

rateur auquel est associé un dispositif TEP. Dans cette configuration, l'imageur, de dimensions réduites, est intégré à la ligne d'irradiation, ce qui permet d'éliminer les erreurs possibles dues au déplacement du patient entre la pièce où a lieu l'irradiation et celle où se déroule l'examen par TEP. Cette façon de procéder, utilisée en routine clinique, présente les limitations inhérentes à la technique, interdisant notamment un contrôle en temps réel de la dose déposée.

En effet, les particules qui permettent de contrôler la dose (les positons) sont émises après la désintégration des noyaux produits par fragmentation avec une période (le temps moyen au bout duquel la moitié des noyaux se sont désintégrés) comprise entre quelques dizaines de secondes et plusieurs minutes (ce délai dépend de la structure nucléaire des isotopes produits). De surcroît, ces noyaux de carbone (^{10}C et ^{11}C) ou d'oxygène (^{15}O) émetteurs de positons sont progressivement entraînés par le sang, ce qui réduit leur concentration, donc la précision de la méthode. Aussi devant les difficultés que pose le suivi des émetteurs bêta $^+$, les physiciens recherchent-ils d'autres façons d'améliorer le contrôle du site précis où est déposée l'énergie du faisceau.

émis lors des fragmentations sont plus intéressants. Ainsi, notre équipe a montré que la détection de photons gamma, et plus précisément la détermination de la variation de leur taux de production le long du parcours du faisceau dans la cible, permet de positionner le pic de Bragg avec une assez bonne précision (de l'ordre du millimètre, c'est-à-dire compatible avec les exigences cliniques) : c'est la technique dite des gamma prompts.

Pour mettre en évidence sa faisabilité, nous avons utilisé des cibles en plastique (plexiglas) dont la densité est proche de celle de l'eau, constituant majoritaire des organismes vivants. On mesure l'instant d'arrivée des ions dans le patient à l'aide d'un détecteur spécifique (un hodoscope) et l'instant d'arrivée des particules sur un détecteur à scintillation ; on obtient ce que l'on nomme le temps de vol de chaque particule. Comme les photons sont plus rapides que les neutrons (les plus rapides ont une vitesse qui n'excède pas le tiers de celle de la lumière), on peut séparer les photons des autres particules émises lors de la fragmentation grâce à leur temps de vol. Il est ainsi possible de sélectionner les particules qui ont le bon temps de vol et l'on obtient

la densité de photons issus de la fragmentation. On y observe facilement la position du pic de Bragg donnée par la chute brutale de la quantité de photons prompts.

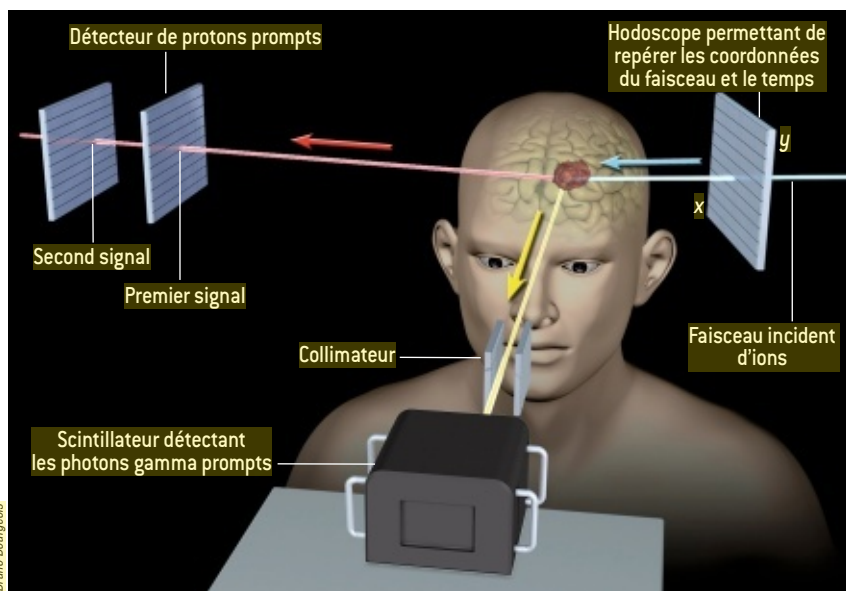
Ces résultats ouvrent la voie au contrôle en temps réel de la position du pic de Bragg, permettant de s'assurer que l'énergie des ions incidents est bien délivrée à l'endroit de la tumeur, connu par les méthodes de cartographie utilisées avant l'irradiation. En fonction de la nature du faisceau incident (protons ou ions carbone), de son intensité, de son énergie, et surtout du nombre et des types de détecteurs utilisés, on espère obtenir en quelques secondes une cartographie de la dose déposée dans le patient. On pourrait ainsi décider d'interrompre un traitement dont les paramètres sortiraient des limites fixées par les médecins, améliorant encore la qualité et la sécurité de ce type de thérapie.

