour conserver un parcours effectif dans le patient identique pour chaque énergie en entrée de ligne considérée (cf. chapitre III). Par conséquent, le modèle analytique reproduit moins bien la forte influence de l'énergie/parcours sur les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  puisqu'elle est en même temps associée à l'influence de l'épaisseur du compensateur. À noter également qu'il n'y a pas de tendance globale de surestimation ou de sous-estimation du modèle analytique par rapport aux calculs, ce qui exclut des corrélations non traitées.

#### ➤ Incidence LD

Le tableau IV.8 montre que la quasi-totalité des écarts observés pour les organes des régions tête-et-cou et thoracique est à nouveau inférieure à -20% (-60  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$  au maximum). Les yeux présentent cependant les écarts maximaux avec 34% (79  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ), 38% (92  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ), 24% (81  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) et 29% (103  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ), respectivement pour le parcours dans le patient de 8 cm, la largeur de modulation de 2 cm, l'ouverture du collimateur de 8 cm et l'épaisseur de compensateur de 1 cm. Les écarts absolus sont donc relativement élevés mais ils restent acceptables. Par ailleurs, le parcours de 8 cm montre les écarts les plus importants en raison des mêmes causes évoquées ci-dessus pour l'incidence AS. Les organes de la région pelvienne montrent pour toutes les conditions de traitement des écarts satisfaisants, tous inférieurs à -30% (-25  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$  au maximum). Enfin, les valeurs prédites pour l'ouverture du collimateur de 8 cm sont cohérentes avec les valeurs calculées malgré les différentes influences sur les  $D_{\text{abs}}/D$  mises en évidence avec cette incidence entre le haut et le bas du corps (cf. paragraphe IV.2.1).

Pour les deux incidences, les écarts sont en accord avec les critères de tolérance établis pour l'ensemble des organes. Les paramètres  $p_i$  étant à présent fixés, une étape de validation en suivant une approche purement numérique avec MCNPX est maintenant requise pour s'assurer de la



capacité des modèles analytiques à estimer des  $D_{\text{abs}}/D$  qui ne sont prises en compte dans les données d'apprentissage.

**Tableau IV.6** Paramètres d'entrée du modèle analytique pour les quatre conditions de traitement correspondant au parcours dans le patient P de 8 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm, à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm et à l'épaisseur du compensateur Cp de 1 cm.

Paramètre d'entrée	P de 8 cm	M de 2 cm	OC de 8 cm	Cp de 1 cm
Dci [cm]	11	13	13	11,1
Nombre de protons pour 1 Gy à l'isocentre	$6,53 \times 10^{11}$	$5,01 \times 10^{11}$	$6,72 \times 10^{11}$	$6,76 \times 10^{11}$
Parcours dans le patient [cm]	8	10,5	10,5	10,5
Largeur de modulation [cm]	5,6	2	5,6	5,6
Ouverture du collimateur [cm]	5,5	5,5	8	5,5
Epaisseur du compensateur [cm]	0,9	2,9	2,9	1
Epaisseur du collimateur [cm]	6,5	6,5	6,5	6,5
Taille de l'air gap [cm]	4,3	4,3	4,3	4,3

**Tableau IV.7** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de l'entraînement du modèle analytique pour l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les 234 données d'apprentissage ont été obtenues avec le fantôme UFH10F. Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées correspondant au parcours des protons dans le patient P de 8 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm, à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm et à l'épaisseur du compensateur Cp de 1 cm.

Organe	Distance à l'isocentre $x_T$	Incidence de traitement AS											
		P de 8 cm			M de 2 cm			OC de 8 cm			Cp de 1 cm		
		$D_{\text{abs}}/D$ cal.	$D_{\text{abs}}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{\text{abs}}/D$ cal.	$D_{\text{abs}}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{\text{abs}}/D$ cal.	$D_{\text{abs}}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{\text{abs}}/D$ cal.	$D_{\text{abs}}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>
Yeux	4,9	164	205	-25	177	196	-11	262	282	-8	263	296	-13
Sinus	6,6	175	175	0	186	170	9	283	245	14	277	252	9
Glandes salivaires *	11,0	115	124	-8	128	125	2	196	179	8	188	179	5
Langue	12,5	110	112	-2	126	114	10	193	164	15	184	162	12
Larynx *	13,3	96	107	-11	94	108	-16	135	156	-15	130	154	-19
Thyroïde *	17,3	79	84	-7	97	87	10	145	125	14	135	122	10
Thymus *	21,4	65	68	-5	72	71	1	101	103	-2	96	99	-2
Seins	23,6	91	62	32	101	65	35	127	94	26	133	89	33
Trachée	23,6	73	62	15	76	65	15	102	93	8	98	89	9
Bronches	25,1	49	58	-18	60	61	-2	84	88	-4	82	83	-2
Œsophage	25,6	55	56	-3	59	60	-2	84	86	-2	81	82	-1
Poumons *	26,7	52	54	-3	59	57	3	81	82	-2	81	78	3
Cœur *	28,5	44	50	-15	49	54	-9	71	77	-9	67	73	-9
Foie *	37,3	34	37	-7	41	40	3	55	57	-3	54	53	2
Estomac *	38,4	31	36	-15	36	38	-7	50	55	-11	49	52	-6
Rate *	39,5	36	34	5	41	37	10	55	54	3	56	50	11
Vésicule biliaire *	40,5	31	33	-7	34	36	-5	48	52	-7	50	48	2
Pancréas *	41,4	28	33	-15	32	35	-11	45	51	-14	44	47	-8
Glandes surrénales	42,0	30	32	-6	31	35	-11	45	50	-10	43	46	-9
Reins	46,7	25	28	-14	28	30	-9	37	44	-18	37	41	-9
Colon	49,4	21	26	-23	26	28	-8	35	41	-17	35	38	-9
Intestin grêle *	50,4	20	25	-25	24	28	-16	33	40	-21	33	37	-11
Ovaires	59,4	14	21	-47	25	23	8	35	33	8	23	30	-28
Utérus	59,6	14	20	-46	15	23	-54	22	32	-50	21	30	-42
Vessie *	61,9	13	19	-46	17	21	-29	23	31	-32	23	28	-21

\* Organes considérés lors de l'entraînement avec « 234 données d'apprentissage »

<sup>1</sup> Ecart<sup>1</sup> = (Valeurs MCNPX - Valeurs prédites) / Valeurs MCNPX

**Tableau IV.8** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de l'entraînement du modèle analytique pour l'incidence de traitement latérale droite (LD). Les 234 données d'apprentissage ont été obtenues avec le fantôme UFH10F. Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées correspondant au parcours des protons dans le patient P de 8 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm, à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm et à l'épaisseur du compensateur Cp de 1 cm.

Organe	Distance à l'isocentre $x_T$	Incidence de traitement LD											
		P de 8 cm			M de 2 cm			OC de 8 cm			Cp de 1 cm		
		$D_{\text{abs}}/D$ cal.	$D_{\text{abs}}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{\text{abs}}/D$ cal.	$D_{\text{abs}}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{\text{abs}}/D$ cal.	$D_{\text{abs}}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{\text{abs}}/D$ cal.	$D_{\text{abs}}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>
Yeux	4,9	231	310	34	238	330	-38	339	420	-24	359	462	-29
Sinus	6,6	257	295	15	269	310	-15	381	400	-5	386	423	-10
Glandes salivaires *	11,0	236	277	-17	260	292	-12	332	360	-8	354	401	-13
Langue	12,5	194	253	-30	230	271	-18	293	333	-14	305	366	-20
Larynx *	13,3	216	240	-11	247	259	-5	308	319	-3	338	348	-3
Thyroïde *	17,3	228	189	17	265	209	21	324	258	21	341	274	20
Thymus *	21,4	142	151	-6	169	171	-1	202	210	-4	215	219	-2
Seins	23,6	182	136	25	206	155	25	248	191	23	264	197	25
Trachée	23,6	180	135	25	195	155	21	235	190	19	248	197	21
Bronches	25,1	120	126	-5	141	144	-2	172	178	-3	188	183	3
Œsophage	25,6	137	123	10	159	141	11	195	174	11	204	179	12
Poumons *	26,7	115	117	-2	135	135	0	164	166	-1	175	170	3
Cœur *	28,5	101	109	-7	121	126	-4	147	154	-5	156	158	-1
Foie *	37,3	99	115	-16	116	123	-7	143	152	-6	149	167	-12
Estomac *	38,4	61	64	-5	70	77	-10	87	94	-9	91	93	-3
Rate *	39,5	51	54	-6	63	66	-4	78	81	-4	80	79	1
Vésicule biliaire *	40,5	97	102	-5	112	110	2	140	135	4	138	148	-7
Pancréas *	41,4	59	66	-12	69	78	-12	88	95	-9	89	96	-7
Glandes surrénales	42,0	73	66	9	86	78	9	108	96	11	110	97	12
Reins	46,7	72	58	20	83	68	18	104	84	19	106	84	20
Colon	49,4	74	54	27	84	64	25	107	78	27	109	78	28
Intestin grêle *	50,4	64	52	19	72	62	15	92	76	18	95	76	20
Ovaires	59,4	50	42	15	63	50	21	88	61	31	83	61	26
Utérus	59,6	56	42	26	60	50	18	84	61	27	85	61	28
Vessie *	61,9	52	40	24	58	47	18	76	58	24	76	58	24

\* Organes considérés lors de l'entraînement avec « 234 données d'apprentissage »

<sup>1</sup> Ecart<sup>1</sup> = (Valeurs MCNPX - Valeurs prédites) / Valeurs MCNPX

## IV.4 VALIDATION DU MODELE ANALYTIQUE A PARTIR DES SIMULATIONS MCNPX

L'objectif de la validation numérique réalisée dans cette partie est d'utiliser le modèle analytique ainsi que les valeurs des paramètres  $p_i$  propres à chaque incidence (cf. tableau IV.5) pour estimer des  $D_{\text{abs}}/D$  calculées avec MCNPX qui n'ont pas été prises en compte dans l'apprentissage. Ces  $D_{\text{abs}}/D$  ont été calculées pour les fantômes UFH01F et UFHADM et/ou des conditions de traitement dites aléatoires, c'est-à-dire différentes des conditions de traitement considérées pour l'entraînement.

Les écarts entre simulations et prédictions sont présentés séparément pour chacun des deux fantômes UFH01F et UFHADM et pour quatre conditions de traitement par incidence. Les conditions sont :

- deux conditions déjà étudiées lors de l'entraînement, correspondant à celles de référence et au parcours dans le patient de 8 cm. Elles ont été choisies respectivement pour vérifier la capacité du modèle analytique à reproduire l'influence du changement de taille du patient sur les  $D_{\text{abs}}/D$  et pour confirmer les plus grands écarts obtenus précédemment avec le fantôme UFH10F ;
- deux conditions appelées *aléatoires 1* et *aléatoires 2*. *Aléatoires 1* est caractérisée par un parcours dans le patient de 22,1 cm, une largeur de modulation de 3 cm et une ouverture de collimateur de 7 cm. *Aléatoires 2* est caractérisée par un parcours dans le patient de 16.9 cm, une largeur de modulation de 1 cm et une ouverture de collimateur de 3 cm. Elles vont permettre de vérifier que les variations des  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction des trois paramètres d'irradiation les plus influents sont bien décrites. Par ailleurs, elles sollicitent et mettent le plus en difficulté le modèle analytique.

Le tableau IV.9 reprend l'ensemble des paramètres d'entrée du modèle analytique pour les quatre conditions de traitement. Les valeurs de l'angle  $\theta$  pour l'incidence LD sont également indiquées pour les deux fantômes UFH01F et UFHADM.

À noter que l'entraînement du modèle analytique a été réalisé avec les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  reçues par le fantôme UFH10F. Néanmoins, il a également été fait d'une part avec les 234  $D_{\text{abs}}/D$  reçues par le fantôme UFH01F et d'autre part avec celles reçues par le fantôme UFHADM. Les paramètres  $p_i$  ont été fixés et la validation numérique a été entreprise. Les résultats, qui ne sont pas présentés ici, ont montré que le modèle développé à partir des données d'apprentissage pour le fantôme UFH01F présente des difficultés dans l'estimation des  $D_{\text{abs}}/D$  aux organes sains du fantôme UFHADM et vice-versa. Ceci est dû à la morphologie du fantôme adulte qui conduit à un gradient de dose légèrement plus important entre les organes de la région tête-et-cou et de la région pelvienne.

**Tableau IV.9** Paramètres d'entrée du modèle analytique pour les conditions correspondant à celles de référence, au parcours dans le patient de 8 cm et aux conditions aléatoires 1 et 2. Les valeurs de l'angle  $\theta$  pour l'incidence latérale droite (LD) sont précisées pour les cinq organes sains concernés par le gradient latéral de dose et pour les deux fantômes UFH01F et UFHADM.

Paramètre d'entrée	Référence	P de 8 cm	Aléatoires 1	Aléatoires 2
Dci [cm]	13	11	23	18,5
Nombre de protons pour 1 Gy à l'isocentre	$6,76 \times 10^{11}$	$6,53 \times 10^{11}$	$6,34 \times 10^{11}$	$5,19 \times 10^{11}$
Parcours dans le patient [cm]	10,5	8	22,1	16,9
Largeur de modulation [cm]	5,6	5,6	3	1
Ouverture du collimateur [cm]	5,5	5,5	7	3
Épaisseur du compensateur [cm]	2,9	0,9	12,9	8,4
Épaisseur du collimateur [cm]	6,5	6,5	6,5	6,5
Taille de l'air gap [cm]	4,3	4,3	4,3	4,3

Organe	Valeur de l'angle $\theta$ [rad]	
	UFH01F	UFHADM
Foie	0,16	0,19
Vésicule biliaire	0,06	0,08
Estomac	-0,16	-0,16
Pancréas	-0,30	-0,15
Rate	-0,21	-0,27

#### IV.4.1 Fantôme UFH01F

Les résultats de la comparaison entre les valeurs calculées et prédites sont présentés pour le fantôme UFH01F dans les tableaux IV.10 et IV.11, respectivement pour les incidences de traitement AS et LD.

Pour les deux incidences, les écarts sont presque en totalité inférieurs à  $-30\%$  ou  $-50 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ , quelle que soit la région du corps. Certains organes situés à proximité du PTV, à savoir des yeux jusqu'au larynx, présentent des écarts absolus qui atteignent  $-100 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$  pour des écarts relatifs inférieurs à  $50\%$  ; c'est le cas pour les conditions *aléatoires 1* avec l'incidence AS et pour toutes les conditions sauf *aléatoires 1* avec l'incidence LD. Néanmoins, seuls neuf écarts sont concernés parmi les deux cents présentés dans les deux tableaux pour ce fantôme. Globalement, les critères de tolérance établis précédemment sont donc respectés pour les trois régions du corps, ce qui valide le modèle analytique dans le cas du fantôme UFH01F. L'écart relatif maximal observé est de  $55\%$  pour la vessie, correspondant à un écart absolu de  $32 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ , pour l'incidence AS et les conditions *aléatoires 1*. Par ailleurs, le modèle analytique arrive à prédire les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  aux organes du fantôme UFH01F alors qu'une partie de ces organes n'a pas été prise en compte dans les données d'apprentissage correspondant au fantôme UFH10F. Ceci s'explique par le terme décrivant l'influence de la distance au collimateur et au champ de traitement sur les  $D_{\text{abs}}/D$ .

**Tableau IV.10** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de la validation du modèle analytique pour l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées pour le fantôme UFH01F, correspondant à celles de référence, au parcours dans le patient de 8 cm et aux conditions aléatoires 1 et 2.

UFH01F - incidence de traitement AS													
Organe	Distance à l'isocentre $x_T$	Référence			P de 8 cm			Aléatoires 1			Aléatoires 2		
		$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>
Yeux	4,2	231	247	-7	182	218	-19	431	320	26	213	201	6
Sinus	5,7	247	218	12	186	189	-2	424	295	30	221	182	18
Glandes salivaires	8,4	193	178	8	150	151	-1	320	258	20	160	155	3
Langue	8,8	191	172	10	142	146	-3	317	252	20	158	151	4
Larynx	9,2	178	168	6	134	142	-6	296	248	16	142	148	-4
Thyroïde	12,5	148	135	8	116	112	4	208	213	-2	116	125	-8
Thymus	15,8	121	112	7	95	91	4	187	186	1	104	106	-2
Seins	16,6	148	108	27	107	87	18	238	180	24	156	103	34
Trachée	17,3	134	104	23	97	84	14	220	175	20	134	100	25
Bronches	17,7	117	102	13	76	82	-7	154	172	-12	93	98	-5
Œsophage	18,1	123	100	19	86	80	6	184	170	8	99	96	2
Poumons	18,7	97	97	0	71	78	-9	161	166	-3	92	94	-2
Cœur	19,6	93	92	1	69	74	-7	140	160	-14	78	90	-15
Foie	27,1	75	67	11	54	53	1	121	125	-3	69	68	1
Estomac	26,0	72	70	3	53	55	-5	116	129	-12	66	71	-8
Rate	25,9	74	70	4	52	56	-7	129	130	0	77	71	7
Vésicule biliaire	27,9	69	65	5	51	51	0	104	122	-17	56	67	-19
Pancréas	29,5	61	61	-1	45	48	-7	104	116	-12	59	63	-8
Glandes surrénales	24,8	74	74	1	53	58	-10	124	134	-8	76	74	2
Reins	27,1	62	67	-9	43	53	-22	100	125	-25	60	69	-15
Colon	30,8	54	59	-9	38	46	-21	86	112	-31	51	61	-19
Intestin grêle	33,7	51	53	-3	37	41	-13	81	103	-28	46	56	-22
Ovaires	36,9	45	48	-6	30	37	-25	62	95	-53	35	51	-45
Utérus	37,1	41	48	-16	28	37	-30	64	94	-46	45	50	-13
Vessie	38,6	39	45	-15	30	35	-17	59	91	-55	36	48	-34

<sup>1</sup>  $Ecart_s = (Valeurs\ MCNPX - Valeurs\ prédites) / Valeurs\ MCNPX$

**Tableau IV.11** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de la validation du modèle analytique pour l'incidence de traitement latérale droite (LD). Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées pour le fantôme UFH01F, correspondant à celles de référence, au parcours dans le patient de 8 cm et aux conditions aléatoires 1 et 2.

UFH01F - incidence de traitement LD													
Organe	Distance à l'isocentre $x_T$	Référence			P de 8 cm			Aléatoires 1			Aléatoires 2		
		$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>
Yeux	4,2	323	474	-47	263	404	-53	544	601	-11	323	472	-46
Sinus	5,7	348	450	-29	263	377	-43	575	590	-3	331	459	-39
Glandes salivaires	8,4	337	400	-19	249	324	-30	555	564	-2	337	430	-27
Langue	8,8	309	392	-27	231	316	-37	527	560	-6	313	424	-36
Larynx	9,2	326	385	-18	213	309	-45	500	556	-11	307	420	-37
Thyroïde	12,5	331	323	2	228	250	-10	539	514	4	337	377	-12
Thymus	15,8	288	271	6	200	204	-2	475	471	1	312	334	-7
Seins	16,6	352	261	26	229	195	15	608	460	24	409	325	21
Trachée	17,3	308	251	18	223	188	16	520	451	13	320	317	1
Bronches	17,7	266	246	8	187	183	2	439	446	-1	291	311	-7
Œsophage	18,1	279	241	13	202	179	11	494	441	11	314	307	2
Poumons	18,7	258	233	10	180	173	4	451	432	4	301	300	1
Cœur	19,6	238	223	6	164	164	0	425	421	1	280	289	-3
Foie	27,1	238	188	21	162	141	13	434	367	16	294	247	16
Estomac	26,0	156	147	5	104	104	-1	297	323	-9	193	210	-9
Rate	25,9	132	137	-3	89	96	-8	251	308	-22	168	198	-18
Vésicule biliaire	27,9	210	163	22	135	118	12	375	339	9	245	223	9
Pancréas	29,5	127	141	-11	83	101	-21	238	309	-30	160	200	-25
Glandes surrénales	24,8	214	175	18	140	127	9	390	360	8	257	239	7
Reins	27,1	170	159	6	112	114	-2	317	336	-6	203	220	-9
Colon	30,8	156	137	12	103	98	5	290	301	-4	188	194	-3
Intestin grêle	33,7	145	123	15	95	88	8	264	278	-5	169	177	-5
Ovaires	36,9	129	110	15	88	78	11	218	254	-16	152	160	-6
Utérus	37,1	137	109	20	90	78	14	209	253	-21	148	159	-8
Vessie	38,6	125	104	17	83	74	11	219	242	-11	133	152	-14

<sup>1</sup>  $Ecart_s = (Valeurs\ MCNPX - Valeurs\ prédites) / Valeurs\ MCNPX$

## IV.4.2 Fantôme UFHADM

Pour le fantôme UFHADM, les résultats de la comparaison entre les simulations et les prédictions sont présentés dans les tableaux IV.12 et IV.13, respectivement pour les incidences AS et LD.

Pour les régions tête-et-cou et thoracique, les écarts relatifs sont généralement inférieurs à  $\sim 30\%$  pour l'incidence AS, ce qui correspond à des écarts absolus de l'ordre de  $\sim 25 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ . Avec l'incidence LD, les écarts relatifs pour ces régions sont légèrement supérieurs puisqu'ils sont compris entre  $0\%$  et  $\sim 50\%$ . Les écarts absolus correspondant sont de  $\sim 100 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$  notamment pour les organes tels que les yeux, comme observé avec le fantôme UFH01F. L'ensemble de ces écarts, relatifs et absolus, pour les régions tête-et-cou et thoracique et l'incidence AS sont acceptables au regard des critères de tolérance de  $\sim 30\%$  et  $\sim 100 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ . Pour l'incidence LD, les écarts au niveau des organes de la région tête-et-cou sont tout à fait acceptables alors que pour une partie de la région thoracique, les écarts relatifs sont légèrement trop élevés. Compte tenu des faibles écarts en absolu ( $\sim 30 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ), ils restent également tolérés. La région pelvienne a montré des écarts allant jusqu'à  $\sim 100\%$  et  $\sim 50 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ , en particulier pour les conditions de traitement *aléatoires 1 et 2* et les deux incidences. Malgré le facteur  $\sim 2$  et les critères de tolérance qui ne sont pas respectés, les écarts au niveau de la vessie, de la prostate et des testicules peuvent être acceptés car ces organes reçoivent de faibles doses comparativement aux organes proches du PTV ; la perte de précision du modèle analytique est donc moins critique du point de vue de la radioprotection des patients. Finalement, le modèle analytique peut également être validé pour le fantôme UFHADM.

Lors de ce travail, d'autres conditions de traitement ont été testées pour les trois fantômes UFH01F, UFH10F et UFHADM afin de valider le modèle analytique pour les deux incidences et des écarts similaires ont été observés dans tous les cas. Ceci confirme la fiabilité du modèle pour estimer les  $D_{\text{abs}}/D$  aux organes sains des patients traités pour une tumeur intracrânienne avec la gantry du CPO. Il s'agit donc d'un moyen adapté pour connaître voire optimiser la radioprotection au quotidien en protonthérapie.



**Tableau IV.12** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de la validation du modèle analytique pour l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées pour le fantôme UFHADM, correspondant à celles de référence, au parcours dans le patient de 8 cm et aux conditions aléatoires 1 et 2.

UFHADM - incidence de traitement AS													
Organe	Distance à l'isocentre $x_T$	Référence			P de 8 cm			Aléatoires 1			Aléatoires 2		
		$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>
Yeux	6,0	227	212	7	172	184	-7	413	290	30	217	179	17
Sinus	7,2	212	193	9	159	165	-4	386	272	29	190	166	12
Glandes salivaires	10,7	142	150	-6	108	126	-17	258	230	11	132	136	-3
Langue	14,1	140	123	13	100	101	-1	224	199	11	114	115	-1
Larynx	19,5	89	92	-4	65	75	-14	133	161	-21	74	91	-23
Thyroïde	20,0	90	90	-1	64	73	-14	143	158	-10	71	89	-25
Thymus	26,2	68	69	-1	47	55	-16	98	128	-30	58	71	-22
Seins	26,9	90	67	25	64	53	16	162	125	23	99	69	30
Trachée	27,7	70	65	6	51	52	-1	110	122	-11	60	67	-13
Bronches	30,6	56	59	-5	37	46	-23	91	112	-24	51	61	-21
Œsophage	31,3	52	57	-11	35	45	-30	86	110	-29	48	60	-25
Poumons	32,8	61	54	11	42	43	-1	110	105	4	64	57	11
Cœur	34,8	45	51	-12	31	40	-27	75	100	-33	42	54	-27
Foie	49,4	37	34	10	25	26	-2	66	71	-7	39	37	4
Estomac	47,6	33	35	-6	22	27	-23	59	73	-25	34	39	-13
Rate	48,8	37	34	8	25	26	-5	71	72	-1	41	38	8
Vésicule biliaire	52,7	31	31	-2	20	24	-17	50	66	-32	30	34	-15
Pancréas	54,0	26	30	-14	18	23	-32	53	64	-21	26	33	-27
Glandes surrénales	51,0	31	32	-6	23	25	-8	54	68	-26	32	36	-12
Reins	55,6	26	29	-14	17	22	-29	47	62	-31	28	32	-18
Colon	56,6	25	29	-14	16	22	-35	45	61	-37	26	32	-20
Intestin grêle	63,4	21	25	-19	14	19	-34	35	54	-52	21	28	-33
Vessie	75,6	14	20	-39	11	15	-35	22	44	-98	14	22	-66
Prostate	81,2	14	18	-28	15	13	10	23	40	-75	13	20	-59
Testicules	85,9	12	17	-38	13	12	4	22	38	-71	12	19	-58

<sup>1</sup>  $Ecart_s = (Valeurs MCNPX - Valeurs prédites) / Valeurs MCNPX$

**Tableau IV.13** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de la validation du modèle analytique pour l'incidence de traitement latérale droite (LD). Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées pour le fantôme UFHADM, correspondant à celles de référence, au parcours dans le patient de 8 cm et aux conditions aléatoires 1 et 2.

UFHADM - incidence de traitement LD													
Organe	Distance à l'isocentre $x_T$	Référence			P de 8 cm			Aléatoires 1			Aléatoires 2		
		$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>
Yeux	6,0	279	391	-40	254	372	-46	517	587	-14	305	452	-48
Sinus	7,2	296	365	-23	263	348	-32	549	576	-5	314	443	-41
Glandes salivaires	10,7	300	354	-18	225	280	-25	532	537	-1	317	400	-26
Langue	14,1	267	296	-11	184	228	-24	491	493	0	305	356	-17
Larynx	19,5	237	224	5	173	166	4	456	422	7	299	291	3
Thyroïde	20,0	258	219	15	186	162	13	475	416	12	321	286	11
Thymus	26,2	132	164	-25	97	119	-23	288	345	-20	185	228	-23
Seins	26,9	178	160	10	125	116	7	331	338	-2	219	222	-2
Trachée	27,7	162	154	5	113	112	2	335	330	1	220	216	2
Bronches	30,6	126	137	-9	85	99	-16	265	303	-14	167	196	-17
Œsophage	31,3	125	134	-8	88	96	-10	246	297	-21	158	191	-21
Poumons	32,8	126	127	-1	88	91	-3	249	284	-14	158	182	-15
Cœur	34,8	95	118	-24	65	84	-30	185	269	-45	113	171	-51
Foie	49,4	109	133	-22	75	82	-10	181	233	-29	110	155	-41
Estomac	47,6	66	65	1	44	45	-1	114	171	-50	72	103	-43
Rate	48,8	59	57	3	39	39	1	105	156	-48	62	92	-50
Vésicule biliaire	52,7	95	83	13	63	61	4	140	188	-34	81	118	-45
Pancréas	54,0	62	55	12	40	38	6	99	147	-49	63	88	-39
Glandes surrénales	51,0	73	73	0	50	51	-4	123	179	-45	77	110	-42
Reins	55,6	72	65	9	48	46	5	106	162	-53	68	99	-45
Colon	56,6	86	63	26	59	45	24	126	158	-26	73	96	-32
Intestin grêle	63,4	67	54	19	46	38	16	94	138	-46	54	83	-53
Vessie	75,6	46	43	6	30	30	0	57	111	-94	38	66	-75
Prostate	81,2	43	39	8	29	27	6	53	101	-91	33	60	-83
Testicules	85,9	40	36	10	29	25	13	51	94	-84	32	56	-75

<sup>1</sup>  $Ecart_s = (Valeurs\ MCNPX - Valeurs\ prédites) / Valeurs\ MCNPX$

## IV.5 MODELE ANALYTIQUE POUR L'INCIDENCE DE TRAITEMENT SD

Cette partie a uniquement pour but de présenter la formulation du modèle analytique pour l'incidence de traitement SD et de fournir les informations nécessaires à son utilisation, à savoir les valeurs des paramètres  $p_i$  obtenues après l'entraînement. Les écarts entre les valeurs de  $D_{abs}/D$  calculées et prédites sont également précisés.

La méthodologie entreprise précédemment a été suivie. Tout d'abord, les fonctions mathématiques qui décrivent les variations de  $D_{abs}/D$  avec les paramètres d'irradiation ont été déterminées, elles sont identiques aux deux autres incidences. À noter que les variations observées avec l'incidence SD sont similaires à celles de l'incidence LD, notamment pour l'ouverture du collimateur, les épaisseurs du compensateur et du collimateur et la taille de l'air gap. Pour rappel, le niveau des  $D_{abs}/D$  aux organes sains sont compris entre les niveaux de l'incidence AS (le plus faible) et de l'incidence LD (le plus fort).

Les spécificités pour l'incidence SD sont liées à la combinaison entre la dci et  $x_T$  pour calculer la distance collimateur-organes sains qui est adaptée à l'orientation du patient à  $45^\circ$  par rapport à l'axe du faisceau. Cette orientation particulière cause également un gradient latéral de dose pour les organes non-centraux, d'où l'ajout du terme  $f(\theta)$  comme pour l'incidence LD mais défini différemment. La formulation du modèle analytique pour l'incidence SD est finalement donnée par l'équation (IV.6) et la description du terme  $f(\theta)$  par l'équation (IV.7). Les paramètres d'entrée sont indiqués en rouge et vingt-un paramètres  $p_i$  sont utilisés :

$$(D_{abs}/D)_T = (p_1 (J(dci^2 + x_T^2 + 1.42 \times dci \times x_T)^{p_2}) \times (p_3 Np) \times \left[ \begin{array}{l} (p_4 P^{p_5}) \times (p_6 M^3 + p_7 M^2 + p_8 M + p_9) \times (p_{10} OC^2 + p_{11} OC + p_{12}) \times \\ (p_{13} Cp^2 + p_{14} Cp + p_{15}) \times (p_{16} Cl^2 + p_{17} Cl + p_{18}) \times (p_{19} AG^{p_{20}}) \times (f(\theta)^{p_{21}}) \end{array} \right] \quad (IV.6)$$

$$\text{Avec } f(\theta) = \frac{x_T \times \sin\left(\frac{\pi}{4}\right) - \theta}{x_T \times \sin\left(\frac{\pi}{4}\right)} \quad (IV.7)$$

L'entraînement a ensuite été réalisé en utilisant les 234 données d'apprentissage obtenues avec le fantôme UFH10F pour établir les valeurs des paramètres  $p_i$  ; elles sont présentées dans le tableau IV.14. Les écarts entre  $D_{abs}/D$  calculées et prédites pour quatre conditions de traitement sont quant à eux précisés dans le tableau IV.15. Ces conditions correspondent de nouveau au parcours dans le patient de 8 cm, à la largeur de modulation de 2 cm, à l'ouverture du collimateur de 8 cm et à l'épaisseur du compensateur de 1 cm.

Elles montrent également les écarts les plus importants avec  $\sim 20\%$  ( $\sim 40 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) pour les organes des régions tête-et-cou et thoracique et  $\sim 30\%$  ( $\sim 10 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) pour les organes de la région

pelvienne. De plus, les valeurs de  $D_{abs}/D$  au larynx sont les moins bien estimées, avec des écarts de 35% (34), 34% (35), 29% (41) et 35% ( $50 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) respectivement pour ces mêmes conditions de traitement. Ces écarts s'expliquent par des  $D_{abs}/D$  calculées au larynx qui sont inférieures à celles calculées à la thyroïde. Cependant, la distance entre le larynx et le collimateur est plus faible, ce qui conduit le modèle analytique à estimer une dose supérieure comparativement à la thyroïde et donc à surestimer systématiquement les valeurs calculées. Finalement, l'écart maximal observé avec cette incidence est de 43% ( $12 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) aux ovaires pour l'épaisseur du compensateur de 1 cm. Les critères de tolérance sur les écarts sont donc respectés, comme pour les incidences AS et LD.

**Tableau IV.14** Valeurs des paramètres  $p_i$  du modèle analytique pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD) après avoir réalisé l'entraînement avec 234 données d'apprentissage obtenues en utilisant le fantôme UFH10F.

Paramètre $p_i$	Incidence SD
P <sub>1</sub>	$1,64 \times 10^{-10}$
P <sub>2</sub>	-1,38
P <sub>3</sub>	$3,28 \times 10^{-3}$
P <sub>4</sub>	0,15
P <sub>5</sub>	1,41
P <sub>6</sub>	$6,4 \times 10^{-3}$
P <sub>7</sub>	$-6,75 \times 10^{-2}$
P <sub>8</sub>	$6,25 \times 10^{-2}$
P <sub>9</sub>	5,30
P <sub>10</sub>	$5,18 \times 10^{-3}$
P <sub>11</sub>	$-9,36 \times 10^{-3}$
P <sub>12</sub>	1,62
P <sub>13</sub>	$6,99 \times 10^{-2}$
P <sub>14</sub>	-1,96
P <sub>15</sub>	72,46
P <sub>16</sub>	$3,29 \times 10^{-2}$
P <sub>17</sub>	-1,76
P <sub>18</sub>	39,45
P <sub>19</sub>	0,59
P <sub>20</sub>	$-3,1 \times 10^{-14}$
P <sub>21</sub>	-0,7

**Tableau IV.15** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq organes sains lors de l'entraînement du modèle analytique pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les 234 données d'apprentissage ont été obtenues avec le fantôme UFH10F. Les distances entre l'isocentre et les organes sains  $x_T$  [cm], les valeurs de doses calculées (cal.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées correspondant au parcours des protons dans le patient P de 8 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm, à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm et à l'épaisseur du compensateur Cp de 1 cm.

Organe	Distance à l'isocentre $x_T$	Incidence de traitement SD											
		P de 8 cm			M de 2 cm			OC de 8 cm			Cp de 1 cm		
		$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$D_{abs}/D$ cal.	$D_{abs}/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>
Yeux	4,9	178	228	-28	188	232	-23	277	300	-8	274	342	-25
Sinus	6,6	193	199	-3	200	206	-3	294	267	9	295	300	-2
Glandes salivaires *	11,0	137	148	-8	154	158	-3	214	205	4	213	222	-4
Langue	12,5	117	135	-16	134	146	-9	185	189	-2	191	203	-7
Larynx *	13,3	95	129	-35	104	139	-34	140	181	-29	144	194	-35
Thyroïde *	17,3	109	104	5	121	114	6	161	148	8	162	156	4
Thymus *	21,4	98	85	13	114	95	16	147	124	16	150	129	14
Seins	23,6	125	78	38	143	88	39	178	113	36	188	118	37
Trachée	23,6	99	78	22	111	87	21	144	113	22	145	117	19
Bronches	25,1	89	73	17	110	82	25	138	107	23	144	110	23
Œsophage	25,6	88	72	19	100	81	19	127	105	18	132	108	18
Poumons *	26,7	80	69	14	93	78	16	117	101	14	120	104	14
Cœur *	28,5	74	64	13	86	73	15	108	95	13	112	97	13
Foie *	37,3	57	56	1	68	64	5	84	83	1	87	85	3
Estomac *	38,4	41	43	-5	49	50	-1	62	64	-4	65	65	0
Rate *	39,5	42	39	6	49	45	8	63	58	7	62	59	5
Vésicule biliaire *	40,5	48	50	-4	58	58	0	72	75	-4	77	76	1
Pancréas *	41,4	38	42	-11	48	49	-1	59	63	-7	61	64	-4
Glandes surrénales	42,0	40	42	-4	53	49	8	67	63	6	64	64	1
Reins	46,7	35	37	-8	42	43	-3	53	56	-7	54	56	-5
Colon	49,4	35	35	0	41	41	1	52	53	-2	53	53	1
Intestin grêle *	50,4	30	34	-12	37	40	-6	47	51	-10	48	52	-7
Ovaires	59,4	24	28	-17	25	33	-30	33	43	-29	35	42	-20
Utérus	59,6	23	28	-22	28	33	-19	35	42	-20	36	42	-18
Vessie *	61,9	21	27	-30	25	31	-24	32	41	-28	32	40	-25

\* Organes considérés lors de l'entraînement avec « 234 données d'apprentissage »

<sup>1</sup> Ecart<sup>1</sup> = (Valeurs MCNPX - Valeurs prédites) / Valeurs MCNPX

## IV.6 ENTRAINEMENT DU MODELE ANALYTIQUE A PARTIR DE DONNEES MESUREES

L'objectif de cette partie est de vérifier que l'entraînement du modèle analytique peut être réalisé à partir de doses neutroniques mesurées tout en gardant la fiabilité obtenue avec les doses simulées. En effet, les centres de protonthérapie qui ne disposent pas des simulations MC pourraient ainsi utiliser le modèle. Cependant, des inconvénients résident dans l'approche expérimentale, d'une part en raison des détecteurs dédiés aux neutrons qui requièrent des connaissances pour être utilisés de façon optimale, d'autre part, en raison des incertitudes qui doivent être minimisées pour rester acceptables.

### IV.6.1 Ligne de traitement de la gantry du CPO

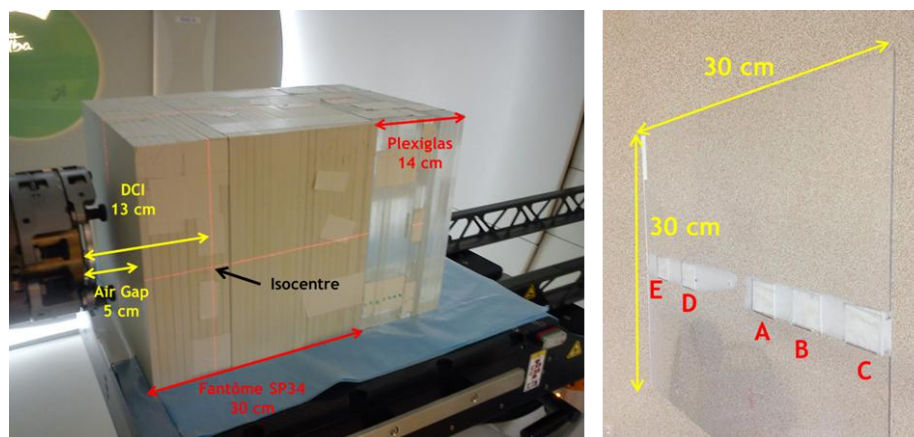
#### IV.6.1.1 Conditions expérimentales

L'étude paramétrique réalisée à l'aide de MCNPX dans le chapitre précédent a été partiellement reproduite au CPO afin d'obtenir les valeurs d'équivalents de dose personnels  $H_p(10)$  dus aux neutrons, qui ont été ensuite normalisés par Gy thérapeutique à l'aide de la relation UM-dose en cGy à l'isocentre ; les valeurs de  $H_p(10)/D$  s'expriment donc en  $mSv Gy^{-1}$ . Pour ce faire, le dispositif expérimental utilisé dans le chapitre II et les CR-39 étalonnés en TEL (développés par Polimi) ont été considérés, le dispositif est présenté pour rappel sur la figure IV.9. Les profondeurs des supports dans le fantôme d'eau solide et de Plexiglas étaient de 5, 10, 20, 30 et 40 cm et les positions latérales sur chaque support par rapport à l'axe du faisceau de 4,25, 8,65, 13,15, 6,75 et 12,15 cm, respectivement pour les positions A, B, C, D et E. Une dose thérapeutique de 9 Gy a été délivrée à l'isocentre pour toutes les conditions de traitement considérées afin de garantir des valeurs de  $H_p(10)/D$  reçues par les CR-39 d'une dizaine de mSv pour les plus proches du champ de traitement et de -1 mSv pour les plus éloignés.

Le tableau IV.16 présente les conditions de traitement choisies comme référence ainsi que les valeurs prises lors de la variation individuelle du parcours, de la largeur de modulation et de l'ouverture du collimateur. L'épaisseur du compensateur, l'épaisseur du collimateur et la taille de l'air gap n'ont quant à elles pas été changées car leur impact sur les doses neutroniques est faible et pour des raisons de faisabilité clinique. En l'occurrence, aucun compensateur n'a été mis en place tandis que l'épaisseur du collimateur et la taille de l'air gap ont été fixées respectivement à 6,5 et 5 cm. À noter qu'avec le parcours dans le fantôme de 4,6 cm, la valeur de référence pour la largeur de modulation a été ramenée à 4,5 cm.

Par ailleurs, les parcours dans le fantôme de 4,6, 10,5 et 28,2 cm correspondent à des valeurs d'énergie en entrée de ligne respectives de 160, 178 et 230 MeV. L'énergie de 162 MeV utilisée jusqu'à présent correspond à un parcours dans le patient de 8 cm, à comparer au parcours de 4,6

cm pour une énergie en entrée de ligne également de 160 MeV. Ceci s'explique par les combinaisons différentes d'éléments présents dans la ligne (modulateur et diffuseurs) qui entraînent une perte d'énergie des protons plus conséquente pour la configuration de traitement utilisée ici.



**Figure IV.9** Rappel des conditions expérimentales utilisées pour les mesures au CPO (gauche) et des supports dans lesquels les CR-39 sont insérés (droite). Les positions latérales par rapport à l'axe du faisceau sont A=4,25 cm, B=8,65 cm, C=13,15 cm, D=6,75 cm et E=12,15 cm.

**Tableau IV.16** Les conditions de traitement utilisées lors des mesures réalisées avec la ligne de la gantry au CPO. Les conditions de traitement de référence sont précisées et chacune des valeurs variables pour les paramètres d'irradiation correspond à des conditions de traitement distinctes.

Paramètre d'irradiation	Valeur variable	Conditions de traitement de référence
Parcours dans le patient [cm]	4,6 - 10,5 - 28,2	22,1
Largeur de modulation [cm]	0 - 11 - 14,9	5
Ouverture du collimateur [cm]	0 - 3 - 8	5,5
Epaisseur du compensateur [cm]	-	0
Epaisseur du collimateur [cm]	-	6,5
Taille de l'air gap [cm]	-	5

#### IV.6.1.2 Entraînement du modèle analytique et données d'apprentissage

L'entraînement du modèle analytique a été entrepris en considérant les dix conditions de traitement du tableau IV.16, soit 250 données d'apprentissage. À noter que le modèle analytique ne pourra pas reproduire l'influence de l'épaisseur du compensateur et du collimateur ainsi que de la taille de l'air gap sur les valeurs de  $H_p(10)/D$  puisque ces paramètres d'irradiation n'ont pas été changés. La formulation du modèle pour l'incidence AS a été utilisée puisque le fantôme est orienté le long de l'axe du faisceau. Néanmoins, la combinaison de la dci et de  $x_T$  a été prise identique à l'incidence LD, de façon à calculer précisément la position de chaque CR-39 dans le fantôme. La dci a été remplacée par la distance entre le collimateur et la profondeur des CR-39 dans le fantôme et  $x_T$  par la distance latérale entre les CR-39 et l'axe du faisceau. Par ailleurs, le nombre d'UM délivré pour obtenir 1 Gy à l'isocentre remplace le nombre de protons utilisé pour les simulations MCNPX.

Les paramètres d'entrée du modèle sont indiqués dans le tableau IV.17 pour quatre des dix conditions de traitement considérées, correspondant à celles de référence, au parcours dans le fantôme de 4,6 cm, à la largeur de modulation de 11 cm et à l'ouverture du collimateur de 8 cm. Les plus grands écarts entre les valeurs mesurées et prédites ont été observés avec ces conditions, ils sont présentés dans le paragraphe suivant.

**Tableau IV.17** Paramètres d'entrée du modèle analytique correspondant aux conditions de traitement de référence, au parcours dans le patient P de 4,6 cm, à la largeur de modulation M de 11 cm et à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm.

Paramètre d'entrée	Référence	P de 4,6 cm	M de 11 cm	OC de 8 cm
Nombre d'UM délivré pour 1 Gy à l'isocentre	86	140	106	85
Parcours dans le patient [cm]	22,1	4,6	22,1	22,1
Largeur de modulation [cm]	5	5	11	5
Ouverture du collimateur [cm]	5,5	5,5	5,5	8
Epaisseur du compensateur [cm]	-	-	-	-
Epaisseur du collimateur [cm]	6,5	6,5	6,5	6,5
Taille de l'air gap [cm]	5	5	5	5

#### IV.6.1.3 Résultats

Avant de réaliser l'entraînement du modèle analytique, les variations des valeurs de  $H_p(10)/D$  mesurées ont permis de confirmer la fidélité des variations de  $D_{\text{abs}}/D$  calculées avec MCNPX (cf. paragraphe IV.2.1). L'augmentation des doses avec l'ouverture du collimateur pour l'incidence AS a été vérifiée expérimentalement, ce qui conforte l'hypothèse formulée dans le chapitre précédent sur les neutrons internes qui contrebalancent la légère diminution des neutrons externes produits. De même, les augmentations des  $H_p(10)/D$  avec le parcours dans le fantôme et avec la largeur de modulation concordent également avec les résultats numériques.

Les écarts observés entre les valeurs estimées par le modèle et les données d'apprentissage ainsi que les distances entre le collimateur et chaque CR-39 sont donnés dans le tableau IV.18.

Les écarts sont pour la quasi-totalité inférieurs à -50% ou  $-0,8 \text{ mSv Gy}^{-1}$  pour les conditions de traitement correspondant à celles de référence, à la largeur de modulation de 11 cm et à l'ouverture du collimateur de 8 cm. Cependant, des écarts considérablement plus élevés sont observés pour les conditions correspondant au parcours dans le fantôme de 4,6 cm. En effet, des écarts relatifs dépassent les -100% malgré des écarts absolus très faibles de  $-0,2 \text{ mSv Gy}^{-1}$ , l'écart maximal atteignant 240% et  $0,3 \text{ mSv Gy}^{-1}$ . Ceci s'explique par les valeurs de  $H_p(10)/D$  qui sont très faibles et qui varient très peu en fonction de la position du CR-39, comparativement aux autres conditions de traitements. Par ailleurs, la lecture des CR-39 pour de si petites valeurs de dose peut engendrer des biais plus fréquents et augmente l'incertitude (densité de traces).



Ensuite, pour l'ensemble des conditions de traitement, les écarts s'expliquent par les comportements différents des  $H_p(10)/D$  mesurées et prédites. Le modèle est construit de façon à prédire des doses neutroniques qui diminuent lorsque la distance au collimateur augmente alors que les  $H_p(10)/D$  mesurées ont tendance à augmenter avec la distance au collimateur jusqu'à la fin du parcours des protons dans le fantôme. Ce constat montre que le modèle semble limité pour l'estimation des doses neutroniques aux OAR situés à très faible distance du champ de traitement et que les variations déterminées au préalable avec MCNPX ne sont ainsi valables qu'au-delà du SOBP. Cependant, l'objectif est d'estimer les doses neutroniques aux organes sains à distance du champ de traitement car ce sont elles qui sont considérées lors du calcul du risque de développer un cancer radio-induit. De plus, à proximité directe du PTV, la dose due aux protons primaires reçue par les OAR est de toute façon supérieure de plusieurs ordres de grandeur. Par exemple, pour le traitement complet d'un craniopharyngiome, la dose due aux protons primaires au tronc cérébrale est de ~18 Gy (Boehling *et al.* 2012), ce qui est nettement supérieur aux quelques mGy déposés par les neutrons, même en considérant les facteurs de pondération  $w_R$  respectifs de 2 et 10 (valeur conservative) pour convertir les doses absorbées en dose équivalente.

Cette étude montre que l'entraînement du modèle analytique pourrait être réalisé à partir de données mesurées même si quelques améliorations seraient à apporter au modèle dans le cas où les mesures sont réalisées dans la région du faisceau de protons. Cela dit, les résultats confirment que d'avoir construit le modèle en se basant sur les variations des doses en fonction des paramètres d'irradiation et de la distance aux deux sources de neutrons est une méthode robuste.

**Tableau IV.18** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $H_p(10)/D$  [ $mSv Gy^{-1}$ ] prédites pour vingt-cinq CR-39 situés à cinq profondeurs (Prof.) : 5, 10, 20, 30 et 40 cm. Cinq positions latérales par rapport à l'axe du faisceau pour chaque profondeur ont été considérées : A=4,25 cm, B=8,65 cm, C=13,15 cm, D=6,75 cm et E=12,15 cm. L'entraînement a été réalisé pour les CR-39 développés par Polimi en utilisant le modèle analytique pour l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les distances collimateur-CR-39 [cm], les valeurs de doses mesurées (mes.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les positions des CR-39 sont rangées par distances croissantes à l'axe du faisceau : A, D, B, E et C. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées correspondant à celles de référence, au parcours des protons dans le patient P de 4,6 cm, à la largeur de modulation M de 11 cm et à l'ouverture du collimateur OC de 8 cm.

Prof.	Position	Distance au collimateur	Référence			P de 4,6 cm			M de 11 cm			OC de 8 cm		
			$H_p(10)/D$ mes.	$H_p(10)/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$H_p(10)/D$ mes.	$H_p(10)/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$H_p(10)/D$ mes.	$H_p(10)/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>	$H_p(10)/D$ mes.	$H_p(10)/D$ prédites	Ecart <sup>1</sup>
5	A	10,9	2,6	3,4	-30	0,4	0,8	-95	4,4	4,2	4	4,6	4,4	4
	D	12,1	1,8	2,6	-48	0,2	0,7	-182	2,9	3,3	-14	2,8	3,4	-21
	B	13,2	1,9	2,1	-10	0,2	0,5	-240	2,1	2,6	-23	0,9	2,8	-210
	E	15,7	1,1	1,4	-31	0,2	0,3	-65	1,7	1,7	-1	1,0	1,8	-76
	C	16,5	1,1	1,2	-16	0,1	0,3	-209	1,2	1,5	-33	1,4	1,6	-14
10	A	15,6	3,2	1,4	55	0,2	0,4	-78	3,4	1,8	49	3,8	1,9	51
	D	16,4	1,3	1,2	1	0,1	0,3	-213	2,0	1,6	22	2,2	1,6	27
	B	17,3	0,6	1,1	-86	0,1	0,3	-126	1,4	1,4	5	1,4	1,4	0
	E	19,3	0,6	0,8	-32	0,1	0,2	-140	1,0	1,1	-7	0,6	1,1	-75
	C	19,9	1,0	0,8	22	0,1	0,2	-121	1,0	1,0	2	0,9	1,0	-10
20	A	25,4	4,7	0,4	91	0,1	0,1	-66	8,7	0,5	94	4,4	0,6	87
	D	25,9	2,1	0,4	80	0,1	0,1	-89	1,5	0,5	65	4,3	0,5	87
	B	26,5	0,3	0,4	-41	0,1	0,1	-50	0,4	0,5	-41	0,8	0,5	37
	E	27,8	0,2	0,4	-57	0,0	0,1	-100	0,5	0,4	9	0,4	0,5	-24
	C	28,2	0,2	0,3	-37	0,1	0,1	-28	0,6	0,4	25	0,5	0,4	12
30	A	35,3	0,2	0,2	5	0,0	0,1	-50	0,4	0,2	37	0,8	0,3	65
	D	35,6	0,2	0,2	-5	0,0	0,0	-120	0,4	0,2	35	0,4	0,3	42
	B	36,1	0,2	0,2	24	0,0	0,0	-43	0,2	0,2	-49	0,2	0,2	-33
	E	37,0	0,2	0,2	11	0,0	0,0	-33	0,2	0,2	-39	0,3	0,2	24
	C	37,4	0,1	0,2	-36	0,0	0,0	-96	0,4	0,2	42	0,3	0,2	29
40	A	45,2	0,1	0,1	-5	0,0	0,0	-24	0,1	0,1	-10	0,2	0,1	37
	D	45,5	0,1	0,1	18	0,0	0,0	-22	0,2	0,1	34	0,1	0,1	-18
	B	45,8	0,0	0,1	-132	0,0	0,0	-20	0,1	0,1	-30	0,2	0,1	36
	E	46,6	0,1	0,1	-15	0,1	0,0	54	0,2	0,1	41	0,1	0,1	-22
	C	46,9	0,1	0,1	19	0,0	0,0	24	0,2	0,1	21	0,2	0,1	40

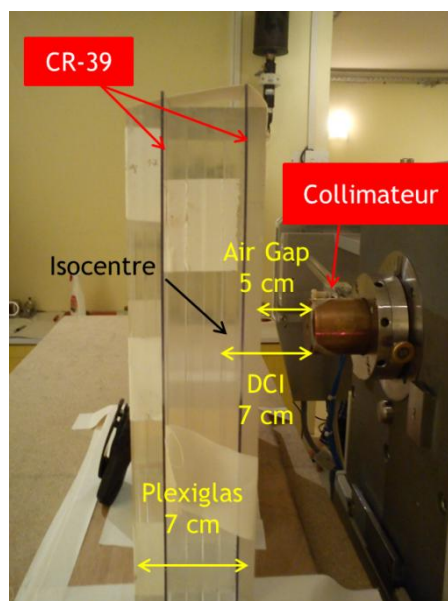
<sup>1</sup> Ecart<sup>1</sup> = (Valeurs mesurées - Valeurs prédites) / Valeurs mesurées

## IV.6.2 Ligne de traitement ophtalmologique du CAL

### IV.6.2.1 Conditions expérimentales

Cette partie est un test préliminaire de l'universalité du modèle analytique puisque les valeurs de  $H_p(10)/D$  ont été mesurées au CAL avec la ligne de traitement ophtalmologique. Des différences avec la gantry du CPO sont à noter, l'énergie en entrée de ligne est fixée à -65 MeV et la technique de mise en forme utilisée est la simple diffusion passive.

Un dispositif expérimental similaire à celui du CPO a été employé en l'adaptant aux conditions de traitement particulières utilisées pour les tumeurs oculaires. Le fantôme, composé de plaques en Plexiglas, est présenté sur la figure IV.10. Il a été installé en bout de ligne et centré à hauteur de l'isocentre qui se trouve à 1,45 m du sol. Son épaisseur de 7 cm a été adaptée aux faibles parcours dans le patient requis pour les traitements, ce qui a conduit à l'insertion des supports à seulement deux profondeurs de 1 et 5 cm. Les CR-39 développés par Polimi ont également été utilisés pour ces mesures. Enfin, le fantôme a été positionné pour garantir une taille d'air gap de 5 cm et une dci de 7 cm.



**Figure IV.10** Les conditions expérimentales pour les mesures réalisées au CAL. Le fantôme est composé de plaques de Plexiglas ( $m_v = 1,18 \text{ g cm}^{-3}$ ) et son épaisseur ainsi que l'isocentre, la distance collimateur-isocentre (dci) et la taille de l'air gap sont indiqués.

Les conditions de traitement choisies comme référence pour les mesures sont un parcours dans le fantôme de 2,8 cm, une largeur de modulation de 1,1 cm et une ouverture du collimateur de 1,5 cm. Aucun compensateur n'a été utilisé, l'épaisseur du collimateur est fixée à 0,8 cm et la taille de l'air gap à 5 cm. Comme pour les mesures avec la ligne de la gantry du CPO, les paramètres d'irradiation étudiés sont seulement le parcours dans le fantôme, la largeur de modulation et l'ouverture du collimateur. Les valeurs considérées pour les variations de ces trois paramètres d'irradiation sont présentées dans le tableau IV.19, ainsi que les conditions de traitement de référence. À noter que l'énergie en entrée de ligne étant fixée, le parcours dans le fantôme est ajusté à l'aide de plaques en PMMA, appelées réducteurs de parcours, présentes dans la ligne et introduites dans la voie du faisceau. Une dose thérapeutique de 100 Gy a été délivrée à l'isocentre pour chaque condition considérée afin d'obtenir des doses neutroniques mesurées de quelques  $\mu\text{Sv}$ .

**Tableau IV.19** Conditions de traitement utilisées pour les mesures sur la ligne de traitement ophtalmologique du CAL. Les conditions de traitement de référence sont précisées et chacune des valeurs variables des paramètres d'irradiation correspond à des conditions de traitement distinctes.

Paramètre d'irradiation	Valeurs variables	Conditions de traitement de référence
Parcours dans le patient [cm]	1,1 - 1,8	2,8
Largeur de modulation [cm]	0,5 - 2	1,1
Ouverture du collimateur [cm]	0,5 - 3	1,5
Épaisseur du compensateur [cm]	-	-
Épaisseur du collimateur [cm]	-	6,5
Taille de l'air gap [cm]	-	5

#### IV.6.2.2 Entraînement du modèle analytique et données d'apprentissage

Le modèle analytique pour l'incidence AS et la combinaison des distances collimateur-profondeur des CR-39 et axe du faisceau-distances latérales des CR-39 ont de nouveau été utilisés pour calculer avec précision la position des CR-39 dans le fantôme.

L'entraînement du modèle a été entrepris en utilisant les soixante-dix  $H_p(10)/D$  mesurées comme données d'apprentissage. Les paramètres d'entrée du modèle sont indiqués dans le tableau IV.20 pour quatre conditions de traitement parmi les sept considérées, correspondant à celles de référence, au parcours dans le patient de 1,1 cm, à la largeur de modulation de 2 cm et à l'ouverture du collimateur de 3 cm ; les écarts pour ces conditions sont présentés par la suite.

**Tableau IV.20** Paramètres d'entrée du modèle analytique correspondant aux conditions de traitement de référence, au parcours dans le patient P de 1,1 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm et à l'ouverture du collimateur OC de 3 cm.

Paramètre d'entrée	Référence	P de 1,1 cm	M de 2 cm	OC de 3 cm
Nombre d'UM délivré pour 1 Gy à l'isocentre	70	191	102	70
Parcours dans le patient [cm]	2,8	1,1	2,8	2,8
Largeur de modulation [cm]	1,1	1,1	2	1,1
Ouverture du collimateur [cm]	1,5	1,5	1,5	3
Epaisseur du compensateur [cm]	-	-	-	-
Epaisseur du collimateur [cm]	0,8	0,8	0,8	0,8
Taille de l'air gap [cm]	5	5	5	5

### IV.6.2.3 Résultats

À nouveau, les augmentations des  $H_p(10)/D$  mesurées en fonction du parcours dans le fantôme et de la largeur de modulation sont cohérentes avec les observations faites au paragraphe IV.2.1. Pour l'ouverture du collimateur, les  $H_p(10)/D$  mesurées diminuent lorsque l'ouverture est augmentée. Cette variation n'est pas en accord avec les simulations car les conditions expérimentales correspondent à une incidence AS. Ceci pourrait s'expliquer par la faible quantité de neutrons internes produits dans le fantôme à cause de l'énergie incidente des protons qui est elle-même faible. La diminution des neutrons externes produits lorsque l'ouverture du collimateur est augmentée ne serait donc pas contrebalancée par l'augmentation de la production des neutrons internes avec la ligne de traitement ophtalmologique.

Le tableau IV.21 montre les écarts entre les mesures et les prédictions ainsi que les distances entre le collimateur et les CR-39.

Les écarts varient de 4% à 93%, correspondant à 0,2 et 2,6  $\mu\text{Sv Gy}^{-1}$  respectivement pour le parcours dans le fantôme de 1,1 cm et la largeur de modulation de 2 cm. Ceci dit, les écarts sont en général inférieurs à 50% et 1,7  $\mu\text{Sv Gy}^{-1}$ . Les écarts peuvent être principalement attribués aux  $H_p(10)/D$  mesurées. Les incertitudes de mesure conduisent à des gradients de dose en profondeur et latéraux qui ne sont pas homogènes. De plus, le CR-39 D reçoit presque toujours une dose plus importante que le CR-39 A, quelle que soit la profondeur dans le fantôme. Ce résultat témoigne d'un problème de lecture lié à la superposition des traces observées dans les dosimètres A. Cette superposition causée par une trop forte irradiation empêche de compter le nombre correct de traces et donc entraîne la sous-estimation de la dose. Les incertitudes de mesure peuvent également venir de la lecture des CR-39 (traitement chimique et densité de traces). Le modèle analytique nécessiterait donc quelques modifications pour l'adapter aux caractéristiques des traitements ophtalmologiques et être réellement universel mais à nouveau, la robustesse du modèle est confirmée.

**Tableau IV.21** Résultats des doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $H_p(10)/D$  [ $\mu\text{Sv Gy}^{-1}$ ] prédites pour dix CR-39 situés à deux profondeurs (Prof.) : 1 et 5 cm. Cinq positions latérales par rapport à l'axe du faisceau pour chaque profondeur ont été considérées : A=4,25 cm, B=8,65 cm, C=13,15 cm, D=6,75 cm et E=12,15 cm. L'entraînement a été réalisé pour les CR-39 développés par Polimi en utilisant le modèle analytique spécifique à l'incidence de traitement antéro-supérieure (AS). Les distances collimateur-CR-39 [cm], les valeurs de doses mesurées (mes.) et les écarts [%] avec celles prédites sont également précisés. Les positions des CR-39 sont rangées par distances croissantes à l'axe du faisceau : A, D, B, E et C. Quatre conditions de traitement ont été sélectionnées correspondant à celles de référence, au parcours des protons dans le patient P de 1,1 cm, à la largeur de modulation M de 2 cm et à l'ouverture du collimateur OC de 3 cm.

Prof.	Position	Distance au colli.	Référence			P de 1,1 cm			M de 2 cm			OC de 3 cm		
			$H_p(10)/D$ mes.	$H_p(10)/D$ prédites	Ecarts <sup>1</sup>	$H_p(10)/D$ mes.	$H_p(10)/D$ prédites	Ecarts <sup>1</sup>	$H_p(10)/D$ mes.	$H_p(10)/D$ prédites	Ecarts <sup>1</sup>	$H_p(10)/D$ mes.	$H_p(10)/D$ prédites	Ecarts <sup>1</sup>
1	A	7,4	8,5	9,4	-10	4,6	4,4	4	10,3	12,0	-16	4,8	6,5	-36
	D	9,0	10,1	7,0	30	3,7	3,3	9	16,5	9,0	46	6,9	4,9	29
	B	10,5	6,4	5,7	11	3,8	2,7	30	5,5	7,3	-32	3,0	4,0	-33
	E	13,6	4,5	4,0	10	2,5	1,9	23	6,2	5,1	17	3,5	2,8	20
	C	14,5	4,0	3,7	10	1,0	1,7	-81	3,3	4,7	-43	1,6	2,5	-60
5	A	10,9	4,7	5,4	-16	3,1	2,6	18	4,0	7,0	-75	4,6	3,8	17
	D	12,1	6,2	4,7	25	2,5	2,2	11	6,3	6,0	5	4,6	3,3	28
	B	13,2	2,5	4,1	-65	2,1	2,0	8	2,7	5,3	-93	2,0	2,9	-42
	E	15,7	2,2	3,3	-49	3,2	1,5	52	5,6	4,2	26	3,0	2,3	24
	C	16,5	1,8	3,0	-72	1,0	1,4	-48	2,1	3,9	-85	1,7	2,1	-21

<sup>1</sup> Ecarts = (Valeurs mesurées - Valeurs prédites) / Valeurs mesurées

## IV.7 CONCLUSION

Le modèle analytique a été développé pour estimer les doses neutroniques aux organes sains de patients traités pour une tumeur intracrânienne avec la ligne de la gantry au CPO, tout en répondant à deux objectifs : l'*accessibilité clinique* des paramètres à fournir en entrée et l'*universalité* de ces paramètres.

Le modèle est basé sur les variations des valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  en fonction de six paramètres d'irradiation d'intérêt afin de s'adapter aux différentes conditions de traitement pour traiter une tumeur intracrânienne avec la ligne de la gantry au CPO. Par ailleurs, l'influence de la distance entre les organes sains et d'une part le collimateur où sont émis les neutrons externes qui atteignent le patient et d'autre part l'isocentre où sont émis les neutrons internes, a été prise en compte dans le modèle. Ce terme reproduit également l'impact du changement de taille des patients sur les doses neutroniques. Le nombre d'UM nécessaire pour déposer 1 Gy thérapeutique à la tumeur a également été introduit dans le modèle analytique puisqu'il est dépendant des conditions de traitement et accessible en routine clinique.

L'entraînement du modèle analytique a ensuite été réalisé séparément pour les incidences de traitement AS, LD et SD, en raison des différences de niveau et de gradient de  $D_{\text{abs}}/D$  selon l'incidence considérée. Les écarts maximaux entre les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  calculées pour le fantôme UFH10F et celles prédites par le modèle sont inférieurs à -30% ou  $-60 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$  pour les organes des régions tête-et-cou, thoracique et pelvienne.

La validation du modèle par une approche purement numérique a conduit à des écarts généralement inférieurs à -30% ou  $-60 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$  pour les fantômes UFH01F et UFHADM, au niveau des organes situés dans les régions tête-et-cou et thoracique. Cependant, des écarts absolus atteignent tout de même  $-100 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$  (-50%) pour les organes proches du champ de traitement. Au niveau du pelvis, des écarts relatifs de -100% ( $-50 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) ont également été observés mais restent acceptables car les doses neutroniques reçues par ces organes sont habituellement faibles. Tous ces résultats ont validé et mis en évidence la robustesse du modèle analytique ainsi que sa fiabilité, confirmant sa possible utilisation pour optimiser la radioprotection des patients au CPO.

Finalement, l'entraînement du modèle a été réalisé avec des données mesurées, d'une part, avec la ligne de la gantry au CPO et, d'autre part, avec la ligne ophtalmologique au CAL. L'entraînement réalisé avec les mesures faites au CPO a montré que les données d'apprentissage pouvaient être des doses neutroniques mesurées dans le cas où les simulations MC ne sont pas possibles, bien que le modèle nécessite de légères modifications si les mesures sont réalisées à proximité du faisceau de protons. Par ailleurs, l'entraînement avec les doses mesurées au CAL a permis de tester l'universalité du modèle et de montrer qu'il peut être exporté dans d'autres installations de protonthérapie et utilisé pour d'autres localisations de tumeur, toujours avec de légers ajustements à apporter notamment pour prendre en compte les particularités d'un traitement ophtalmologique.

Le modèle analytique développé dans ce travail présente tout de même des limites :

- les données d'apprentissage requises lors de l'entraînement pour assurer une description fidèle des variations des valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  sont nombreuses et doivent rendre compte de l'influence individuelle de chaque paramètre d'irradiation ;
- les simulations numériques pour obtenir les données d'apprentissage impliquent que l'installation de protonthérapie ait été préalablement modélisée à l'aide d'un code de calcul et que les outils et compétences en informatiques soient disponibles en clinique. Cette limite est cependant atténuée par les collaborations étroites qui existent entre les centres de protonthérapie et les centres de recherche ;
- les mesures requièrent du temps faisceau disponible, des détecteurs adaptés et des connaissances pour réduire au maximum les incertitudes associées aux valeurs mesurées ;
- les incertitudes sur les valeurs de  $D_{\text{abs}}/D$  estimées avec le modèle analytique sont élevées puisqu'elles sont basées sur des résultats de simulations ou de mesures qui sont eux-mêmes entachés d'incertitudes. Cela dit, le modèle donne accès à une estimation des doses neutroniques aux organes sains alors que celles-ci ne peuvent pas être évaluées autrement en routine clinique ;
- l'estimation des doses neutroniques aux OAR à proximité du faisceau de protons nécessite des modifications additionnelles. Toutefois, l'objectif du modèle est d'estimer les doses neutroniques aux organes sains à distance du PTV et non aux OAR.

Néanmoins, la rapidité et l'accessibilité des paramètres d'entrée du modèle analytique en font un outil approprié pour une utilisation en routine clinique avec la ligne de traitement de la gantry du CPO. Ainsi, il permettra d'évaluer la qualité des traitements effectués par protonthérapie en considérant les doses dues aux neutrons secondaires aux organes sains, et plus seulement les doses dues aux protons primaires délivrées aux OAR. Le suivi des patients sera également amélioré et permettra à long terme de développer une relation dose-effet spécifique à la protonthérapie qui n'existe pas aujourd'hui, afin d'évaluer le risque de développer un cancer radio-induit de façon plus précise.





## CONCLUSION GENERALE

Les doses secondaires neutroniques ne sont actuellement pas estimées au moment de la planification de traitement dans les centres de protonthérapie. D'une part, les logiciels de planification de traitement (TPS) disponibles ne proposent pas le calcul de ces doses et les simulations Monte Carlo (MC) qui seraient en mesure de le faire sont chronophages et requièrent des moyens et des connaissances spécifiques importants. D'autre part, il n'existe pas de méthode de mesure *in-vivo* adaptée pour évaluer les doses neutroniques aux organes et tissus sains durant un traitement. Les bénéfices directs liés aux traitements tels que l'augmentation de l'espérance de vie et la destruction de la tumeur sont ainsi les seuls paramètres pris en compte dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique en l'absence d'une estimation correcte du risque de développer un cancer radio-induit. L'objectif de ce travail de thèse était de développer une méthodologie permettant d'estimer en routine clinique les doses neutroniques reçues aux organes sains pour des traitements de tumeurs intracrâniennes réalisés au Centre de protonthérapie d'Orsay (CPO) de l'Institut Curie avec la ligne de la gantry. Le développement d'un modèle analytique s'est donc avéré nécessaire.

La première partie du travail a consisté à étendre la géométrie de la ligne et de la salle de traitement de la gantry du CPO modélisée avec le code de calcul Monte Carlo MCNPX dans un précédent travail de thèse mené au laboratoire (Sayah 2012). La ligne avait été modélisée pour une seule configuration de traitement correspondant à une énergie particulière des protons en entrée de ligne de 178 MeV et à une combinaison particulière d'éléments présents dans la ligne (diffuseurs et modulateur). L'objectif a donc été d'étendre la modélisation à des configurations de traitement supplémentaires correspondant à des énergies en entrée de ligne de 162, 192 et 220 MeV, chacune avec sa combinaison spécifique d'éléments. Pour ce faire, une méthodologie articulée en trois étapes a été utilisée : déterminer les configurations de traitement à l'aide d'un algorithme développé par Ion Beam Applications (IBA) (énergie en entrée de ligne, éléments présents dans la ligne), identifier le nombre de secteurs du modulateur et les facteurs de pondération associés à l'aide d'une routine Matlab® développée par le CPO et enfin modéliser les configurations de traitement, notamment les sources de protons à partir d'un modèle unique de source et les différents éléments de la ligne.

La comparaison des distributions de dose en profondeur et des profils de dose latéraux modulés calculés et mesurés dans une cuve d'eau pour les trois configurations de traitement a montré des écarts inférieurs à 2 mm pour tous les critères de comparaison étudiés. Cette valeur de 2mm est cohérente avec les marges prises au-delà du volume cible de planification lors d'un traitement. Le modèle unique de source utilisée a donc été validé. Il permet ainsi de modéliser rapidement et fidèlement une source de protons pour toutes les énergies disponibles avec la gantry du CPO. Par ailleurs, le modèle unique de source a été conçu pour que chaque paramètre définissant la source dans MCNPX varie linéairement avec l'énergie de traitement. Après quelques ajustements et validations expérimentales additionnelles pour d'autres énergies, le but est à terme de considérer ce modèle

unique comme étant suffisamment fiable pour se passer de l'étape de validation expérimentale de la géométrie MCNPX qui est fastidieuse, d'une part, en termes de simulations et, d'autre part, de mesures. La comparaison entre les mesures et les données du TPS a mis en évidence que des améliorations peuvent encore être apportées au modèle MCNPX utilisé dans ce travail. La méthode utilisée pour modéliser le modulateur en raison des simulations non évolutives dans le temps avec MCNPX pourrait être améliorée. En effet, cette méthode permet de reproduire fidèlement le plateau du SOBP et sa largeur de modulation après une somme pondérée des doses pour chaque secteur. Cette somme pondérée est également appliquée aux calculs de doses neutroniques aux organes sains, ce qui pourrait expliquer les écarts avec les mesures.

La comparaison entre les simulations et les mesures portant sur le champ secondaire neutronique a montré des résultats plus mitigés. La spectrométrie a montré un rapport de  $\sim 2$  sur l'ensemble du spectre et un rapport de  $\sim 6$  pour les neutrons thermiques, toujours dans le sens d'une surestimation de MCNPX. La fluence totale a quant à elle été surestimée par les simulations par un facteur  $\sim 2.5$ . En ce qui concerne les équivalents de dose, un rapport simulation sur mesure de  $\sim 6$  a été observé pour les deux configurations de 178 et 220 MeV, indépendamment de la profondeur et de la distance latérale des CR-39. Ces facteurs d'échelle ont été attribués à la fois aux simulations et aux mesures compte tenu des limites respectives de ces deux techniques. Les simulations sont sujettes à de fortes incertitudes sur les modèles nucléaires et les sections efficaces ainsi que sur la modélisation de la ligne et de la salle de traitement. Néanmoins, ces incertitudes sont difficiles à quantifier et impossibles à réduire. Par ailleurs, pour le spectromètre HERMEIS ainsi que pour les détecteurs solides de traces nucléaires de type CR-39, la principale limite vient de la différence significative entre les conditions d'étalonnage, où des sources de neutrons mono-énergétiques d'énergie souvent inférieure à 20 MeV sont utilisées, et les conditions rencontrées en protonthérapie où le large spectre des neutrons s'étend du domaine thermique à de très hautes énergies ( $\sim 230$  MeV). De même, lorsque la réponse des détecteurs est connue, elle est soumise à des corrections à appliquer qui sont généralement établies à partir de simulations MC pour lesquelles des incertitudes perdurent. Ainsi, les perspectives pour le spectromètre HERMEIS basse pression sont de valider les réponses en fluence pour les différentes sphères de Bonner à haute énergie ( $E > 20$  MeV) afin de quantifier l'impact de la possible erreur sur les mesures de spectre. Pour les CR-39, une étude complète sur les sources d'incertitudes et sur l'impact causé par l'étalonnage singulier comparativement au spectre total des neutrons en protonthérapie est prévue suite à ce travail de thèse. Les calculs des équivalents de dose pourraient également être affinés en utilisant le tally de TEL désormais disponible avec MCNP6. Le TEL des protons et des particules alpha pourrait alors être converti en équivalent de dose à l'aide des facteurs de qualité  $Q(\text{TEL})$  (CIPR 60 1991) et ainsi améliorer la comparaison avec les mesures. En définitive, compte tenu des écarts simulation-mesure sur le champ secondaire neutronique et des limites respectives de ces deux techniques, il est raisonnable d'associer une incertitude globale de  $\sim 50\%$  sur les calculs de doses neutroniques effectués avec la géométrie MCNPX actuelle de la ligne de la gantry du CPO.

La deuxième partie du travail de thèse a concerné l'évaluation des influences individuelles de différents paramètres d'irradiation sur les valeurs de doses neutroniques reçues par vingt-cinq organes sains lors de traitements intracrâniens effectués avec la gantry au CPO. Pour ce faire, une approche purement numérique a été considérée pour reproduire des conditions de traitement réalistes. Les paramètres d'irradiation d'intérêt (énergie en entrée de ligne, largeur de modulation, ouverture du collimateur, épaisseur du compensateur, épaisseur du collimateur et taille de l'air gap) ont été changés un à un lors des simulations. Cette étude paramétrique a été réalisée pour trois fantômes voxélisés de un an (UFH01F) et dix ans (UFH10F) et un adulte (UFHADM) et pour chacun d'eux avec les trois incidences de traitement AS, LD et SD.

Le premier résultat de cette étude est l'évaluation de la gamme des doses neutroniques typiquement rencontrées lors des traitements intracrâniens, allant d'une dizaine à plusieurs centaines de  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$  selon la position, l'incidence de traitement, les conditions de traitement et la taille du fantôme considérées. Dans ce travail, il a été décidé de donner seulement des valeurs de doses absorbées en raison de la nature de l'exposition (source de neutrons externes et internes) qui rendent inappropriée l'utilisation des  $w_R$  d'après leur définition (CIPR 92 2003). Néanmoins, une prochaine étude pourrait s'intéresser à l'évaluation et à la variation des valeurs de  $w_R$  en fonction des différentes conditions de traitement, déterminer les doses équivalentes et ensuite estimer le risque de développer un cancer radio-induit associé, bien que pour le moment, l'incertitude sur le calcul du risque reste élevée, aux alentours de 70% (Athar et Paganetti 2009).

Les variations des doses observées en fonction de chaque paramètre d'irradiation ont permis de les ordonner par ordre décroissant d'influence sur les doses neutroniques : énergie de traitement, largeur de modulation, ouverture du collimateur, épaisseur du collimateur, épaisseur du compensateur et taille de l'air gap. D'autres paramètres indépendants de la planification de traitement ont également un grand impact sur les doses neutroniques, il s'agit de la distance entre les organes et à la fois le collimateur et le champ de traitement (équivalent à la taille du patient) ainsi que l'incidence de traitement, c'est-à-dire l'orientation du patient par rapport à l'axe du faisceau. La comparaison des différentes incidences en termes de doses et de fluences des neutrons a permis de comprendre pourquoi les doses reçues par les patients traités avec les incidences latérales sont plus importantes d'un facteur  $\sim 3$  comparativement à l'incidence AS. L'orientation du patient perpendiculaire à l'axe du faisceau entraîne l'exposition aux neutrons thermiques, épithermiques et d'évaporation émis isotropiquement alors que l'orientation parallèle expose le patient à une quantité moindre de neutrons qui sont majoritairement émis lors de la CIN (contribuant donc largement à la dose) dans l'axe du faisceau. Les distances entre les organes et le collimateur plus grandes ainsi que le phénomène de *protection naturelle* produit par le haut du corps du patient avec l'incidence AS expliquent également la réduction des doses neutroniques. L'étude approfondie sur les doses et la fluence des neutrons internes a mis en exergue leur rôle clé dans l'augmentation des doses neutroniques aux organes des régions thoracique et pelvienne avec l'ouverture du collimateur lorsque l'incidence AS est utilisée. La légère baisse de la production des neutrons externes est effectivement contrebalancée par la hausse de la production des neutrons internes. Les résultats pour l'incidence LD

ont confirmé que les neutrons internes ne jouent pas ce rôle de compensateur puisque leur fluence est jusqu'à ~3 fois plus faible qu'avec l'incidence AS. Il peut donc être conclu que les problèmes de radioprotection sont toujours présents avec la technique du PBS à cause des neutrons internes. Dans le cas des traitements intracrâniens, les organes de la région tête-et-cou sont les plus exposés, en particulier chez les patients pédiatriques qui ont ces organes proches du champ de traitement. Cela dit, l'ordre de grandeur des doses devrait rester en-dessous de celui engendré par la technique de double diffusion passive.

Finalement, des abaques ont été créés à partir des doses neutroniques calculées pour toutes les conditions de traitement considérées pour l'étude paramétrique. Ils permettent d'extrapoler ces valeurs de doses dans le cas où les conditions de traitement diffèrent de celles des abaques. Le personnel médical du CPO sera ainsi en mesure d'estimer les doses aux organes sains selon les conditions cliniques rencontrées. Cependant, les conditions possibles lors des traitements intracrâniens sont infinies puisqu'elles dépendent directement de la morphologie et de la taille de la tumeur, le développement d'un modèle analytique a donc été entrepris pour pallier à l'utilisation fastidieuse des abaques et faciliter les estimations.

La troisième partie a été consacrée au développement du modèle analytique. Il a été construit de façon à répondre au besoin d'*accessibilité clinique* des paramètres d'entrée et d'*universalité* pour être utilisé dans tous les centres de protonthérapie et toutes les tumeurs. Les variations de doses neutroniques en fonction des paramètres d'irradiation observées durant l'étude paramétrique ont servi de base au modèle analytique. L'influence sur les doses de la distance à la fois au collimateur et au champ de traitement de même que le nombre d'unité monitrice (UM) à délivrer pour un Gy déposé à la tumeur ont également été intégrés dans l'équation finale. Le modèle analytique a ensuite été décliné et adapté aux trois incidences de traitement AS, LD et SD puisque le niveau et le gradient de dose entre le haut et le bas du corps sont différents en fonction de l'orientation du patient par rapport à l'axe du faisceau. Une fois le modèle construit, il a été testé et validé en deux étapes :

- l'entraînement, étape qui consiste à déterminer les paramètres du modèle analytique qui minimisent les écarts entre les données d'apprentissage et les valeurs prédites. Pour ce faire, les doses neutroniques obtenues lors de l'étude paramétrique pour le fantôme UFH10F ont été utilisées comme données d'apprentissage ;
- la validation, étape qui consiste à vérifier une fois ses paramètres fixés si le modèle analytique est capable d'estimer des valeurs de doses qui n'ont pas été prises comme données d'apprentissage. Les doses reçues par les fantômes UFH01F et UFHADM pour des conditions de traitement aléatoires ont ainsi été prédites.

Les écarts obtenus lors de l'entraînement du modèle analytique pour les trois incidences AS, LD et SD sont tous inférieurs à ~30% (jusqu'à ~60  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) pour les organes des régions tête-et-cou, thoracique et pelvienne. Ces écarts sont en accord avec les critères de tolérance de ~30% et 100  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$  pour les régions tête-et-cou et thoracique et de ~50% et ~30  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$  pour la région pelvienne. En

l'absence de toute sur- ou de sous-estimation systématique des doses par le modèle analytique, aucun facteur correctif intuitif n'a pu être déterminé pour améliorer les performances du modèle analytique propre à chaque incidence.

Les écarts entre les doses prédites par le modèle analytique et celles calculées aux organes sains des fantômes UFH01F et UFHADM sont en majorité inférieurs à ~30% (~100  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ) pour les régions tête-et-cou et thoracique. Pour la région pelvienne, les écarts peuvent atteindre ~100% (~50  $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ). Néanmoins, les doses aux organes de la région pelvienne sont les moins importantes, un facteur ~2 reste ainsi tout de même acceptable pour une étude de radioprotection. Par conséquent, le modèle analytique peut être considéré comme relativement fiable pour les organes proches du champ de traitement (tête-et-cou et thorax) et montre un peu plus de difficultés pour les organes à distance (pelvis).

Dans l'objectif de démontrer la possibilité d'utiliser un tel modèle analytique à partir de données mesurées, une tentative d'entraînement du modèle analytique a ensuite été réalisée en utilisant les mesures faites avec des CR-39 avec la ligne de la gantry au CPO ou avec la ligne ophtalmologique du CAL. D'une part, pour le CPO, des écarts mesure-prédiction de ~50% (~0,8  $\text{mSv Gy}^{-1}$ ) sont en général observés avec toutefois certains allant jusqu'à 240% (0,3  $\text{mSv Gy}^{-1}$ ). Ces résultats ont permis de mettre en évidence que les variations des doses neutroniques en fonction de la distance à la fois au collimateur et au champ de traitement au-delà du parcours du faisceau de protons ne conviennent pas pour l'estimation de ces doses le long du parcours et à proximité directe du PTV. Néanmoins, les doses secondaires neutroniques critiques pour les patients en termes de développement de cancers radio-induits sont celles reçues par les organes sains à distance du PTV considérés dans tout ce travail de thèse. Les organes à risque présents près du champ de traitement vont de toute manière recevoir une dose due aux protons primaires nettement plus importante que celles dues aux neutrons, la protection de ces organes dépend donc en priorité de la balistique des faisceaux. D'autre part, l'entraînement fait à partir des mesures au CAL dans le but de tester l'universalité du modèle analytique a mené à des écarts mesure-prédiction de ~50% (~1,7  $\text{mSv Gy}^{-1}$ ) avec un écart maximal de 93% (2,6  $\text{mSv Gy}^{-1}$ ). Après quelques modifications requises par les conditions particulières des traitements ophtalmologiques, le modèle analytique pourrait donc convenir aux tumeurs oculaires. En effet, le design de la ligne spécifique à chaque installation influence fortement la production des neutrons secondaires, ce qui pourrait expliquer en partie les écarts observés. Néanmoins, le modèle analytique est capable de reproduire fidèlement les variations des doses neutroniques en fonction des paramètres d'irradiation, indépendamment de l'installation de protonthérapie. Les atouts du modèle analytique sont donc sa flexibilité, sa facilité d'utilisation pour la routine clinique ainsi que son universalité.

Le modèle analytique est donc sans aucun doute un sujet de recherche à explorer, tant le besoin d'estimer les doses neutroniques en routine clinique est crucial pour améliorer la radioprotection des patients.

Les perspectives concernant le modèle analytique développé dans ce travail de thèse sont nombreuses au regard des résultats présentés ci-dessus :

- tester le modèle analytique pour les lignes de traitement pour des lignes où la technique active est employée. Une amélioration pourrait revenir à séparer le modèle analytique en deux parties, une pour les neutrons externes et une autre pour les neutrons internes de façon à pouvoir l'utiliser pour les deux techniques de mise en forme active et passive ;
- valider le modèle analytique avec des données mesurées. L'utilisation d'un fantôme anthropomorphique pour estimer les doses à des positions représentatives d'organes sains pour des traitements réalistes assurerait une validation fidèle ;
- prendre en compte les incidences de traitement dans un seul modèle analytique. Des facteurs correctifs sont à établir pour adapter le calcul des distances entre les organes sains et à la fois le collimateur et le champ de traitement, les niveaux de doses neutroniques et leurs variations particulières en fonction de l'orientation du patient ;
- développer une interface graphique pour rendre l'utilisation du modèle analytique encore plus simple et plus rapide. L'interface permettrait le choix de l'incidence de traitement, des organes sains d'intérêt et de rentrer les données d'apprentissage ;
- implémenter le modèle dans un TPS. L'estimation des doses neutroniques serait ainsi automatisée au moment de la planification de traitement et serait donnée sous forme de courbes isodoses neutroniques superposées aux images tomodensitométriques. Sur le long terme, une courbe dose-effet biologique propre à la protonthérapie serait ainsi définie.

## RÉFÉRENCES

### **Agosteo *et al.* 1998**

Agosteo S, Birattari C, Caravaggio M, Silari M, Tosi G. Secondary neutron and photon dose in proton therapy. *Radiother Oncol* 48, 293-305 ; 1998.

### **Agostinelli *et al.* 2003**

Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, et al. GEANT4 - a simulation toolkit. *Nucl Instr Meth Phys Res A* 506, 250-303 ; 2003.

### **AIEA 2000**

Agence Internationale de l'Energie Atomique. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy. Rapport technique ; 2000.

### **Alderson *et al.* 1962**

Alderson SW, Lanzl LH, Rollins M, Spira J. An instrumented phantom system for analog computation of treatment plans. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 87, 185-7 ; 1962.

### **Allison *et al.* 2006**

Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce Dubois P, et al. GEANT4 Developments and applications. *IEEE transactions on nuclear science* 53, 270-8 ; 2006.

### **Anferov 2010**

Anferov V. Analytic estimates of secondary neutron dose in proton therapy. *Phys Med Biol* 55, 7509-22 ; 2010.

### **Anthrokids 1975**

Anthropometric data of children. Physical characteristics of children as related to death and injury for consumer product safety design. Rapport final : UM-HSRI-BI-75-5 ; 1975.

### **Anthrokids 1977**

Anthropometric data of children. Anthropometry of infants, children, and youths to age 18 for product safety design. Rapport final : UM-HSRI-77-17 ; 1977.

### **Athar et Paganetti 2009**

Athar BS, Paganetti H. Neutron equivalent doses and associated lifetime cancer incidence risks for head & neck and spinal proton therapy. *Phys Med Biol* 54, 4907-26 ; 2009.



**Athar et Paganetti 2011**

Athar BS, Paganetti H. Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-MV IMRT and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans. *Radiother Oncol* 98, 87-92 ; 2011.

**BEIR 2006**

Biological Effects of Ionizing Radiation. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR VII phase 2 ; 2006.

**Beltran et al. 2012**

Beltran C, Roca M, Merchant TE. On the benefits and risks of proton therapy in pediatric craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82, 281-7 ; 2012.

**Bertini 1963**

Bertini HW. Low-energy intranuclear cascade calculation. *Phys Rev* 131, 1801-21 ; 1963.

**Boehling et al. 2012**

Boehling NS, Grosshans DR, Bluett JB, Palmer MT, Song X, et al. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal proton radiotherapy, intensity-modulated proton therapy, and intensity-modulated radiotherapy for treatment of pediatric craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82, 643-52 ; 2012.

**Bortfeld et Paganetti 2005**

Bortfeld T, Paganetti H. Proton beam radiotherapy - the state of the art. *Med Phys* 32, 2048-83 ; 2005.

**Bramblett et al. 1960**

Bramblett RL, Ewing RI, Bonner TW. A new type of neutron spectrometer. *Nucl Instr Meth* 9, 1-12 ; 1960.

**Brenner et al. 2003**

Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 13761-6 ; 2003.

**Brenner et Hall 2008**

Brenner DJ, Hall EJ. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: a charged issue. *Radiother Oncol* 86, 165-70 ; 2008.

**Bunin et al. 1998**

Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, et al. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 89, 547-51 ; 1998.

**Caresana *et al.* 2010**

Caresana M, Ferrarini M, Garlati L, Parravicini A. About ageing and fading of CR-39 PADC track detectors used as air radon concentration measurements devices. *Radiat Meas* 45, 183-9 ; 2010.

**Caresana *et al.* 2012**

Caresana M, Ferrarini M, Fuerstner M, Mayer S. Determination of LET in PADC detectors through the measurement of track parameters. *Nucl Instr Meth Phys Res A* 683, 8-15 ; 2012.

**Caresana *et al.* 2014**

Caresana M, Ferrarini M, Parravicini A, Sachala Naik A. Evaluation of a personal and environmental dosimeter based on CR-39 track detectors in quasi-monoenergetic neutron fields. *Radiat Prot Dosim* 161, 100-3 ; 2014.

**Caresana *et al.* 2014b**

Caresana M, Ferrarini M, Parravicini A, Sashala Naik A. Dose measurements with CR-39 detectors at the CERF reference facility at CERN. *Radiat Meas* 71, 502-4 ; 2014.

**Cartwright *et al.* 1978**

Cartwright BG, Shirk EK, Price PB. A nuclear-track-recording polymer of unique sensitivity and resolution. *Nucl Instr Meth* 153, 457-60 ; 1978.

**Chadwick 1998**

Chadwick MB. Neutron, proton, and photonuclear cross-sections for radiation therapy and radiation protection. *Radiat Environ Biophys* 37, 235-242 ; 1998.

**Chadwick *et al.* 1999**

Chadwick MB, Young PG, Chiba S, Frankle SC, Hale GM, et al. Cross-Section evaluations to 150 MeV for Accelerator-Driven Systems and implementation in MCNPX. *Nucl Sci Eng* 131, 293-328 ; 1999.

**Chadwick *et al.* 2001**

Chadwick MB, Hughes HG, Little RC, Pitcher EJ, Young PG. Nuclear data for accelerator-driven systems. *Prog Nucl Energy* 38, 179-219 ; 2001.

**Chadwick *et al.* 2006**

Chadwick MB, Obložinski P, Herman M, Greene NM, McKnight, et al. ENDF/B-VII.0: Next generation evaluated nuclear data library for nuclear science and technology. *Nuclear Data Sheets* 107, 2931-3060 ; 2006.

**Cheminet *et al.* 2012**

Cheminet A, Lacoste V, Gressier V, Hubert G, Martin A, et al. Characterization of the IRSN neutron multisphere spectrometer (HERMEIS) at European standard calibration fields. *J Inst* 7, 1-17 ; 2012.

**CIPR 60 1991**

Commission Internationale de Protection Radiologique. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Rapport 60 ; 1991.

**CIPR 74 1996**

Commission Internationale de Protection Radiologique. Conversion coefficients for use in radiological protection against external radiation. Rapport 74 ; 1996.

**CIPR 89 2002**

Commission Internationale de Protection Radiologique. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. Rapport 89 ; 2002.

**CIPR 92 2003**

Commission Internationale de Protection Radiologique. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor ( $w_R$ ). Rapport 92 ; 2003.

**CIPR 100 2006**

Commission Internationale de Protection Radiologique. Human alimentary tract model for radiological protection. Rapport 100 ; 2006.

**CIPR 103 2007**

Commission Internationale de Protection Radiologique. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Rapport 103 ; 2007.

**CIUR 46 1992**

Commission Internationale des Unités et mesures Radiologiques. Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues. Rapport 46 ; 1992.

**CIUR 49 1993**

Commission Internationale des Unités et mesures Radiologiques. Stopping powers for protons and alpha particles. Rapport 49 ; 1993.

**CIUR 51 1993**

Commission Internationale des Unités et mesures Radiologiques. Quantities and units in radiation protection dosimetry. Rapport 51 ; 1993.

**CIUR 59 1998**

Commission Internationale des Unités et mesures Radiologiques. Clinical proton dosimetry part I: beam production, beam delivery and measurement of absorbed dose. Rapport 59 ; 1998.

**CIUR 66 2001**

Commission Internationale des Unités et mesures Radiologiques. Determination of operational dose equivalent quantities for neutrons. Rapport 66 ; 2001.

**CIUR 78 2007**

Commission Internationale des Unités et mesures Radiologiques. Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy. Rapport 78 ; 2007.

**Combs *et al.* 2012**

Combs SE, Bauer J, Unholtz D, Kurz C, Welzel T, et al. Monitoring of patients treated with particle therapy using positron-emission-tomography (PET): the MIRANDA study. BMC cancer 12, 1-6 ; 2012.

**Constable *et al.* 1976**

Constable IJ, Goitein M, Koehler AM, Schmidt AR. Small field irradiation of monkey eyes with protons and photons. Radiation Research 65, 304-14 ; 1976.

**Constant *et al.* 2014**

Constant E, Sayah R, De Marzi L, Patriarca A, Letellier V, et al. Protontherapy gantry beam line modelization and output factors (OF) calculation with the Monte Carlo code MCNPX. Note interne du centre de protonthérapie d'Orsay ; 2014.

**Dennis 1981**

Dennis JE. An adaptive nonlinear least-squares algorithm. ACM T Math Software 7, 348-68 ; 1981.

**Dresner 1962**

Dresner L. EVAP: a fortran program for calculating the evaporation of various particles from excited compound nuclei. Rapport du Oak Ridge National Laboratory : ORNL-TM-196 ; 1962.

**Dzhelepov et Goldin 1969**

Dzhelepov VP, Goldin LL. The use of existing charged heavy-particle accelerators and the possibilities of creating new dosimetric ones for radiation therapy. Symposium on problems in the development of radiation therapy techniques in oncology ; 1969.

**Eley et al. 2015**

Eley J, Newhauser W, Homann K, Howell R, Schneider C, et al. Implementation of an analytical model for leakage neutron equivalent dose in a proton radiotherapy planning system. *Cancers* 7, 427-38 ; 2015.

**Faddegon et al. 2015**

Faddegon BA, Shin J, Castenada CM, Ramos-Méndez J, Daftari K. Experimental depth dose curves of a 67.5 MeV proton beam for benchmarking and validation of Monte Carlo simulation. *Med Phys* 42, 4199-210 ; 2015.

**Farah et al. 2015**

Farah J, Mares V, Romero-Expósito M, Trinkl S, Domingo C, et al. Measurement of stray radiation within a scanning proton therapy facility: EURADOS WG9 intercomparison exercise of active dosimetry systems. *Med Phys* 42, 2572-84 ; 2015.

**Farr et al. 2008**

Farr JB, Mascia AE, Hsi WC, Allgover CE, Jesseph F, et al. Clinical characterization of a proton beam continuous uniform scanning system with dose layer stacking. *Med Phys* 35, 4945-54 ; 2008.

**Fassò et al. 2003**

Fassò A, Ferrari A, Roesler S, Ranft J, Sala PR, et al. The FLUKA code: present applications and future developments. International conference on Computing in High Energy Physics (CHEP), La Jolla (CA), USA ; 2003.

**Fassò et al. 2003b**

Fassò A, Ferrari A, Roesler S, Sala PR, Ballarini F, et al. The physics models of FLUKA: status and recent developments. International conference on Computing in High Energy Physics (CHEP), La Jolla (CA), USA ; 2003.

**Fontenot et al. 2008**

Fontenot J, Taddei P, Zheng Y, Mirkovic D, Jordan T, et al. Equivalent dose and effective dose from stray radiation during passively scattered proton radiotherapy for prostate cancer. *Phys Med Biol* 53, 1677-88 ; 2008.

**Geithner et al. 2006**

Geithner O, Andreo P, Sobolevsky N, Hartmann G, Jäkel O. Calculation of stopping power ratios for carbon ion dosimetry. *Phys Med Biol* 51, 2279-92 ; 2006.

**Gottschalk *et al.* 1993**

Gottschalk B, Koehler AM, Schneider RJ, Sisterson JM, Wagner MS. Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons. Nucl Instrum Methods Phys Res B 74, 467-90 ; 1993.

**Gragoudas *et al.* 1977**

Gragoudas ES, Goitein M, Koehler AM, Verhey L, Tepper J, et al. Proton irradiation of small choroidal malignant melanomas. Am J Ophthalmol 83, 665-73 ; 1977.

**Grassberger et Paganetti 2011**

Grassberger C, Paganetti H. Elevated LET components in clinical proton beams. Phys Med Biol 56, 6677-91 ; 2011.

**Gressier et Pochat 2006**

Gressier V, Pochat JL. Les installations de l'IRSN dédiées à la métrologie des neutrons. Radioprotection 41, 11-32 ; 2006.

**Grusell *et al.* 1994**

Grusell E, Montelius A, Brahme A, Rikner G, Russell K. A general solution to charged particle beam flattening using an optimized dual-scattering-foil technique, with application to proton therapy beams. Phys Med Biol 39, 2201-16 ; 1994.

**Gudowska *et al.* 2004**

Gudowska I, Sobolevsky N, Andreo P, Belkic D, Brahme A. Ion beam transport in tissue-like media using Monte Carlo code SHIELD-HIT. Phys Med Biol 49, 1933-58 ; 2004.

**Gunzert-Marx *et al.* 2008**

Gunzert-Marx K, Iwase H, Schardt D, Simon RS. Secondary beam fragments produced by 200 MeV  $u^{-1} {}^{12}C$  ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy. New J Phys 10, 1-21 ; 2008.

**Hall 2006**

Hall EJ. Intensity-Modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65, 1-7 ; 2006.

**Handbook of spallation research 2010**

Filges D, Goldenbaum F. The accelerator-based neutron spallation sources. Handbook of spallation research: theory, experiments and applications, chapitre 17, 505-59. Editeur : Wiley-VCH Verlag GmbH & co KGaA ; 2010.

**Hecksel et al. 2010**

Hecksel D, Anferov V, Fitzek M, Shahnazi K. Influence of beam efficiency through the patient-specific collimator on secondary neutron dose equivalent in double scattering and uniform scanning modes of proton therapy. *Med Phys* 37, 2910-7 ; 2010.

**Heidenreich et al. 1997**

Heidenreich WF, Paretzke HG, Jacob P. No evidence for increased tumor rates below 200 mSv in the atomic bomb survivors data. *Radiat Environ Biophys* 36, 205-7 ; 1997.

**Hérault et al. 2005**

Hérault J, Iborra N, Serrano B, Chauvel P. Monte Carlo simulation of a proton therapy platform devoted to ocular melanoma. *Med Phys* 32, 910-919 ; 2005.

**Hong et al. 1996**

Hong L, Goitein M, Bucciolini M, Comiskey R, Gottschalk B, et al. A pencil beam algorithm for proton dose calculations. *Phys Med Biol* 41, 1305-30 ; 1996.

**Hotta et al. 2010**

Hotta K, Kohno R, Takada Y, Hara Yousuke, Tansho R, et al. Improved dose-calculation accuracy in proton treatment planning using a simplified Monte Carlo method verified with three-dimensional measurements in an anthropomorphic phantom. *Phys Med Biol* 55, 3545-56 ; 2010.

**Hultqvist et Gudowska 2010**

Hultqvist M, Gudowska I. Secondary doses delivered to an anthropomorphic male phantom under prostate irradiation with proton and carbon ion beams. *Radiat Meas* 45, 1410-13 ; 2010.

**Hurtado et al. 2012**

Hurtado JL, Lee C, Lodwick D, Goede T, Williams JL, et al. Hybrid computational phantoms representing the reference adult male and adult female: construction and applications for retrospective dosimetry. *Health Phys* 102, 1-24 ; 2012.

**IBA 2007**

Ion Beam Applications. Detectors for relative and absolute dosimetry, ionization chambers and diode detectors. Note technique IBA dosimetry ; 2007.

**Islam et al. 2013**

Islam MR, Collums TL, Zheng Y, Monson J, Benton ER. Off-axis dose equivalent due to secondary neutrons from uniform scanning proton beams during proton radiotherapy. *Phys Med Biol* 58, 8235-51 ; 2013.

**Jiang *et al.* 2005**

Jiang H, Wang B, Xu XG, Suit HD, Paganetti H. Simulation of organ specific patient effective dose due to secondary neutrons in proton radiation treatment. *Phys Med Biol* 50, 4377-53 ; 2005.

**Kaderka *et al.* 2012**

Kaderka R, Schardt D, Durante M, Berger T, Ramm U, et al. Out-of-field dose measurements in a water phantom using different radiotherapy modalities. *Phys Med Biol* 57, 5059-74 ; 2012.

**Koch *et al.* 2008**

Koch N, Newhauser WD, Titt U, Gombos D, Coombes K, et al. Monte Carlo calculations and measurements of absorbed dose per monitor unit for the treatment of uveal melanoma with proton therapy. *Phys Med Biol* 53, 1581-94 ; 2008.

**Koehler *et al.* 1977**

Koehler AM, Schneider RJ, Sisterson JM. Flattening of proton dose distributions for large-field radiotherapy. *Med Phys* 4, 297-301 ; 1977.

**Larsson 1957**

Larsson B, Svedberg T, Tyren H. Radiotherapy at the depth with protons from the Uppsala synchrocyclotron. *Yearbook for the Swedish Cancer Society* 41 ; 1957.

**La Tessa *et al.* 2014**

La Tessa C, Berger T, Kaderka R, Schardt D, Burmeister S, et al. Characterization of the secondary neutron field produced during treatment of an anthropomorphic phantom with x-rays, protons and carbon ions. *Phys Med Biol* 59, 2111-25 ; 2014.

**Lee *et al.* 2007**

Lee C, Lodwick D, Hasenauer D, Williams JL, Lee C, et al. Hybrid computational phantoms of the male and female newborn patient: NURBS-based whole-body models. *Phys Med Biol* 52, 3309-33 ; 2007.

**Lee *et al.* 2008**

Lee C, Lodwick D, Williams JL, Bolch WE. Hybrid computational phantoms of the 15-year male and female adolescent: applications to CT organ dosimetry for patients of variable morphometry. *Med Phys* 35, 2366-82 ; 2008.

**Lee *et al.* 2010**

Lee C, Lodwick D, Hurtado J, Pafundi D, Williams JL, et al. The UF family of reference hybrid phantoms for computational radiation dosimetry. *Phys Med Biol* 55, 339-63 ; 2010.



**Letter to the editor 2006a**

Gottschalk B. Neutron dose in scattered and scanned proton beams: in regard to Eric J. Hall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66, 1594 ; 2006.

**Letter to the editor 2006b**

Paganetti H, Bortfeld T, Delaney TF. Neutron dose in proton radiation therapy: in regard to Eric J. Hall. *Int J Radiat Oncol Biol* 66, 1594-5 ; 2006.

**Levenberg 1944**

Levenberg K. A method for the solution of certain non-linear problem in least squares. *Quart Appl Math* 2, 164-8 ; 1944.

**Luu *et al.* 2006**

Luu QT, Loredó LN, Archambeau JO, Yonemoto LT, Slater JM, et al. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer J* 12, 155-9 ; 2006.

**Mandrillon *et al.* 1989**

Mandrillon P, Farley F, Brassart N, Hérault J, Susini A, et al. Commissioning and implementation of the MEDICYC cyclotron programme. XII international conference on cyclotron and their applications, Berlin ; 1989.

**Mandrillon *et al.* 1992**

Mandrillon P, Brassart N, Courdi A, Chauvel P, Farley F, et al. Recent activities of the cyclotron laboratory in Nice. XIII international conference on cyclotron and their applications, Vancouver ; 1989.

**Marquardt 1963**

Marquardt DW. An algorithm for least-squares estimation of non-linear parameters. *SIAM J Appl Math* 11, 431-41 ; 1963.

**Martinetti 2009**

Martinetti F. Estimation des doses dues aux neutrons secondaires reçues par les patients en protonthérapie : cas des traitements ophtalmologiques. Thèse de doctorat ; 2009.

**Matzke 1994**

Matzke M. Unfolding of pulse height spectra: the HEPRO program system. Rapport du Physikalisch-Technische Bundesanstalt : PTB-N-19 ; 1994.

**Mazal *et al.* 1996**

Mazal A, Delacroix S, Arianer J, Clapier F, Nauraye C, et al. La protonthérapie : bases physiques et technologiques. *Bull Cancer Radiother* 83, 230-46 ; 1996.

**Meadows et al. 1992**

Meadows AT, Gallagher JA, Bunin GR. Late effects of early childhood cancer therapy. *Br J Cancer* 66, 92-5 ; 1992.

**Mesoloras et al. 2006**

Mesoloras G, Sandison GA, Stewart RD, Farr JB, His WC. Neutron scattered dose equivalent to a fetus from proton radiotherapy of the mother. *Med Phys* 33, 2479-90 ; 2006.

**Mills et al. 1992**

Mills SJ, Steyn GF, Nortier FM. Experimental and theoretical excitation functions of radionuclides produced in proton bombardment of copper up to 200 MeV. *Appl Radiat Isot* 43, 1019-30 ; 1992.

**Mitaroff et Silari 2002**

Mitaroff A, Silari M. The CERN-EU high-energy reference field (CERF) facility for dosimetry at commercial flight altitudes and in space. *Radiat Prot Dosim* 102, 7-22 ; 2002.

**Mizutani et al. 2016**

Mizutani S, Takada Y, Kohno R, Hotta K, Tansho R, et al. Application of dose kernel calculation using a simplified Monte Carlo method to treatment plan for scanned proton beams. *J Appl Clin Med Phys* 17, 315-27 ; 2016.

**Moré 1977**

Moré JJ. The Levenberg-Marquardt algorithm: implementation and theory. *Numerical analysis*, 105-16. Editeur : Springer Berlin Heidelberg ; 1977.

**Moré et Sorensen 1981**

Moré JJ, Sorensen DC. Computing a trust region step. *Rapport du Argonne National Laboratory : ANL-81-83* ; 1981.

**Moré 1983**

Moré JJ. Recent developments in algorithms and software for trust region methods. *Mathematical programming: the state of art, chapitre II*, 258-87. Editeur : Springer Berlin Heidelberg ; 1983.

**Moyers et al. 2008**

Moyers MF, Benton ER, Ghebremedhin A, Coutrakon G. Leakage and scatter radiation from a double scattering based proton beamline. *Med Phys* 35, 128-44 ; 2008.

**Newhauser et al. 2005**

Newhauser W, Koch N, Hummel S, Ziegler M, Titt U. Monte Carlo simulations of a nozzle for the treatment of ocular tumours with high-energy proton beams. *Phys Med Biol* 50, 5229-524 ; 2005.

**Newhauser *et al.* 2009**

Newhauser WD, Fontenot JD, Mahajan A, Kornguth D, Stovall M, et al. The risk of developing a second cancer after receiving craniospinal proton irradiation. *Phys Med Biol* 54, 2277-91 ; 2009.

**NHANES III 1988-1994**

National Health And Nutrition Examination Survey. NHANES III examination data file documentation ; 1996.

**NHANES IV 1999-2002**

National Health And Nutrition Examination Survey. NHANES IV examination data file documentation ; 2002.

**Olsher *et al.* 2010**

Olsher RH, McLean TD, Justus AL, Devine RT, Gadd MS. Personal dose equivalent conversion coefficients for neutron fluence over the energy range of 20-250 MeV. *Radiat Prot Dosim* 138, 199-204 ; 2010.

**Ottaviano *et al.* 2014**

Ottaviano G, Picardi L, Pillon M, Ronsivalle C, Sandri S. The radiation fields around a proton therapy facility: a comparison of Monte Carlo simulations. *Radiat Phys Chem* 95, 236-39 ; 2014.

**Paganetti 2002**

Paganetti H. Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles. *Phys Med Biol* 47, 747-64 ; 2002.

**Paganetti 2014**

Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol* 59, 419-72 ; 2014.

**Pedroni *et al.* 1995**

Pedroni E, Bacher R, Blattmann H, Böhringer T, Coray A, et al. The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: conceptual design and practical realization. *Med Phys* 22, 37-53 ; 1995.

**Pelowitz 2008**

Pelowitz DB. MCNPX User's Manual Version 2.6.0. Note du Los Alamos National Laboratory : LA-CP-07-1473 ; 2008.

**Pérez-Andújar *et al.* 2013**

Pérez-Andújar A, Zhang R, Newhauser W. Monte Carlo and analytical model predictions of leakage neutron exposures from passively scattered proton therapy. *Med Phys* 40, 1-11 ; 2013.

**Phillips *et al.* 1992**

Phillips MH, Pedroni E, Blattmann H, Boehringer T, Coray A, et al. Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method. *Phys Med Biol* 37, 223-34 ; 1992.

**Piegl 1991**

Piegl L. On NURBS : a survey. *IEEE Comput Graph* 11, 55-71 ; 1991.

**Polf *et al.* 2005**

Polf J, Newhauser WD, Titt U. Patient neutron dose equivalent exposures outside of the proton therapy treatment field. *Radiat Prot Dosimetry* 115, 154-8 ; 2005.

**Polf et Newhauser 2005**

Polf JC, Newhauser WD. Calculations of neutron dose equivalent exposures from range-modulated proton therapy beams. *Phys Med Biol* 50, 3859-73 ; 2005.

**Polf *et al.* 2007**

Polf JC, Harvey MC, Titt U, Newhauser WD, Smith AR. Initial beam size study for passive scatter proton therapy I. Monte Carlo verification. *Med Phys* 34, 4213-18 ; 2007.

**ProteusOne 2014**

Ion Beam Applications. ProteusOne, compact IMPT solution : Proton therapy made easy. Brochure ; 2014.

**PTCOG 2010**

Particle Therapy Co-Operative Group. Shielding design and radiation safety of charged particle therapy facilities ; 2010.

**PTCOG 2014**

Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy statistics in 2014 ; 2015.

**Reft *et al.* 2006**

Reft CS, Runkel-Muller R, Myriantopoulos L. In vivo and phantom measurements of the secondary photon and neutron doses for prostate patients undergoing 18 MV IMRT. *Med Phys* 33, 3734-42 ; 2006.

**Rossi et Greisen 1941**

Rossi B, Greisen K. Cosmic-ray theory. *Rev Mod Phys* 13, 240-309 ; 1941.

**Roy et Sandison 2004**

Roy SC, Sandison GA. Scattered neutron dose equivalent to a fetus from proton therapy of the mother. *Radiat Phys Chem* 71, 997-8 ; 2004.

**Russell et al. 1995**

Russell KR, Grusell E, Montelius A. Dose calculations in proton beams: range straggling corrections and energy scaling. *Phys Med Biol* 40, 1031-43 ; 1995.

**Sayah 2012**

Sayah R. Evaluation des doses dues aux neutrons secondaires reçues par les patients de différents âges traités par protonthérapie pour des tumeurs intracrâniennes. Thèse de doctorat ; 2012.

**Schneider et al. 2002**

Schneider U, Agosteo S, Pedroni E, Besserer J. Secondary neutron dose during proton therapy using spot scanning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53, 244-51 ; 2002.

**Schneider et al. 2015**

Schneider C, Newhauser W, Farah J. An analytical model of leakage neutron equivalent dose for passively-scattered proton radiotherapy and validation with measurements. *Cancers* 7, 795-810 ; 2015.

**Serre et al. 2009**

Serre S, Castellani-Coulié K, Paul D, Lacoste V. Optimization using Monte Carlo calculations of a Bonner spheres spectrometer extended to high energies for the neutron environments characterization. *IEEE T Nucl Sci* 56, 3582-90 ; 2009.

**Serre 2010**

Serre S. Développement d'un système de spectrométrie de neutron étendu au domaine des hautes énergies. Thèse de doctorat ; 2010.

**Shin et al. 2009**

Shin D, Yoon M, Kwak J, Shin J, Lee SB, et al. Secondary neutron doses for several beam configurations for proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74, 260-5 ; 2009.

**Slater 1992**

Slater JD. The proton treatment center: rationale for and description of its development. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22, 383-89 ; 1992.

**Stichelbaut et al. 2014**

Stichelbaut F, Closset M, Jongen Y. Secondary neutron doses in a compact proton therapy system. *Radiat Prot Dosimetry* 161, 368-72 ; 2014.

**Sullivan 1992**

Sullivan AH. A guide to radiation and radioactivity levels near high energy particle accelerators. Editeur : Nuclear Technology Publishing ; 1992.

**Szymanowski *et al.* 2001**

Szymanowski H, Mazal A, Nauraye C, Biensan S, Ferrand R, et al. Experimental determination and verification of the parameters used in a proton pencil beam algorithm. *Med Phys* 28, 975-87 ; 2001.

**Taddei *et al.* 2009**

Taddei PJ, Mirkovic D, Fontenot JD, Giebeler A, Zheng Y, et al. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams. *Phys Med Biol* 54, 2259-75 ; 2009.

**Takada 1996**

Takada H. Nuclear medium effects in the intranuclear cascade calculation. *J Nucl Sci Technol* 33, 275-82 ; 1996.

**Tayama *et al.* 2002**

Tayama R, Handa H, Hayashi K, Nakano H, Sasamoto N, et al. Benchmark calculations of neutron yields and dose equivalent from thick iron target for 52-256 MeV protons. *Nucl Eng Des* 213, 119-31 ; 2002.

**Tayama *et al.* 2006**

Tayama R, Fujita Y, Tadokoro M, Fujimaki H, Sakae T, et al. Measurement of neutron dose distribution for a passive scattering nozzle at the Proton Medical Research Center (PMRC). *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 564, 532-6 ; 2006.

**Tobias *et al.* 1952**

Tobias CA, Anger HO, Lawrence JH. Radiological use of high energy deuterons and alpha particles. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 67, 1-27 ; 1952.

**Trompier *et al.* 2007**

Trompier F, Delacroix S, Vabre I, Joussard F, Proust J. Secondary exposure for 73 and 200 MeV proton therapy. *Radiat Prot Dosim* 125, 349-54 ; 2007.

**Vavilov 1957**

Vavilov PV. Ionization losses of high-energy heavy particles. *Sov Phys JETP* 5, 749-51 ; 1957.

**White 2002**

White MC. Photoatomic data library MCPLIB04: a new photoatomic library based on data from ENDF/B-VI release 8. Rapport du Los Alamos National Laboratory : MCW-02-111 ; 2002.

**Wilson 1946**

Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 47, 487-91 ; 1946.

**Xu et al. 2008**

Xu XG, Bednarz B, Paganetti H. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys Med Biol* 53, 193-241 ; 2008.

**Yan et al. 2002**

Yan X, Titt U, Koehler AM, Newhauser WD. Measurement of neutron dose equivalent to proton therapy patients outside of the proton radiation field. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 476, 429-34 ; 2002.

**Yariv et Fraenkel 1979**

Yariv Y, Fraenkel Z. Intranuclear cascade calculation of high-energy heavy-ion interactions. *Phys Rev C* 20, 2227-43 ; 1979.

**Yariv et Fraenkel 1981**

Yariv Y, Fraenkel Z. Intranuclear cascade calculation of high energy heavy ion collisions: effect of interactions between cascade particles. *Phys Rev C* 24, 488-94 ; 1981.

**Zacharatou Jarlskog et al. 2008**

Zacharatou Jarlskog C, Lee C, Bolch WE, Xu XG, Paganetti H. Assessment of organ specific neutron equivalent doses in proton therapy using computational whole-body age-dependent voxel phantoms. *Phys Med Biol* 53, 693-717 ; 2008.

**Zacharatou Jarlskog et Paganetti 2008**

Zacharatou Jarlskog C, Paganetti H. Risk of developing second cancer from neutron dose in proton therapy as function of field characteristics, organ, and patient age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72, 228-35 ; 2008.

**Zhang et Newhauser 2009**

Zhang R, Newhauser WD. Calculation of water equivalent thickness of materials of arbitrary density, elemental composition and thickness in proton beam irradiation. *Phys Med Biol* 54, 1383-95 ; 2009.

**Zhang et al. 2010**

Zhang R, Pérez-Andújar A, Fontenot JD, Taddei PJ, Newhauser WD. An analytical model of neutron ambient dose equivalent and equivalent dose from proton radiotherapy. *Phys Med Biol* 55, 6975-85 ; 2010.

**Zheng et al. 2007**

Zheng Y, Newhauser W, Fontenot J, Taddei P, Mohan R. Monte Carlo study of neutron dose equivalent during passive scattering proton therapy. *Phys Med Biol* 52, 4481-96 ; 2007.

## ANNEXES

### **A PRINCIPE DU SPECTROMETRE HERMEIS BASSE PRESSION**

Le principe d'une sphère de Bonner (Bramblett *et al.* 1960) est de ralentir les neutrons grâce à un matériau modérateur composé généralement de polyéthylène, puis de détecter les neutrons modérés et thermalisés à l'aide d'un détecteur central. La sensibilité de ce détecteur, dépendante de la section efficace de la réaction en jeu, est la plus élevée dans le domaine thermique. Un système de sphères de Bonner est constitué de plusieurs sphères modératrices de différents diamètres (typiquement compris entre 2 et 12 pouces) permettant la détection des neutrons sur une dizaine de décades en énergie, du domaine thermique à  $\sim 20$  MeV. Ainsi, les sphères de petit diamètre détecteront plus favorablement les faibles énergies tandis que celles de plus grand diamètre les neutrons de plus haute énergie. L'un des avantages de ce type de système réside dans sa détection isotrope, comptabilisant les neutrons quelle que soit leur direction incidente. La réaction qui se produit majoritairement entre les neutrons et le polyéthylène, en particulier avec l'hydrogène, est la réaction de diffusion élastique dont la section efficace domine celles des autres réactions. Cependant, au-delà d'une énergie incidente d'environ 20 MeV, cette section efficace de diffusion élastique diminue considérablement (Chadwick *et al.* 2006). C'est pourquoi à partir d'une énergie incidente de  $\sim 20$  MeV, une augmentation du diamètre de la sphère modératrice au-delà de 12 ou 15 pouces n'améliore plus la réponse en fluence des neutrons. Pour pallier ce problème, un matériau lourd comme le tungstène, le fer, l'or ou encore le plomb est ajouté au polyéthylène. Dans ce cas, les neutrons ( $E > 20$  MeV) interagissent avec ces matériaux et des réactions de spallation génèrent de nombreux neutrons secondaires (réactions de type  $(n, xn)$  ou  $(n, np)$ ). Une partie de ces neutrons secondaires a des énergies nettement inférieures à celles des neutrons incidents, ils sont donc à leur tour modérés et thermalisés puis détectés par le compteur central. La réponse est ainsi grandement améliorée au-delà de  $\sim 20$  MeV.

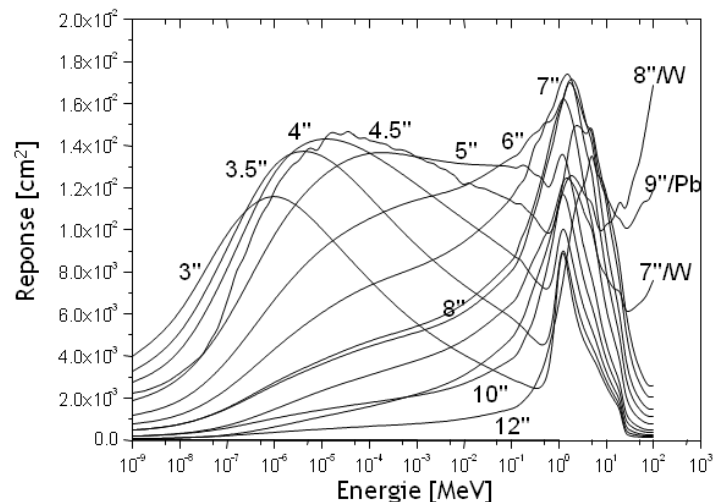
Le système HERMEIS (High Energy Range Multisphere extended IRSN system) est composé de dix sphères de Bonner en polyéthylène de diamètre 3 (7,62 cm), 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 10 et 12 pouces (30,48 cm). En plus s'ajoutent deux sphères de diamètre 7 et 8 pouces entourées d'une coque en tungstène respectivement d'épaisseur 0,5 cm et 1 cm et une troisième sphère de diamètre 9 pouces cette fois entourée d'une coque en plomb d'épaisseur 1 cm. Ces trois dernières sphères sont utilisées pour les neutrons de haute énergie ( $E > 20$  MeV) (Serre *et al.* 2009). La figure A.1 présente l'ensemble des sphères du système HERMEIS. Le détecteur central commun à chacune des sphères est un compteur proportionnel sphérique de 5 cm de diamètre rempli d'un mélange de gaz d'hélium-3 et d'hélium-4, avec des pressions partielles respectives de  $1,5 \times 10^{-3}$  et 1 atm. La réaction nucléaire sur l'hélium-3 qui permet la détection des neutrons thermiques est  ${}^3\text{He}(n,p){}^3\text{H}$ , avec une section efficace de 5321 b pour une énergie incidente de neutron de 25 meV. Les énergies du proton et du noyau de tritium créés sont ainsi collectées. Pour l'hélium-4, la diffusion élastique domine, ce qui permet de collecter l'énergie déposée par les particules alpha de recul.



Les réponses en fluence des treize sphères du système HERMEIS ont été dans un premier temps calculées avec MCNPX (de  $10^{-3}$  eV à 100 MeV) (cf. figure A.2) avant d'être validées expérimentalement pour certaines en réalisant des mesures en champs de neutrons mono-énergétiques délivrés par l'installation AMANDE (Gressier et Pochat 2006). Les énergies utilisées sont de 144 keV, 565 keV, 1,2 MeV et 2,5 MeV. Aucune validation expérimentale n'a été réalisée jusqu'à présent avec des neutrons ayant des énergies supérieures à 2,5 MeV, contrairement au système HERMEIS haute pression (Cheminet *et al.* 2012). Ces fonctions de réponse sont finalement fournies au code GRAVEL (Matzke 1994) pour déconvoluer les données mesurées avec chacune des sphères. Si les données acquises sont cohérentes entre elles (les sphères ont bien toutes été exposées dans des conditions identiques), le code de déconvolution converge alors vers une solution représentant le spectre de fluence en énergie neutronique le plus probable.



**Figure A.1** Ensemble des sphères de Bonner qui composent le système HERMEIS (gauche) et les trois sphères entourées des coques en matériau lourd dédiées à la détection des neutrons de haute énergie ( $E > \sim 20$  MeV) (droite).



**Figure A.2** Réponses en fluence des différentes sphères de Bonner utilisées avec le spectromètre HERMEIS. Les trois fonctions de réponse avec les indications W (tungstène) et Pb (plomb) concernent les sphères dédiées aux neutrons de haute énergie ( $E > \sim 20$  MeV). Pour rappel : 1 pouce = 2,54 cm.

## **B SYSTEME POLITRACK, LECTURE DES CR-39 ET SOURCES D'INCERTITUDES**

### ➤ *Traitement chimique*

Avant d'effectuer la lecture des CR-39, un traitement chimique (*etching* en anglais) est nécessaire pour révéler les traces latentes laissées à la surface par les protons et les particules alpha de recul. Ce traitement consiste à plonger les CR-39 pendant 90 minutes dans un bain basique d'hydroxyde de sodium NaOH de concentration 6,25 mol/L à une température de 98°C. Le traitement chimique est caractérisé par deux vitesses spécifiques, la vitesse d'attaque du matériau  $V_b$  (bulk) et la vitesse de formation des traces  $V_t$ .  $V_b$  est supposée constante pour des bains de quelques heures et est obtenue à l'aide d'un CR-39 irradié avec une source de Cf. Quant à  $V_t$ , elle varie avec l'énergie incidente de la particule chargée et varie le long de la trace, elle est donc spécifique à chaque trace et ne peut pas être mesurée directement. Néanmoins, le rapport  $V=V_t/V_b$  est accessible car il dépend de la durée du traitement chimique, de  $V_b$  et des caractéristiques de la trace (Caresana *et al.* 2012). Par ailleurs, la formation des traces n'est possible que si  $V > 1$  sans quoi le traitement chimique est plus rapide que la formation des traces.

Les incertitudes associées au traitement chimique interviennent en particulier si les conditions recommandées pour le bain (concentration de NaOH, température et durée) ne sont pas respectées. Cependant, les CR-39 n'étant pas caractérisés pour les neutrons de haute énergie, les conditions du *etching* ne sont peut-être pas appropriées pour révéler les traces associées. Par conséquent, le respect des conditions introduit tout de même une incertitude supplémentaire impossible à quantifier sans avoir réalisé une étude de sensibilité.

### ➤ *Système Politrack et lecture des CR-39*

Le système de lecture appelé Politrack, développé par Polimi, est commercialisé par la société MiAm s.r.l (Italie) ([www.politrack.it](http://www.politrack.it)). Le système est composé d'un microscope optique (grossissement x200) couplé à une caméra CCD (charge-coupled device) de 1024x768 pixels, avec une résolution spatiale de 0,39  $\mu\text{m}$  par pixel. Tout ce système est relié à un PC et piloté par un logiciel d'analyse d'images conçu avec LabVIEW ([www.ni.com/labview/f/](http://www.ni.com/labview/f/)). Ce logiciel commande également une table motorisée qui se déplace selon les trois directions de l'espace et qui permet de placer les CR-39 en-dessous du microscope. La figure B.1 présente le système de lecture Politrack et également la photo d'un CR-39 de dimensions 25x25x1,5 mm<sup>3</sup>. Les CR-39 ne sont pas couverts d'un film protecteur et ne sont pas pré-traités chimiquement, ils sont donc exposés au radon ou à des possibles dommages (rayures, etc.). C'est le traitement d'image qui permet ensuite d'effectuer la discrimination entre les traces laissées par les particules chargées et les traces de bruit de fond.

Le système Politrack permet deux types d'analyse, à savoir compter simplement la densité de traces ou estimer le TEL moyen de la particule, notamment en mesurant les axes majeur  $D_t$  et mineur  $d_t$  de la trace produite par cette dernière (cf. figure B.2) et l'angle d'incidence de la particule chargée par rapport à la normale à la surface du CR-39 (Caresana *et al.* 2012). À l'aide d'une formule

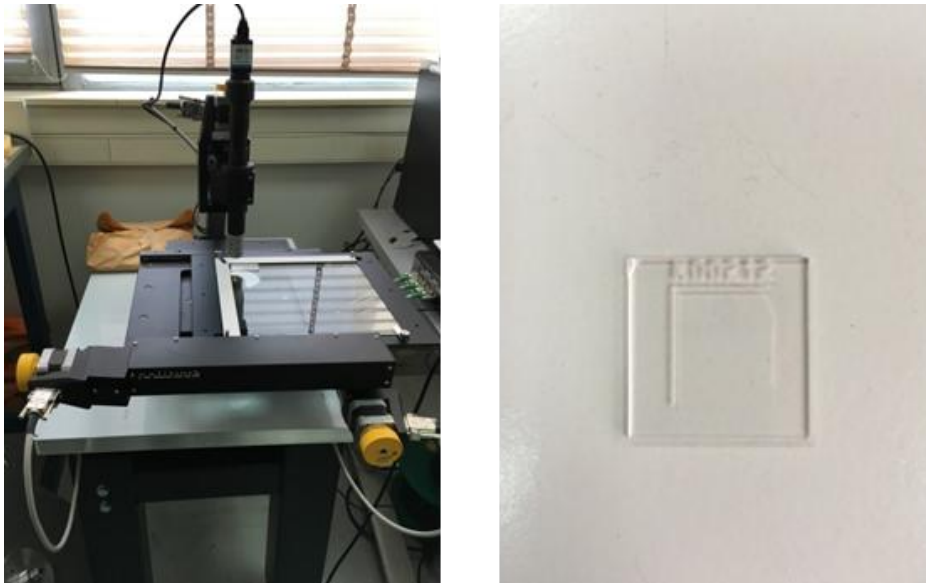
mathématique, le TEL est ensuite converti en dose absorbée (en mGy) puis en équivalent de dose (en mSv)  $H_p(10)$  à l'aide des facteurs de qualité  $Q(\text{TEL})$  fournis dans le rapport 74 de la CIPR (CIPR 74 1996). En outre, puisque le TEL des protons de recul et des particules chargées légères sont respectivement de  $<100$  et  $>100$  keV  $\mu\text{m}^{-1}$ , il est possible de séparer leurs contributions à l'équivalent de dose. La formule donnée par l'équation (B.1) est valable pour une zone de CR-39 de  $1\text{ cm}^2$  où  $n$  particules chargées sont mises en mouvement :

$$H = \frac{1}{\rho} \times 1.602 \times 10^{-6} \sum_{i=1}^n \frac{\overline{LET}_i}{\cos \theta_i} Q(\overline{LET}_i) \quad (\text{B.1})$$

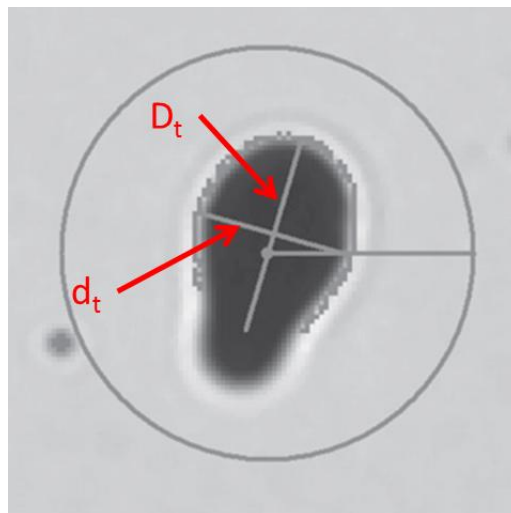
où  $\rho$  est la masse volumique du CR-39 ( $1,31\text{ g cm}^{-3}$ ) et  $\theta_i$  est l'angle d'incidence de la particule chargée  $i$  par rapport à la normale à la surface du CR-39.

Pour garantir la fiabilité de la lecture des dosimètres, il faut d'une part vérifier que l'autofocus a été fait sans problème et, d'autre part, évaluer la valeur du  $\text{Chi}^2$  qui donne une idée de l'homogénéité des traces au sein du CR-39 ; si le  $\text{Chi}^2$  est éloigné de 1, alors un problème a sans doute eu lieu lors de la lecture, sauf si l'irradiation était vraiment inhomogène. De plus, des *filtres* sont configurés avant d'effectuer une série de lecture. Ils consistent à fixer certains paramètres afin que Politrack sélectionne seulement certaines traces et évite notamment de compter des traces artificielles causées par exemple par des rayures. Ces paramètres sont par exemple la surface minimale et maximale des traces à repérer ou encore le niveau de gris moyen.

Les incertitudes associées à la lecture sont inhérentes au système Politrack, il est ainsi difficile de les réduire. La lecture est sensible à plusieurs paramètres tels que la lumière du microscope ou le focus. Des problèmes de luminosité non adaptée induisant un niveau de gris moyen non conforme peuvent entraîner la non détection de traces ou au contraire un excès de traces et impacter la valeur finale de la dose. Le focus peut quant à lui impacter la lecture des CR-39 et par conséquent introduit une incertitude supplémentaire.



**Figure B.1** Système Politrack avec le microscope optique, la caméra CCD et la table motorisée (gauche) et un CR-39 de dimensions  $25 \times 25 \times 1,5 \text{ mm}^3$  (droite).



**Figure B.2** Trace observée avec le système Politrack.  $D_t$  et  $d_t$  représentent respectivement les axes majeur et mineur de la trace.

## **C RESULTATS DE L'ETUDE PARAMETRIQUE POUR LE FANTOME UFH01F**

Cette annexe présente l'ensemble des doses absorbées normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme voxelisé de un an, UFH01F. Les incertitudes associées sont également indiquées.

Pour les six paramètres d'irradiation étudiés : l'énergie de traitement en entrée de ligne, la largeur de modulation, l'ouverture du collimateur, l'épaisseur du compensateur, l'épaisseur du collimateur et la taille de l'air gap, les résultats obtenus avec les trois incidences de traitement AS, LD et SD sont précisés.

**Tableau C.1** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	162 MeV		178 MeV		192 MeV		220 MeV		162 MeV		178 MeV		192 MeV		220 MeV	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	182	2	231	2	329	1	418	2	263	2	323	2	456	2	561	1
Sinus	186	3	247	3	337	2	412	2	263	2	348	2	473	1	595	1
Glandes salivaires	150	1	193	1	247	1	309	1	249	1	337	1	472	1	599	1
Langue	142	2	191	2	242	2	302	2	231	2	309	2	436	1	559	2
Larynx	134	4	178	4	218	3	287	3	206	2	281	2	415	2	544	2
Thyroïde	116	5	148	5	179	3	210	4	219	3	305	3	446	2	597	2
Thymus	95	2	121	3	148	2	189	3	200	2	288	2	406	1	540	1
Seins	107	7	148	7	211	5	271	6	229	5	352	4	520	3	711	3
Trachée	97	6	134	6	188	5	229	5	223	2	308	2	435	2	593	2
Bronches	76	4	117	4	139	3	157	4	187	3	266	3	382	2	512	2
Œsophage	86	5	123	5	156	4	188	4	202	2	279	2	411	1	560	2
Poumons	71	1	97	1	129	1	171	1	180	1	258	1	387	0	519	0
Cœur	69	1	93	1	112	1	148	1	164	1	238	1	361	1	486	1
Foie	54	1	75	1	95	1	131	1	162	1	238	1	371	0	508	0
Estomac	53	2	72	2	92	1	124	2	104	1	156	1	245	1	342	1
Rate	52	3	74	2	105	2	140	2	89	2	132	2	210	1	290	1
Vésicule biliaire	51	3	69	4	79	3	112	3	135	2	210	2	316	1	440	1
Pancréas	45	3	61	2	81	2	112	3	83	2	127	2	201	1	279	2
Glandes surrénales	53	5	74	4	104	3	133	4	140	2	214	2	337	2	451	2
Reins	43	2	62	2	82	1	109	2	112	1	170	1	259	1	370	1
Colon	38	2	54	2	70	1	94	1	103	1	156	1	239	1	340	1
Intestin grêle	37	2	51	2	63	1	88	2	95	1	145	1	215	1	308	1
Ovaires	30	8	45	7	53	7	58	8	88	6	129	6	189	4	266	4
Utérus	28	8	41	8	53	6	71	6	90	6	137	5	186	4	245	4
Vessie	30	4	39	4	49	3	65	3	83	2	125	2	172	2	255	2

**Tableau C.2** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	162 MeV		178 MeV		192 MeV		220 MeV	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	191	2	246	2	352	1	463	2
Sinus	197	2	246	2	361	2	471	3
Glandes salivaires	159	1	209	1	296	1	400	2
Langue	143	2	192	2	278	1	378	2
Larynx	137	3	164	3	245	2	325	3
Thyroïde	114	4	157	4	250	3	311	8
Thymus	110	2	155	2	225	2	316	2
Seins	150	6	209	6	323	4	396	5
Trachée	121	5	148	4	240	3	322	3
Bronches	107	4	156	4	231	3	310	3
Œsophage	119	3	161	3	238	2	321	2
Poumons	108	1	151	1	220	0	300	1
Cœur	98	1	139	1	198	1	276	1
Foie	96	1	137	1	199	1	284	1
Estomac	68	2	97	1	143	1	213	1
Rate	57	2	80	2	120	2	170	2
Vésicule biliaire	81	3	123	2	175	2	252	2
Pancréas	57	2	84	2	122	2	185	2
Glandes surrénales	91	3	123	3	187	2	255	3
Reins	69	2	100	1	146	1	210	1
Colon	61	1	89	1	129	1	201	1
Intestin grêle	56	1	83	1	123	1	184	1
Ovaires	48	8	69	7	112	5	150	5
Utérus	45	7	68	6	108	4	149	4
Vessie	42	3	68	3	99	2	148	2

**Tableau C.3** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	1 cm		3 cm		5,6 cm		6,5 cm		1 cm		3 cm		5,6 cm		6,5 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	152	3	205	2	231	2	234	2	212	3	287	2	323	2	328	2
Sinus	168	4	220	3	247	3	249	3	231	2	311	2	348	2	353	2
Glandes salivaires	127	2	171	1	193	1	196	1	223	1	301	1	337	1	343	1
Langue	125	3	168	2	191	2	194	2	201	2	275	2	309	2	314	2
Larynx	116	5	155	4	178	4	181	4	180	3	250	2	281	2	286	2
Thyroïde	95	7	128	5	148	5	149	5	197	4	269	3	305	3	311	3
Thymus	77	4	104	3	121	3	123	3	187	2	255	2	288	2	293	2
Seins	92	11	128	8	148	7	150	7	230	6	314	5	352	4	360	4
Trachée	85	8	117	7	134	6	136	6	203	3	273	3	308	2	314	2
Bronches	76	6	102	5	117	4	119	4	169	4	236	3	266	3	271	3
Œsophage	78	7	107	6	123	5	125	5	182	2	246	2	279	2	284	2
Poumons	61	1	84	1	97	1	98	1	167	1	228	1	258	1	262	1
Cœur	58	2	80	2	93	1	95	1	156	1	211	1	238	1	242	1
Foie	48	2	65	1	75	1	77	1	153	1	210	1	238	1	243	1
Estomac	43	3	62	2	72	2	74	2	100	2	137	1	156	1	158	1
Rate	45	4	64	3	74	2	75	2	86	3	116	2	132	2	135	2
Vésicule biliaire	44	5	60	4	69	4	70	3	135	3	185	2	210	2	214	2
Pancréas	36	4	52	3	61	2	62	2	80	3	111	2	127	2	129	2
Glandes surrénales	46	7	64	5	74	4	76	4	137	4	188	3	214	2	218	2
Reins	39	3	53	2	62	2	63	2	108	2	149	1	170	1	173	1
Colon	34	3	46	2	54	2	55	2	99	2	136	1	156	1	159	1
Intestin grêle	31	3	44	2	51	2	53	2	92	2	127	1	145	1	148	1
Ovaires	26	15	38	11	45	9	47	9	85	9	112	7	129	6	132	6
Utérus	26	12	35	9	41	8	42	8	89	8	122	6	137	5	140	5
Vessie	24	6	34	4	39	4	40	4	77	3	107	3	125	2	128	2



**Tableau C.4** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	1 cm		3 cm		5,6 cm		6,5 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	163	3	219	2	246	2	250	2
Sinus	163	3	220	3	246	2	249	2
Glandes salivaires	139	2	186	1	209	1	213	1
Langue	126	3	170	2	192	2	195	2
Larynx	105	5	144	4	164	3	166	3
Thyroïde	103	6	139	4	157	4	159	4
Thymus	100	3	137	2	155	2	158	2
Seins	134	9	183	7	209	6	214	6
Trachée	96	6	130	5	148	4	150	4
Bronches	100	5	137	4	156	4	159	4
Œsophage	107	4	144	3	161	3	165	3
Poumons	97	1	133	1	151	1	154	1
Cœur	89	2	122	1	139	1	142	1
Foie	87	1	119	1	137	1	139	1
Estomac	61	2	84	2	97	1	99	1
Rate	49	4	69	3	80	2	82	2
Vésicule biliaire	79	4	108	3	123	2	125	2
Pancréas	53	3	73	3	84	2	86	2
Glandes surrénales	78	5	108	4	123	3	126	3
Reins	64	2	88	2	100	1	102	1
Colon	56	2	78	2	89	1	91	1
Intestin grêle	52	2	73	2	83	1	85	1
Ovaires	45	11	61	8	69	7	70	7
Utérus	42	9	59	7	68	6	69	6
Vessie	44	4	60	3	68	3	69	3

**Tableau C.5** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	3 cm		5,5 cm		7 cm		8 cm		3 cm		5,5 cm		7 cm		8 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	205	2	231	2	261	2	291	2	291	2	323	2	347	2	367	2
Sinus	204	3	247	3	278	2	304	2	316	2	348	2	376	2	395	2
Glandes salivaires	156	1	193	1	234	2	257	2	316	1	337	1	344	1	355	1
Langue	153	2	191	2	224	2	245	2	293	2	309	2	317	2	330	2
Larynx	160	4	178	4	134	3	228	3	270	2	281	2	283	2	293	2
Thyroïde	129	5	148	5	281	4	177	4	296	3	305	3	308	3	312	3
Thymus	111	3	121	3	206	2	143	2	288	2	288	2	275	2	274	2
Seins	151	7	148	7	135	7	165	7	357	4	352	4	346	5	339	5
Trachée	116	6	134	6	156	6	166	5	304	2	308	2	293	2	297	2
Bronches	97	5	117	4	155	4	135	4	268	3	266	3	265	3	263	3
Œsophage	107	5	123	5	126	5	144	4	280	2	279	2	279	2	277	2
Poumons	89	1	97	1	106	1	113	1	262	1	258	1	249	1	248	1
Cœur	82	2	93	1	101	1	107	1	242	1	238	1	230	1	229	1
Foie	69	1	75	1	80	1	84	1	244	1	238	1	227	1	225	1
Estomac	66	2	72	2	80	2	85	2	158	1	156	1	150	1	150	1
Rate	70	3	74	2	65	2	80	2	135	2	132	2	131	2	131	2
Vésicule biliaire	62	4	69	4	81	3	81	3	215	2	210	2	199	2	198	2
Pancréas	55	3	61	2	66	2	69	2	129	2	127	2	125	2	126	2
Glandes surrénales	69	5	74	4	78	4	90	4	220	2	214	2	199	3	196	3
Reins	58	2	62	2	76	2	69	2	174	1	170	1	162	1	161	1
Colon	50	2	54	2	57	2	60	2	160	1	156	1	152	1	150	1
Intestin grêle	48	2	51	2	54	2	57	2	149	1	145	1	139	1	137	1
Ovaires	44	9	45	9	45	9	47	8	133	6	129	6	130	6	130	6
Utérus	36	8	41	8	46	8	46	7	141	5	137	5	145	9	146	9
Vessie	36	4	39	4	42	4	43	3	128	2	125	2	123	2	122	2

**Tableau C.6** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	3 cm		5,5 cm		7 cm		8 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	227	2	246	2	272	2	300	2
Sinus	221	2	246	2	277	2	300	2
Glandes salivaires	187	1	209	1	230	1	244	1
Langue	179	2	192	2	215	2	232	2
Larynx	141	3	164	3	183	3	211	3
Thyroïde	149	4	157	4	167	4	175	4
Thymus	147	2	155	2	159	2	162	2
Seins	222	6	209	6	215	6	213	6
Trachée	142	4	148	4	167	4	168	4
Bronches	149	4	156	4	164	4	162	4
OEsophage	156	3	161	3	171	3	176	3
Poumons	149	1	151	1	155	1	157	1
Cœur	137	1	139	1	143	1	145	1
Foie	138	1	137	1	137	1	138	1
Estomac	97	1	97	1	99	1	101	1
Rate	78	2	80	2	82	2	84	2
Vésicule biliaire	123	2	123	2	122	2	120	2
Pancréas	86	2	84	2	86	2	88	2
Glandes surrénales	126	3	123	3	129	3	127	3
Reins	102	1	100	1	101	1	102	1
Colon	90	1	89	1	90	1	91	1
Intestin grêle	85	1	83	1	84	1	84	1
Ovaires	70	8	69	7	69	7	71	7
Utérus	65	6	68	6	68	6	66	6
Vessie	68	3	68	3	67	3	67	3

**Tableau C.7** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	1 cm		2 cm		2,9 cm		4 cm		1 cm		2 cm		2,9 cm		4 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	292	2	257	2	231	2	220	2	392	2	350	2	323	2	303	2
Sinus	291	2	267	3	247	3	215	3	401	2	367	2	348	2	323	2
Glandes salivaires	242	1	214	1	193	1	175	1	380	1	353	1	337	1	312	1
Langue	244	2	219	2	191	2	171	2	349	2	333	2	309	2	290	2
Larynx	219	3	191	4	178	4	168	4	328	2	303	2	281	2	262	2
Thyroïde	169	4	162	4	148	5	130	5	342	2	333	3	305	3	286	3
Thymus	139	2	130	3	121	3	107	3	309	2	291	2	288	2	268	2
Seins	164	7	160	7	148	7	165	7	363	4	368	4	352	4	348	5
Trachée	170	5	157	6	134	6	128	6	333	2	320	2	308	2	287	2
Bronches	139	4	131	4	117	4	117	4	276	3	266	3	266	3	244	3
Œsophage	147	4	133	4	123	5	116	5	303	1	290	2	279	2	264	2
Poumons	109	1	103	1	97	1	94	1	271	0	263	1	258	1	251	1
Cœur	105	1	101	1	93	1	88	2	248	1	241	1	238	1	231	1
Foie	83	1	80	1	75	1	73	1	243	1	239	1	238	1	235	1
Estomac	77	2	76	2	72	2	72	2	157	1	154	1	156	1	152	1
Rate	79	2	78	2	74	2	70	3	137	2	134	2	132	2	129	2
Vésicule biliaire	76	3	72	3	69	4	67	4	218	2	212	2	210	2	206	2
Pancréas	64	2	62	2	61	2	61	3	131	2	130	2	127	2	126	2
Glandes surrénales	83	4	83	4	74	4	73	5	215	2	208	2	214	2	221	2
Reins	69	2	67	2	62	2	59	2	172	1	170	1	170	1	168	1
Colon	57	2	56	2	54	2	53	2	158	1	156	1	156	1	156	1
Intestin grêle	54	2	53	2	51	2	51	2	146	1	143	1	145	1	145	1
Ovaires	44	9	48	8	45	9	49	9	117	6	125	6	129	6	137	6
Utérus	46	7	39	8	41	8	44	8	147	5	143	5	137	5	132	5
Vessie	43	3	41	4	39	4	42	4	127	2	123	2	125	2	126	2

**Tableau C.8** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	1 cm		2 cm		2,9 cm		4 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	292	2	270	2	246	2	230	2
Sinus	311	2	277	2	246	2	219	2
Glandes salivaires	246	1	224	1	209	1	193	1
Langue	231	2	212	2	192	2	176	2
Larynx	192	3	182	3	164	3	150	3
Thyroïde	168	4	167	4	157	4	146	4
Thymus	168	2	164	2	155	2	148	2
Seins	238	5	222	6	209	6	216	6
Trachée	180	4	167	4	148	4	152	4
Bronches	160	4	158	4	156	4	143	4
Œsophage	176	3	166	3	161	3	154	3
Poumons	162	1	156	1	151	1	146	1
Cœur	149	1	143	1	139	1	135	1
Foie	143	1	140	1	137	1	133	1
Estomac	104	1	100	1	97	1	96	2
Rate	88	2	86	2	80	2	78	2
Vésicule biliaire	127	2	126	2	123	2	120	2
Pancréas	88	2	85	2	84	2	83	2
Glandes surrénales	132	3	131	3	123	3	117	3
Reins	107	1	102	1	100	1	98	1
Colon	90	1	91	1	89	1	87	1
Intestin grêle	87	1	85	1	83	1	81	1
Ovaires	63	7	68	7	69	7	70	7
Utérus	70	6	64	6	68	6	66	6
Vessie	66	3	68	3	68	3	66	3

**Tableau C.9** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	5 cm		6,5 cm		7,5 cm		8,5 cm		5 cm		6,5 cm		7,5 cm		8,5 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	263	2	231	2	223	2	208	2	361	2	323	2	289	2	285	2
Sinus	265	3	247	3	227	3	212	3	378	2	348	2	305	2	309	2
Glandes salivaires	213	1	193	1	182	1	177	1	366	1	337	1	302	1	297	1
Langue	207	2	191	2	185	2	179	2	336	2	309	2	279	2	270	2
Larynx	190	3	178	4	176	4	165	4	310	2	281	2	257	2	246	2
Thyroïde	163	4	148	5	143	5	132	5	329	3	305	3	318	6	319	6
Thymus	132	2	121	3	115	3	108	3	301	2	288	2	255	2	256	2
Seins	163	7	148	7	156	7	138	7	323	4	352	4	303	5	302	5
Trachée	156	6	134	6	135	6	141	6	327	2	308	2	274	3	273	3
Bronches	126	4	117	4	120	4	111	5	261	3	266	3	239	3	239	3
Œsophage	133	4	123	5	120	5	109	5	294	2	279	2	267	2	265	2
Poumons	105	1	97	1	93	1	88	1	261	0	258	1	239	1	240	1
Cœur	100	1	93	1	91	1	87	2	241	1	238	1	224	1	226	1
Foie	80	1	75	1	72	1	68	1	236	1	238	1	225	1	227	1
Estomac	76	2	72	2	74	2	71	2	152	1	156	1	145	1	146	1
Rate	79	2	74	2	70	3	67	3	132	2	132	2	127	2	127	2
Vésicule biliaire	75	3	69	4	67	4	63	4	205	2	210	2	202	2	203	2
Pancréas	65	2	61	2	61	3	58	3	127	2	127	2	119	2	119	2
Glandes surrénales	83	4	74	4	72	5	68	5	205	2	214	2	203	3	204	3
Reins	68	2	62	2	59	2	56	2	167	1	170	1	162	1	163	1
Colon	57	2	54	2	51	2	51	2	154	1	156	1	152	1	153	1
Intestin grêle	54	2	51	2	51	2	49	2	142	1	145	1	140	1	140	1
Ovaires	48	7	45	7	52	8	45	9	118	6	129	6	125	6	125	6
Utérus	48	7	41	8	43	8	39	8	146	9	137	5	150	6	152	6
Vessie	43	3	39	4	39	4	39	4	124	2	125	2	119	2	121	2

**Tableau C.10** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	5 cm		6,5 cm		7,5 cm		8,5 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	275	2	246	2	233	2	221	2
Sinus	283	2	246	2	234	2	223	2
Glandes salivaires	236	1	209	1	193	1	188	1
Langue	217	2	192	2	177	2	173	2
Larynx	182	3	164	3	147	3	150	4
Thyroïde	167	4	157	4	151	4	144	4
Thymus	164	2	155	2	151	2	143	2
Seins	229	5	209	6	214	6	212	6
Trachée	179	4	148	4	156	4	149	4
Bronches	158	4	156	4	147	4	144	4
OEsophage	171	3	161	3	150	3	149	3
Poumons	157	1	151	1	144	1	142	1
Cœur	146	1	139	1	134	1	133	1
Foie	141	1	137	1	132	1	133	1
Estomac	102	2	97	1	95	2	96	2
Rate	85	2	80	2	78	2	76	2
Vésicule biliaire	125	2	123	2	117	2	114	2
Pancréas	86	2	84	2	83	2	83	2
Glandes surrénales	131	3	123	3	120	3	119	3
Reins	105	1	100	1	96	1	100	2
Colon	91	1	89	1	86	1	87	1
Intestin grêle	84	1	83	1	80	1	81	1
Ovaires	72	7	69	7	61	8	63	8
Utérus	70	6	68	6	66	6	62	6
Vessie	68	3	68	3	65	3	65	3

**Tableau C.11** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	1 cm		4,3 cm		8 cm		12 cm		1 cm		4,3 cm		8 cm		12 cm	
	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat
Yeux	257	2	231	2	220	2	194	2	357	2	323	2	295	2	257	2
Sinus	248	3	247	3	232	3	206	3	377	2	348	2	316	2	279	2
Glandes salivaires	210	1	193	1	181	1	164	1	365	1	337	1	299	1	261	1
Langue	211	2	191	2	180	2	167	2	339	2	309	2	284	2	248	2
Larynx	182	3	178	4	162	4	150	4	319	2	281	2	259	2	245	2
Thyroïde	157	4	148	5	127	5	124	5	352	2	305	3	272	3	244	3
Thymus	129	2	121	3	112	3	107	3	316	2	288	2	259	2	222	2
Seins	169	7	148	7	140	8	133	8	337	4	352	4	308	5	294	5
Trachée	146	6	134	6	134	6	120	6	330	2	308	2	273	2	243	3
Bronches	126	4	117	4	111	5	101	5	287	3	266	3	238	3	216	4
Œsophage	128	4	123	5	118	5	109	5	307	1	279	2	258	2	227	2
Poumons	101	1	97	1	94	1	86	1	275	0	258	1	240	1	218	1
Cœur	98	1	93	1	90	2	83	2	251	1	238	1	225	1	202	1
Foie	78	1	75	1	72	1	68	1	243	1	238	1	229	1	215	1
Estomac	74	2	72	2	73	2	66	2	157	1	156	1	150	1	141	1
Rate	78	2	74	2	73	3	66	3	133	2	132	2	129	2	118	2
Vésicule biliaire	73	3	69	4	69	4	62	4	208	2	210	2	199	2	187	2
Pancréas	68	5	61	2	63	3	56	3	132	2	127	2	121	2	115	2
Glandes surrénales	90	10	74	4	70	5	63	5	222	2	214	2	202	3	199	3
Reins	65	2	62	2	60	2	57	2	172	1	170	1	166	1	155	1
Colon	54	2	54	2	53	2	49	2	156	1	156	1	154	1	147	1
Intestin grêle	52	2	51	2	51	2	48	2	145	1	145	1	143	1	136	1
Ovaires	40	9	45	7	46	9	38	10	144	6	129	6	129	6	134	6
Utérus	44	8	41	8	42	8	47	8	136	9	137	5	122	6	119	6
Vessie	40	4	39	4	39	4	38	4	122	2	125	2	129	2	122	2



**Tableau C.12** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH01F en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	1 cm		4,3 cm		8 cm		12 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	271	2	246	2	238	2	206	2
Sinus	285	2	246	2	230	2	214	3
Glandes salivaires	235	1	209	1	196	1	180	1
Langue	219	2	192	2	185	2	165	2
Larynx	181	3	164	3	168	3	145	4
Thyroïde	171	4	157	4	145	4	132	4
Thymus	165	2	155	2	146	2	137	2
Seins	228	6	209	6	215	6	181	6
Trachée	161	4	148	4	152	4	139	5
Bronches	156	4	156	4	143	4	132	4
Œsophage	164	3	161	3	157	3	146	3
Poumons	157	1	151	1	144	1	135	1
Cœur	146	1	139	1	133	1	129	1
Foie	142	1	137	1	133	1	125	1
Estomac	101	1	97	1	94	2	92	2
Rate	82	2	80	2	78	2	78	3
Vésicule biliaire	126	2	123	2	119	2	112	3
Pancréas	87	2	84	2	85	2	83	2
Glandes surrénales	136	3	123	3	126	3	120	3
Reins	104	1	100	1	101	2	97	2
Colon	91	1	89	1	86	1	85	1
Intestin grêle	87	1	83	1	82	1	79	1
Ovaires	62	8	69	7	72	8	64	8
Utérus	67	6	68	6	62	6	62	7
Vessie	66	3	68	3	64	3	62	3

## **D RESULTATS DE L'ETUDE PARAMETRIQUE POUR LE FANTOME UFHADM**

Cette annexe présente l'ensemble des doses absorbées normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme voxélisé adulte, UFHADM. Les incertitudes associées sont également indiquées.

Pour les six paramètres d'irradiation étudiés : l'énergie de traitement en entrée de ligne, la largeur de modulation, l'ouverture du collimateur, l'épaisseur du compensateur, l'épaisseur du collimateur et la taille de l'air gap, les résultats obtenus avec les trois incidences de traitement AS, LD et SD sont précisés.

**Tableau D.1** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	162 MeV		178 MeV		192 MeV		220 MeV		162 MeV		178 MeV		192 MeV		220 MeV	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	172	2	227	2	313	1	406	1	238	1	279	1	422	1	517	1
Sinus	159	2	212	2	285	1	380	2	234	1	296	1	445	1	563	1
Glandes salivaires	108	1	142	1	194	1	258	1	225	1	300	1	439	0	573	1
Langue	100	1	140	2	173	1	223	1	184	1	267	1	406	1	536	1
Larynx	65	3	89	3	104	2	137	2	173	1	237	1	385	1	522	1
Thyroïde	64	3	90	3	104	2	147	3	186	1	258	1	412	1	545	1
Thymus	47	3	68	3	78	2	105	2	97	2	132	2	236	1	332	1
Seins	64	2	90	2	133	2	183	2	125	2	178	1	278	1	393	1
Trachée	51	4	70	4	85	3	117	3	113	2	162	2	281	1	383	1
Bronches	37	3	56	3	71	2	101	3	85	2	126	2	213	1	307	1
Œsophage	35	3	52	3	65	3	92	3	88	1	125	1	201	1	287	1
Poumons	42	1	61	1	85	0	122	0	88	0	126	0	201	0	290	0
Cœur	31	1	45	1	57	1	83	1	65	1	95	1	144	1	216	1
Foie	25	1	37	1	50	1	74	1	75	1	109	0	142	0	212	0
Estomac	22	2	33	2	44	1	66	1	44	1	66	1	86	1	133	1
Rate	25	2	37	2	54	1	81	2	39	2	59	2	80	1	122	1
Vésicule biliaire	20	3	31	3	38	2	57	2	63	2	95	2	107	1	164	1
Pancréas	18	2	26	2	34	2	52	2	40	2	62	2	71	1	109	1
Glandes surrénales	23	4	31	4	42	3	64	3	50	3	73	3	91	2	147	3
Reins	17	2	26	2	36	1	54	2	48	1	72	1	79	1	119	1
Colon	16	1	25	1	34	1	51	1	59	1	86	1	96	1	149	1
Intestin grêle	14	1	21	1	27	1	40	1	46	1	67	1	72	1	112	1
Vessie	10	3	14	3	18	2	25	2	30	2	46	2	54	1	68	1
Prostate	11	8	14	7	16	6	22	6	29	3	43	3	48	3	56	3
Testicules	10	8	13	6	15	7	23	5	29	3	40	3	47	3	56	3

**Tableau D.2** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	162 MeV		178 MeV		192 MeV		220 MeV	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	188	1	236	1	336	1	437	1
Sinus	181	1	233	2	322	1	428	1
Glandes salivaires	139	1	187	1	256	1	344	1
Langue	106	1	148	1	213	1	294	1
Larynx	84	2	121	2	170	1	248	1
Thyroïde	95	2	138	2	195	1	283	1
Thymus	75	2	107	2	159	2	231	2
Seins	86	2	122	2	174	1	255	2
Trachée	85	3	123	2	172	2	248	2
Bronches	73	2	100	2	147	1	206	2
Œsophage	63	2	90	2	133	1	203	2
Poumons	63	0	91	0	132	0	192	0
Cœur	47	1	70	1	101	1	152	1
Foie	40	1	60	1	85	0	131	0
Estomac	28	1	43	1	63	1	98	1
Rate	27	2	42	2	62	2	95	2
Vésicule biliaire	31	2	47	2	67	1	106	2
Pancréas	24	2	37	2	53	1	86	1
Glandes surrénales	30	4	49	3	65	2	107	3
Reins	25	2	39	2	53	1	81	1
Colon	28	1	42	1	54	1	85	1
Intestin grêle	22	1	33	1	45	1	70	1
Vessie	16	2	23	2	29	2	45	2
Prostate	14	5	21	6	26	6	40	5
Testicules	12	6	19	4	22	5	36	4

**Tableau D.3** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	1 cm		3 cm		5,6 cm		6,5 cm		1 cm		3 cm		5,6 cm		6,5 cm	
	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat
Yeux	158	2	204	2	227	2	231	2	190	2	249	2	279	1	283	1
Sinus	144	3	189	2	212	2	217	2	202	2	264	1	296	1	300	1
Glandes salivaires	96	2	127	1	142	1	146	1	203	1	266	1	300	1	305	1
Langue	93	2	123	2	140	2	144	2	178	1	235	1	267	1	271	1
Larynx	57	4	77	3	89	3	91	3	158	2	209	1	237	1	240	1
Thyroïde	59	4	79	3	90	3	92	2	173	2	228	2	258	1	261	1
Thymus	43	4	59	3	68	3	70	3	87	3	115	2	132	2	134	2
Seins	58	3	78	3	90	2	92	2	113	2	154	2	178	1	182	1
Trachée	46	6	61	5	70	4	72	4	108	3	142	2	162	2	165	2
Bronches	36	4	48	3	56	3	57	3	82	3	109	2	126	2	128	2
Œsophage	34	5	45	4	52	3	53	3	81	2	108	1	125	1	127	1
Poumons	40	1	53	1	61	1	63	1	82	1	109	0	126	0	128	0
Cœur	29	2	39	1	45	1	47	1	61	1	82	1	95	1	97	1
Foie	24	1	32	1	37	1	38	1	68	1	93	1	109	0	111	0
Estomac	21	2	29	2	33	2	34	2	41	2	56	1	66	1	67	1
Rate	24	3	32	2	37	2	38	2	38	3	51	2	59	2	61	2
Vésicule biliaire	20	4	26	3	31	3	31	3	58	2	80	2	95	2	97	1
Pancréas	16	3	23	3	26	2	27	2	38	3	52	2	62	2	64	2
Glandes surrénales	19	7	26	5	31	4	31	4	46	4	62	3	73	3	75	3
Reins	16	3	22	2	26	2	26	2	43	2	60	1	72	1	74	1
Colon	16	2	22	2	25	1	26	1	51	1	71	1	86	1	88	1
Intestin grêle	13	2	18	1	21	1	21	1	40	1	56	1	67	1	69	1
Vessie	9	4	12	3	14	3	15	3	26	3	37	2	46	2	47	2
Prostate	8	9	12	8	14	7	15	6	24	6	34	4	43	3	44	3
Testicules	7	8	10	8	13	6	13	7	22	5	32	4	40	3	42	3

**Tableau D.4** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	1 cm		3 cm		5,6 cm		6,5 cm	
	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat
Yeux	162	2	212	2	236	1	241	1
Sinus	159	3	208	2	233	2	238	2
Glandes salivaires	127	1	166	1	187	1	191	1
Langue	102	2	133	1	148	1	152	1
Larynx	80	3	106	2	121	2	124	2
Thyroïde	91	3	122	2	138	2	142	2
Thymus	69	3	94	3	107	2	110	2
Seins	78	3	105	2	122	2	125	2
Trachée	79	4	107	3	123	2	126	2
Bronches	64	3	87	2	100	2	103	2
Œsophage	58	3	79	2	90	2	92	2
Poumons	60	1	80	0	91	0	94	0
Cœur	46	1	61	1	70	1	72	1
Foie	39	1	52	1	60	1	62	1
Estomac	28	2	38	1	43	1	44	1
Rate	27	3	37	2	42	2	43	2
Vésicule biliaire	31	3	42	2	47	2	49	2
Pancréas	24	3	33	2	37	2	38	2
Glandes surrénales	33	5	43	4	49	3	50	3
Reins	25	2	34	2	39	2	40	2
Colon	26	2	36	1	42	1	43	1
Intestin grêle	21	1	29	1	33	1	34	1
Vessie	14	3	20	3	23	2	24	2
Prostate	13	8	18	7	21	6	21	6
Testicules	11	7	16	5	19	4	20	4

**Tableau D.5** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	3 cm		5,5 cm		7 cm		8 cm		3 cm		5,5 cm		7 cm		8 cm	
	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat
Yeux	199	2	227	2	250	1	273	1	272	2	279	1	331	1	363	1
Sinus	183	2	212	2	240	2	260	2	288	1	296	1	342	1	364	1
Glandes salivaires	124	1	142	1	163	1	178	1	297	1	300	1	316	1	325	1
Langue	120	2	140	2	155	1	169	1	271	1	267	1	283	1	289	1
Larynx	78	3	89	3	94	2	99	2	254	1	237	1	248	1	247	1
Thyroïde	74	3	90	3	93	2	99	2	268	1	258	1	261	1	259	1
Thymus	61	3	68	3	73	3	76	3	144	2	132	2	139	2	139	2
Seins	92	2	90	2	91	2	93	2	189	1	178	1	183	1	181	2
Trachée	62	5	70	4	77	4	80	4	174	2	162	2	170	2	169	2
Bronches	50	3	56	3	59	2	63	2	131	2	126	2	126	2	126	2
Œsophage	45	3	52	3	55	3	58	3	136	1	125	1	132	1	130	1
Poumons	60	1	61	1	63	1	65	1	134	0	126	0	130	0	128	0
Cœur	43	1	45	1	48	1	50	1	100	1	95	1	97	1	96	1
Foie	37	1	37	1	38	1	39	1	114	0	109	0	110	0	110	0
Estomac	33	1	33	2	34	1	35	1	68	1	66	1	66	1	65	1
Rate	36	2	37	2	37	2	38	2	62	2	59	2	60	2	60	2
Vésicule biliaire	29	3	31	3	31	3	32	3	94	2	95	2	91	2	91	2
Pancréas	26	2	26	2	27	2	28	2	63	2	62	2	61	2	61	2
Glandes surrénales	31	4	31	4	33	4	34	4	79	3	73	3	76	3	75	3
Reins	26	2	26	2	26	2	27	2	75	1	72	1	72	1	72	1
Colon	25	1	25	1	25	1	26	1	90	1	86	1	88	1	87	1
Intestin grêle	21	1	21	1	22	1	22	1	72	1	67	1	70	1	69	1
Vessie	13	3	14	3	14	3	15	3	48	2	46	2	47	2	47	2
Prostate	10	8	14	7	12	8	13	8	44	3	43	3	45	3	45	3
Testicules	11	5	13	6	12	5	13	5	41	3	40	3	44	3	44	3

**Tableau D.6** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	3 cm		5,5 cm		7 cm		8 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	213	2	236	1	264	1	286	1
Sinus	209	2	233	2	254	2	275	2
Glandes salivaires	172	1	187	1	202	1	213	1
Langue	139	1	148	1	160	1	169	1
Larynx	115	2	121	2	121	2	122	2
Thyroïde	137	2	138	2	142	2	144	2
Thymus	107	2	107	2	109	2	108	2
Seins	124	2	122	2	121	2	120	2
Trachée	124	2	123	2	125	2	128	2
Bronches	101	2	100	2	101	2	103	2
Œsophage	91	2	90	2	92	2	93	2
Poumons	92	0	91	0	92	0	92	0
Cœur	71	1	70	1	71	1	71	1
Foie	61	1	60	1	60	1	60	1
Estomac	44	1	43	1	43	1	43	1
Rate	43	2	42	2	43	2	43	2
Vésicule biliaire	49	2	47	2	47	2	47	2
Pancréas	38	2	37	2	37	2	38	2
Glandes surrénales	49	3	49	3	49	3	50	3
Reins	40	2	39	2	39	2	39	2
Colon	43	1	42	1	42	1	42	1
Intestin grêle	34	1	33	1	33	1	33	1
Vessie	24	2	23	2	23	2	23	2
Prostate	21	6	21	6	21	6	20	6
Testicules	20	4	19	4	19	4	19	4



**Tableau D.7** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	1 cm		2 cm		2,9 cm		4 cm		1 cm		2 cm		2,9 cm		4 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	272	1	246	1	227	2	205	2	338	1	305	1	279	1	264	2
Sinus	262	2	231	2	212	2	199	2	334	1	309	1	296	1	276	1
Glandes salivaires	174	1	158	1	142	1	137	1	330	1	315	1	300	1	288	1
Langue	165	1	149	1	140	2	129	2	292	1	279	1	267	1	260	1
Larynx	98	3	91	3	89	3	81	3	251	1	241	1	237	1	235	1
Thyroïde	96	2	89	2	90	3	82	3	269	1	256	1	258	1	253	1
Thymus	74	3	67	3	68	3	65	3	142	2	138	2	132	2	129	2
Seins	99	2	97	2	90	2	94	2	186	1	183	1	178	1	179	1
Trachée	85	4	82	4	70	4	72	4	174	2	170	2	162	2	160	2
Bronches	60	3	57	3	56	3	55	3	130	2	132	2	126	2	124	2
Œsophage	56	3	54	4	52	3	51	4	128	1	130	1	125	1	126	1
Poumons	67	1	64	1	61	1	62	1	130	0	128	0	126	0	125	0
Cœur	49	1	46	1	45	1	44	1	97	1	95	1	95	1	95	1
Foie	41	1	40	1	37	1	38	1	110	0	110	0	109	0	110	0
Estomac	34	1	33	1	33	2	32	2	67	1	66	1	66	1	66	1
Rate	41	2	38	2	37	2	37	2	62	2	61	2	59	2	60	2
Vésicule biliaire	34	3	33	3	31	3	31	3	94	2	93	1	95	2	93	2
Pancréas	28	2	27	2	26	2	26	2	63	2	60	2	62	2	61	2
Glandes surrénales	31	4	31	4	31	4	31	4	75	3	75	3	73	3	75	3
Reins	28	2	26	2	26	2	25	2	73	1	72	1	72	1	73	1
Colon	26	1	25	1	25	1	25	1	86	1	86	1	86	1	87	1
Intestin grêle	23	1	22	1	21	1	22	1	68	1	68	1	67	1	69	1
Vessie	15	3	16	3	14	3	15	3	47	2	46	2	46	2	47	2
Prostate	10	7	11	8	14	7	10	8	44	3	43	3	43	3	45	3
Testicules	14	5	14	5	13	6	13	5	43	3	41	3	40	3	41	3

**Tableau D.8** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	1 cm		2 cm		2,9 cm		4 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	286	1	261	1	236	1	219	2
Sinus	275	1	246	1	233	2	213	2
Glandes salivaires	212	1	196	1	187	1	174	1
Langue	170	1	160	1	148	1	139	1
Larynx	135	2	122	2	121	2	119	2
Thyroïde	148	2	148	2	138	2	133	2
Thymus	115	2	106	2	107	2	104	2
Seins	124	2	125	2	122	2	120	2
Trachée	136	3	123	3	123	2	120	2
Bronches	106	2	100	2	100	2	98	2
Œsophage	95	2	91	2	90	2	87	2
Poumons	96	0	93	0	91	0	90	0
Cœur	73	1	71	1	70	1	68	1
Foie	61	1	61	1	60	1	60	1
Estomac	45	1	43	1	43	1	43	1
Rate	44	2	44	2	42	2	42	2
Vésicule biliaire	49	2	48	2	47	2	48	2
Pancréas	38	2	36	2	37	2	36	2
Glandes surrénales	49	3	48	3	49	3	46	3
Reins	39	2	39	2	39	2	39	2
Colon	43	1	42	1	42	1	41	1
Intestin grêle	34	1	33	1	33	1	33	1
Vessie	23	2	23	2	23	2	22	2
Prostate	20	6	20	6	21	6	20	6
Testicules	21	4	20	4	19	4	20	4

**Tableau D.9** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	5 cm		6,5 cm		7,5 cm		8,5 cm		5 cm		6,5 cm		7,5 cm		8,5 cm	
	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat
Yeux	244	1	227	2	215	2	198	2	322	1	279	1	266	2	255	2
Sinus	233	2	212	2	207	2	191	2	327	1	296	1	280	1	275	1
Glandes salivaires	158	1	142	1	139	1	131	1	325	1	300	1	293	1	274	1
Langue	153	1	140	2	133	2	126	2	288	1	267	1	264	1	252	1
Larynx	95	3	89	3	84	3	81	3	248	1	237	1	238	1	232	1
Thyroïde	97	2	90	3	89	3	82	3	265	1	258	1	258	1	246	1
Thymus	74	3	68	3	67	3	63	3	140	2	132	2	134	2	135	2
Seins	94	2	90	2	91	2	87	2	184	1	178	1	180	2	178	2
Trachée	73	4	70	4	71	4	68	4	173	2	162	2	164	2	158	2
Bronches	57	2	56	3	54	3	49	3	127	2	126	2	127	2	121	2
Œsophage	53	3	52	3	49	3	48	4	126	1	125	1	125	1	124	1
Poumons	65	1	61	1	61	1	58	1	129	0	126	0	126	0	125	0
Cœur	48	1	45	1	45	1	44	1	95	1	95	1	95	1	95	1
Foie	40	1	37	1	38	1	36	1	109	0	109	0	109	0	110	0
Estomac	35	1	33	2	33	1	32	2	66	1	66	1	66	1	65	1
Rate	38	2	37	2	37	2	37	2	61	2	59	2	61	2	60	2
Vésicule biliaire	32	3	31	3	30	3	26	3	93	2	95	2	94	2	92	2
Pancréas	28	2	26	2	26	2	25	2	62	2	62	2	63	2	63	2
Glandes surrénales	33	4	31	4	31	4	29	4	74	3	73	3	74	3	76	3
Reins	26	2	26	2	25	2	24	2	72	1	72	1	73	1	74	1
Colon	26	1	25	1	25	1	25	1	85	1	86	1	87	1	89	1
Intestin grêle	22	1	21	1	21	1	20	1	67	1	67	1	69	1	70	1
Vessie	14	3	14	3	15	3	13	3	46	2	46	2	46	2	48	2
Prostate	9	8	14	7	11	7	9	8	44	4	43	3	43	4	43	3
Testicules	14	5	13	6	13	5	13	5	42	3	40	3	42	3	43	3

**Tableau D.10** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	5 cm		6,5 cm		7,5 cm		8,5 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	266	1	236	1	221	2	211	2
Sinus	252	1	233	2	217	2	218	2
Glandes salivaires	202	1	187	1	175	1	169	1
Langue	164	1	148	1	139	1	135	1
Larynx	128	2	121	2	116	2	116	2
Thyroïde	147	2	138	2	133	2	130	2
Thymus	110	2	107	2	106	2	103	2
Seins	124	2	122	2	122	2	120	2
Trachée	127	3	123	2	123	3	118	3
Bronches	105	2	100	2	101	2	98	2
Œsophage	94	2	90	2	89	2	88	2
Poumons	94	0	91	0	90	0	89	0
Cœur	72	1	70	1	69	1	68	1
Foie	61	1	60	1	59	1	60	1
Estomac	44	1	43	1	43	1	42	1
Rate	43	2	42	2	42	2	41	2
Vésicule biliaire	48	2	47	2	48	2	46	2
Pancréas	37	2	37	2	36	2	37	2
Glandes surrénales	45	3	49	3	46	3	47	4
Reins	39	2	39	2	38	2	39	2
Colon	42	1	42	1	42	1	42	1
Intestin grêle	33	1	33	1	33	1	33	1
Vessie	22	2	23	2	22	2	22	2
Prostate	21	6	21	6	22	6	20	6
Testicules	20	4	19	4	20	4	21	4

**Tableau D.11** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm et pour les deux incidences de traitement antéro-supérieure (AS) et latérale droite (LD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	AS								LD							
	1 cm		4,3 cm		8 cm		12 cm		1 cm		4,3 cm		8 cm		12 cm	
	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat	$D_{abs}/D$	Err Stat
Yeux	242	1	227	2	201	2	188	2	326	1	279	1	273	2	239	2
Sinus	228	2	212	2	194	2	181	2	324	1	296	1	277	1	252	1
Glandes salivaires	153	1	142	1	134	1	125	1	338	1	300	1	280	1	247	1
Langue	148	1	140	2	130	2	124	2	298	1	267	1	258	1	230	1
Larynx	91	3	89	3	83	3	76	3	255	1	237	1	230	1	211	1
Thyroïde	94	2	90	3	83	3	79	3	271	1	258	1	244	1	221	1
Thymus	71	3	68	3	66	3	62	3	145	2	132	2	135	2	126	2
Seins	90	2	90	2	88	2	89	2	182	1	178	1	182	2	179	2
Trachée	73	4	70	4	68	5	60	4	177	2	162	2	164	2	150	2
Bronches	58	3	56	3	50	3	50	3	132	2	126	2	120	2	111	2
Œsophage	52	3	52	3	44	3	45	4	131	1	125	1	123	1	117	1
Poumons	63	1	61	1	60	1	58	1	131	0	126	0	127	0	119	0
Cœur	46	1	45	1	44	1	44	1	96	1	95	1	96	1	92	1
Foie	39	1	37	1	37	1	37	1	109	0	109	0	112	0	110	1
Estomac	33	1	33	2	33	2	32	2	65	1	66	1	67	1	67	1
Rate	37	2	37	2	37	2	36	2	62	2	59	2	61	2	58	2
Vésicule biliaire	31	3	31	3	29	3	29	3	92	1	95	2	95	2	90	2
Pancréas	27	2	26	2	26	2	26	2	61	2	62	2	66	2	61	2
Glandes surrénales	32	4	31	4	31	4	30	5	71	3	73	3	72	3	74	3
Reins	25	2	26	2	25	2	25	2	70	1	72	1	76	1	75	1
Colon	25	1	25	1	25	1	24	1	84	1	86	1	92	1	93	1
Intestin grêle	21	1	21	1	21	1	21	1	67	1	67	1	72	1	73	1
Vessie	14	3	14	3	13	3	13	3	46	2	46	2	49	2	49	2
Prostate	10	8	14	7	10	8	12	8	42	4	43	3	45	3	48	3
Testicules	12	5	13	6	13	5	14	5	41	3	40	3	44	3	45	3

**Tableau D.12** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFHADM en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	1 cm		4,3 cm		8 cm		12 cm	
	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat
Yeux	263	1	236	1	219	2	203	2
Sinus	254	1	233	2	217	2	201	2
Glandes salivaires	200	1	187	1	175	1	162	1
Langue	161	1	148	1	141	1	132	1
Larynx	128	2	121	2	118	2	111	2
Thyroïde	141	2	138	2	135	2	129	2
Thymus	111	2	107	2	107	2	106	2
Seins	124	2	122	2	120	2	122	2
Trachée	126	2	123	2	121	3	120	3
Bronches	103	2	100	2	104	2	98	2
Œsophage	92	2	90	2	90	2	89	2
Poumons	94	0	91	0	89	0	86	0
Cœur	72	1	70	1	70	1	68	1
Foie	61	1	60	1	60	1	58	1
Estomac	44	1	43	1	43	1	43	1
Rate	44	2	42	2	42	2	41	2
Vésicule biliaire	46	2	47	2	45	2	44	2
Pancréas	37	2	37	2	36	2	36	2
Glandes surrénales	48	3	49	3	47	4	44	4
Reins	39	1	39	2	39	2	38	2
Colon	42	1	42	1	42	1	43	1
Intestin grêle	33	1	33	1	33	1	33	1
Vessie	22	2	23	2	23	2	23	2
Prostate	19	6	21	6	21	6	24	6
Testicules	20	4	19	4	22	4	21	4

## **E RESULTATS DE L'ETUDE PARAMETRIQUE POUR LE FANTOME UFH10F ET L'INCIDENCE SD**

Cette annexe présente l'ensemble des doses absorbées normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{abs}/D$  calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme voxélisé de dix ans, UFH10F. Les incertitudes associées sont également indiquées.

Pour les six paramètres d'irradiation étudiés : l'énergie de traitement en entrée de ligne, la largeur de modulation, l'ouverture du collimateur, l'épaisseur du compensateur, l'épaisseur du collimateur et la taille de l'air gap, les résultats obtenus avec l'incidence de traitement SD sont précisés.

**Tableau E.1** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des énergies de traitement en entrée de ligne de 162, 178, 192 et 220 MeV et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	162 MeV		178 MeV		192 MeV		220 MeV	
	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat
Yeux	178	2	228	2	332	1	432	1
Sinus	193	1	240	1	343	1	446	1
Glandes salivaires	137	1	186	1	264	1	346	1
Langue	117	2	162	2	235	1	316	1
Larynx	95	2	128	2	190	2	266	3
Thyroïde	109	3	149	2	214	2	294	2
Thymus	98	2	141	2	197	1	282	1
Seins	125	2	177	2	264	2	355	2
Trachée	99	3	138	3	205	2	301	2
Bronches	89	3	134	3	196	2	262	2
Œsophage	88	2	124	2	181	1	270	2
Poumons	80	1	114	0	165	0	233	0
Cœur	74	1	107	1	157	1	225	1
Foie	57	1	84	1	123	0	180	0
Estomac	41	1	61	1	92	1	135	1
Rate	42	2	61	2	87	1	126	2
Vésicule biliaire	48	3	72	2	109	2	157	2
Pancréas	38	2	59	2	90	2	127	1
Glandes surrénales	40	4	67	3	96	2	143	2
Reins	35	2	52	1	75	1	112	1
Colon	35	1	52	1	75	1	114	1
Intestin grêle	30	1	47	1	67	1	102	1
Ovaires	24	8	32	7	44	5	69	5
Utérus	20	8	36	7	50	5	66	5
Vessie	21	3	32	2	42	2	64	2



**Tableau E.2** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des largeurs de modulation de 1, 3, 5,6 et 6,5 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	1 cm		3 cm		5,6 cm		6,5 cm	
	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat	$D_{\text{abs}}/$ D	Err Stat
Yeux	154	2	203	2	228	2	231	2
Sinus	164	2	214	1	240	1	244	1
Glandes salivaires	126	2	165	1	186	1	189	1
Langue	110	2	144	2	162	2	165	2
Larynx	83	3	112	3	128	2	131	2
Thyroïde	98	4	131	3	149	2	152	2
Thymus	92	3	123	2	141	2	144	2
Seins	116	3	154	3	177	2	181	2
Trachée	90	4	120	3	138	3	140	3
Bronches	89	5	117	4	134	3	137	3
Œsophage	82	3	109	2	124	2	127	2
Poumons	75	1	100	1	114	0	117	0
Cœur	69	1	93	1	107	1	109	1
Foie	55	1	73	1	84	1	86	1
Estomac	40	2	53	1	61	1	63	1
Rate	39	3	53	2	61	2	62	2
Vésicule biliaire	46	4	63	3	72	2	74	2
Pancréas	39	3	52	2	59	2	60	2
Glandes surrénales	42	5	58	4	67	3	68	3
Reins	34	2	46	2	52	1	54	1
Colon	33	2	45	1	52	1	53	1
Intestin grêle	30	2	41	1	47	1	48	1
Ovaires	20	10	27	8	32	7	33	7
Utérus	22	11	30	8	36	7	37	7
Vessie	20	4	27	3	32	2	33	2

**Tableau E.3** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des ouvertures de collimateur de 3, 5,5, 7 et 8 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	3 cm		5,5 cm		7 cm		8 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	210	2	228	2	255	2	277	1
Sinus	213	1	240	1	271	1	294	1
Glandes salivaires	170	1	186	1	203	1	214	1
Langue	149	2	162	2	177	1	185	1
Larynx	122	2	128	2	131	2	140	2
Thyroïde	141	3	149	2	154	2	161	2
Thymus	139	2	141	2	142	2	147	2
Seins	181	2	177	2	179	2	178	2
Trachée	136	3	138	3	137	3	144	3
Bronches	134	3	134	3	139	3	138	3
Œsophage	123	2	124	2	126	2	127	2
Poumons	114	0	114	0	116	0	117	0
Cœur	108	1	107	1	108	1	108	1
Foie	85	1	84	1	84	1	84	1
Estomac	62	1	61	1	62	1	62	1
Rate	60	2	61	2	61	2	63	2
Vésicule biliaire	73	2	72	2	72	2	72	2
Pancréas	60	2	59	2	59	2	59	2
Glandes surrénales	67	3	67	3	68	3	67	3
Reins	53	2	52	1	53	1	53	1
Colon	53	1	52	1	52	1	52	1
Intestin grêle	48	1	47	1	47	1	47	1
Ovaires	32	7	32	7	31	7	33	7
Utérus	36	7	36	7	36	7	35	7
Vessie	33	2	32	2	32	2	32	2

**Tableau E.4** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des épaisseurs de compensateur de 1, 2, 2,9 et 4 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	1 cm		2 cm		2,9 cm		4 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	274	1	246	2	228	2	214	2
Sinus	295	1	269	1	240	1	225	1
Glandes salivaires	213	1	198	1	186	1	176	1
Langue	191	1	176	1	162	2	153	2
Larynx	144	2	132	2	128	2	119	2
Thyroïde	162	2	149	2	149	2	146	3
Thymus	150	2	145	2	141	2	135	2
Seins	188	2	182	2	177	2	179	2
Trachée	145	3	146	3	138	3	137	3
Bronches	144	3	140	3	134	3	128	3
Œsophage	132	2	130	2	124	2	120	2
Poumons	120	0	117	0	114	0	111	0
Cœur	112	1	110	1	107	1	104	1
Foie	87	1	86	1	84	1	82	1
Estomac	65	1	64	1	61	1	61	1
Rate	62	2	61	2	61	2	58	2
Vésicule biliaire	77	2	73	2	72	2	73	2
Pancréas	61	2	61	2	59	2	60	2
Glandes surrénales	64	3	66	3	67	3	62	3
Reins	54	1	54	2	52	1	51	2
Colon	53	1	54	1	52	1	52	1
Intestin grêle	48	1	47	1	47	1	46	1
Ovaires	30	7	29	7	32	7	34	7
Utérus	36	7	35	7	36	7	32	7
Vessie	32	2	32	2	32	2	31	2

**Tableau E.5** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des épaisseurs de collimateur de 5, 6,5, 7,5 et 8,5 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	5 cm		6,5 cm		7,5 cm		8,5 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	254	2	228	2	216	2	211	2
Sinus	274	1	240	1	232	1	224	1
Glandes salivaires	201	1	186	1	177	1	172	1
Langue	182	1	162	2	160	2	150	2
Larynx	139	2	128	2	122	2	121	2
Thyroïde	151	2	149	2	145	3	140	3
Thymus	149	2	141	2	136	2	132	2
Seins	184	2	177	2	179	2	183	2
Trachée	147	3	138	3	137	3	135	3
Bronches	147	3	134	3	128	3	131	4
Œsophage	131	2	124	2	122	2	122	2
Poumons	118	0	114	0	111	0	110	0
Cœur	110	1	107	1	104	1	104	1
Foie	86	1	84	1	83	1	83	1
Estomac	64	1	61	1	61	1	61	1
Rate	61	2	61	2	59	2	58	2
Vésicule biliaire	73	2	72	2	72	2	72	2
Pancréas	61	2	59	2	60	2	57	2
Glandes surrénales	68	3	67	3	62	3	64	3
Reins	55	2	52	1	51	2	52	2
Colon	53	1	52	1	52	1	53	1
Intestin grêle	47	1	47	1	46	1	47	1
Ovaires	31	7	32	7	33	7	34	7
Utérus	34	7	36	7	33	7	34	7
Vessie	32	2	32	2	31	2	33	2

**Tableau E.6** Doses absorbées dues aux neutrons normalisées par Gy thérapeutique délivré à la tumeur  $D_{\text{abs}}/D$  [ $\mu\text{Gy Gy}^{-1}$ ] et les erreurs statistiques (Err Stat) associées [%] calculées aux vingt-cinq organes sains du fantôme UFH10F en fonction des tailles d'air gap de 1, 4,3, 8 et 12 cm et pour l'incidence de traitement supérieure droite (SD). Les organes sont rangés par distances croissantes au PTV (cerveau) et au collimateur.

Organes	SD							
	1 cm		4,3 cm		8 cm		12 cm	
	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat	$D_{\text{abs}}/D$	Err Stat
Yeux	251	2	228	2	208	2	198	2
Sinus	277	1	240	1	232	1	212	1
Glandes salivaires	203	1	186	1	172	1	161	1
Langue	181	1	162	2	150	2	141	2
Larynx	138	2	128	2	123	2	119	3
Thyroïde	150	2	149	2	144	3	134	3
Thymus	149	2	141	2	134	2	127	2
Seins	189	2	177	2	179	2	172	2
Trachée	144	3	138	3	133	3	130	3
Bronches	135	3	134	3	137	3	130	3
Œsophage	131	2	124	2	123	2	116	2
Poumons	119	0	114	0	109	0	107	1
Cœur	111	1	107	1	104	1	103	1
Foie	86	1	84	1	81	1	80	1
Estomac	64	1	61	1	60	1	60	1
Rate	61	2	61	2	60	2	59	2
Vésicule biliaire	75	2	72	2	68	2	69	3
Pancréas	59	2	59	2	58	2	55	2
Glandes surrénales	68	3	67	3	64	3	60	4
Reins	54	1	52	1	53	2	53	2
Colon	53	1	52	1	53	1	53	1
Intestin grêle	47	1	47	1	46	1	45	1
Ovaires	33	7	32	7	29	7	34	7
Utérus	34	7	36	7	28	7	30	7
Vessie	31	2	32	2	32	2	33	2

## CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES

### ARTICLES

Bonfrate A, Farah J, De Marzi L, Delacroix S, Hérault J, Sayah R, Lee C, Bolch WE, Clairand I. Influence of beam incidence and irradiation parameters on stray neutron doses to healthy organs of pediatric patients treated for an intracranial tumor with passive scattering proton therapy. *Phys Med* 32, 590-9 ; 2016.

Bonfrate A, Farah J, De Marzi L, Delacroix S, Constant E, Hérault J, Clairand I. Benchmarking Monte Carlo simulations against experimental data in clinically relevant passive scattering proton therapy beamline configurations. *Radioprotection* 51, 113-22 ; 2016.

### COMMUNICATIONS ORALES

Bonfrate A, Farah J, De Marzi L, Delacroix S, Fontaine J, Hérault J, Sayah R, Trompier F, Lee C, Bolch WE, Clairand I. Secondary doses to healthy tissues during proton therapy treatments: influence of irradiation parameters. 8th European Conference on Medical Physics - EFOMP, Athens, September 11-13 2014.

### POSTERS

Bonfrate A, Farah J, De Marzi L, Delacroix S, Hérault J, Sayah R, Lee C, Bolch WE, Clairand I. Parametric equation for quick and reliable estimate of stray neutron doses in proton therapy and application for intracranial tumor treatments. AAPM 57<sup>th</sup> annual meeting, Anaheim (CA, USA), July 12-16 2015.

#### DEVELOPPEMENT D'UN MODELE ANALYTIQUE DEDIE AU CALCUL DES DOSES SECONDAIRES NEUTRONIQUES AUX ORGANES SAINS DES PATIENTS EN PROTONTHERAPIE

Les doses secondaires neutroniques ne sont actuellement pas estimées lors de la planification de traitement dans les centres de protonthérapie puisque les logiciels de planification de traitement (TPS) ne le proposent pas tandis que les simulations Monte Carlo (MC) et les mesures sont inadaptées pour un environnement clinique. L'objectif de la thèse est de développer un modèle analytique dédié à l'estimation des doses secondaires neutroniques aux organes sains qui reste pratique et simple d'utilisation en routine clinique.

Dans un premier temps, la géométrie existante de la gantry installée au Centre de protonthérapie d'Orsay (CPO) de l'institut Curie modélisée avec le code de calcul MCNPX a été étendue à trois configurations de traitement supplémentaires (énergie en entrée de ligne de 162, 192 et 220 MeV). Une approche comparative simulation-mesure a ensuite été entreprise afin de vérifier la capacité de ces modélisations à reproduire les distributions de doses (en profondeur et latérales) des protons primaires ainsi que le champ secondaire neutronique. Des écarts inférieurs à 2 mm ont été observés pour les protons primaires. Pour les neutrons secondaires, les écarts sont plus mitigés avec des rapports simulation sur mesure de  $-2$  et de  $-6$ , respectivement pour la spectrométrie et les équivalents de dose dans un fantôme physique. L'analyse des résultats a permis d'identifier l'origine de ces écarts et de mettre en perspective la nécessité de conduire de nouvelles études pour améliorer à la fois les mesures expérimentales et les simulations MC.

Dans un deuxième temps, une approche purement numérique a été considérée pour calculer les doses neutroniques aux organes sains de fantômes voxelisés représentant des patients d'un an, de dix ans et adulte, traités pour un craniopharyngiome. Une variation de chaque paramètre de traitement a été réalisée afin d'étudier leur influence respective sur les doses neutroniques. Ces paramètres ont pu être ordonnés par ordre décroissant d'influence : incidence de traitement, distance organe-collimateur et organe-champ de traitement, taille/âge des patients, énergie de traitement, largeur de modulation, ouverture du collimateur, etc. Des suggestions ont également été avancées pour réduire les doses neutroniques.

Dans un troisième temps, un modèle analytique a été conçu de façon à être utilisable en routine clinique, pour tous les types de tumeur et toutes les installations de protonthérapie. Son entraînement séparé pour trois incidences de traitement a montré des écarts inférieurs à  $-30\%$  et  $-60 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$  entre les données d'apprentissage (doses neutroniques calculées aux organes sains) et les valeurs prédites par le modèle analytique. La validation a consisté à comparer les doses neutroniques estimées par le modèle analytique à celles calculées avec MCNPX pour des conditions différentes des données d'apprentissage. Globalement, un accord acceptable a été observé avec des écarts moyens de  $-30\%$  et  $-100 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ . La flexibilité et la fiabilité du modèle analytique ont ainsi été mises en évidence. L'entraînement du modèle analytique à partir d'équivalents de dose neutroniques mesurés dans un fantôme solide au Centre Antoine Lacassagne a confirmé son universalité, bien qu'il requière néanmoins quelques ajustements supplémentaires pour améliorer sa précision.

**Mots clés :** protonthérapie, simulation Monte Carlo, dose secondaire neutronique, modèle analytique.

#### DEVELOPMENT OF AN ANALYTICAL MODEL TO ESTIMATE STRAY NEUTRON DOSES TO HEALTHY ORGANS OF PATIENTS UNDERGOING PROTON THERAPY TREATMENTS

Stray neutron doses are currently not evaluated during treatment planning within proton therapy centers since treatment planning systems (TPS) do not allow this feature while Monte Carlo (MC) simulations and measurements are unsuitable for routine practice. The PhD aims at developing an analytical model dedicated to the estimation of stray neutron doses to healthy organs which remains easy-to-use in clinical routine.

First, the existing MCNPX model of the gantry installed at the Curie institute - proton therapy center of Orsay (CPO) was extended to three additional treatment configurations (energy at the beam line entrance of 162, 192 and 220 MeV). Then, the comparison of simulations and measurements was carried out to verify the ability of the MC model to reproduce primary proton dose distributions (in depth and lateral) as well as the stray neutron field. Errors within 2 mm were observed for primary protons. For stray neutrons, simulations overestimated measurements by up to a factor of  $-2$  and  $-6$  for spectrometry and dose equivalent in a solid phantom, respectively. The result analysis enabled to identify the source of these errors and to put into perspective new studies in order to improve both experimental measurements and MC simulations.

Secondly, MC simulations were used to calculate neutron doses to healthy organs of a one-year-old, a ten-year-old and an adult voxelized phantoms, treated for a craniopharyngioma. Treatment parameters were individually varied to study their respective influence on neutron doses. Parameters in decreasing order of influence are: beam incidence, organ-to-collimator and organ-to-treatment field distances, patient' size/age, treatment energy, modulation width, collimator aperture, etc. Based on these calculations, recommendations were given to reduce neutron doses.

Thirdly, an analytical model was developed complying with a use in clinical routine, for all tumor localizations and proton therapy facilities. The model was trained to reproduce calculated neutron doses to healthy organs and showed errors within  $-30\%$  and  $-60 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$  between learning data and predicted values; this was separately done for each beam incidence. Next, the analytical model was validated against neutron dose calculations not considered during the training step. Overall, satisfactory errors were observed within  $-30\%$  and  $-100 \mu\text{Gy Gy}^{-1}$ . This highlighted the flexibility and reliability of the analytical model. Finally, the training of the analytical model made using neutron dose equivalent measured in a solid phantom at the center Antoine Lacassagne confirmed its universality while also indicating that additional modifications are required to enhance its accuracy.

**Key words:** proton therapy, Monte Carlo simulation, stray neutron dose, analytical model.