Nous étudions également si, au lieu de localiser le pic de Bragg au moyen de photons gamma prompts, nous pourrions utiliser des protons prompts. Les protons émis lors de la fragmentation peuvent également servir de sonde pour déterminer la position du pic de Bragg (et, à terme, la dose) dans le patient. Les protons émis lors

Des photons qui trahissent le pic de Bragg

Hormis les noyaux émetteurs de positons, d'autres particules sont émises lors de la fragmentation : des photons, neutrons et protons. Ces particules sont émises quasi instantanément, c'est-à-dire au moment où les noyaux cibles se cassent, ou plus précisément moins de 10^{-12} seconde après. Elles sont dites prompts. Plusieurs groupes de physiciens en Europe (notamment au sein du programme ENVISION), dont le nôtre à l'Institut de physique nucléaire de Lyon, travaillent ensemble à mettre au point de nouvelles techniques d'imagerie visant à repérer précisément au moyen de particules promptes la position du pic de Bragg, et éventuellement la dose déposée dans le patient.

Les neutrons, bien que très nombreux, ne permettent pas de contrôler simplement la position et la dose, notamment parce qu'ils sont fortement déviés lors des collisions avec la matière qu'ils traversent, et qu'ils sont difficiles à détecter. En revanche, les photons et les protons prompts



3. POUR AMÉLIORER LA FIABILITÉ de l'hadronthérapie et réduire les risques d'erreurs de positionnement, il faudrait pouvoir vérifier en temps réel si la dose thérapeutique a bien été déposée à l'endroit de la tumeur. Pour ce faire, on pourrait utiliser les particules issues de la fragmentation de la cible par le faisceau incident, des photons gamma prompts ou des protons prompts. Les photons gamma sont détectés par des scintillateurs situés autour du crâne du sujet. Grâce à des collimateurs, on détermine à quel endroit les particules dont ils sont issus ont interagi. La validation avec les protons prompts est plus simple : quand un tel proton est détecté dans deux plans proches, la droite joignant les deux points coupe la ligne du faisceau incident en un point qui doit être situé au niveau de la fragmentation. Si tel n'était pas le cas, on pourrait recalculer les paramètres du faisceau incident pour ajuster l'endroit où l'énergie maximale est délivrée.



Avec l'aimable autorisation de IBA

4. LE MALADE est allongé sur la table centrale d'un dispositif d'hadronthérapie. Le faisceau, orientable, délivre les ions accélérés issus d'un synchrotron ou d'un cyclotron. Les machines actuelles ne sont pas toutes équipées de dispositifs permettant le suivi des particules promptes, et, pour les centres équipés d'une TEP, il faut déplacer le malade pour vérifier que l'irradiation a été correcte.

de la fragmentation ont une vitesse de l'ordre de celle du projectile qui s'est fragmenté. Pour la protonthérapie, où l'énergie du projectile est plus faible, cette technique semble exclue, car très peu de protons prompts émis lors de la fragmentation auraient une énergie suffisante pour sortir du patient.

Les protons prompts : d'autres mouchards

En revanche, les protons prompts sont émis en grand nombre par l'ion carbone lors de sa fragmentation sur sa cible ou de la cible elle-même. Comment peut-on espérer repérer la position du pic de Bragg à l'aide des protons prompts émis ? Rappelons que le nombre de fragmentations et, par conséquent, le nombre de fragments émis dépendent de la distance parcourue dans le milieu ou dans le patient. En d'autres termes, après le pic de Bragg, le projectile ne déclenche plus aucune fragmentation.

On peut montrer que la distribution de protons chute à la fin du pic de Bragg, mais sans présenter de maximum marqué (contrairement à la quantité d'énergie déposée). En localisant les volumes élémentaires (ou voxels) où ont lieu la fragmentation et la production des protons, et en comparant la carte obtenue avec celle qui a été simulée, on espère pouvoir vérifier que la dose a été déposée correctement. Cette approche présente un avantage notable par rapport à celle qui utilise les photons prompts comme mouchards : il est bien plus simple de détecter des particules chargées que des photons.

Le taux de comptage est beaucoup plus élevé et permet de dénombrer les événements de fragmentation dans chaque voxel à condition que ces événements soient assez nombreux pour que la statistique soit suffisante. Nous pensons utiliser les dispositifs développés initialement pour détecter les particules dans les grands accélérateurs, tel le projet de Collisionneur linéaire international, ILC. Soulignons que l'utilisation de tels détecteurs dans des machines de hadronthérapie serait un nouvel exemple d'une application pratique issue d'une recherche fondamentale.

Quel en est le principe ? On repère un proton qui donne des signaux dans deux détecteurs qu'il traverse et qui sont situés autour de la tête du patient, si c'est le cerveau qui est traité. Les deux positions permettent d'obtenir une droite, laquelle coupe la droite définie par le faisceau incident, au point où le proton prompt a été émis. On peut envisager de confirmer la localisation de ce voxel où a eu lieu la fragmentation grâce à une deuxième droite résultant de l'interaction d'un autre proton, issu de la même fragmentation.

Mais la probabilité de détecter deux protons issus d'une même fragmentation étant très faible, une telle confirmation reste difficile à obtenir. Nos simulations confirment que la méthode par coïncidence ne pourra fonctionner qu'avec des détecteurs de grande taille, et, par conséquent, très onéreux. Quoi qu'il en soit, la confirmation par un proton prompt devrait déjà permettre de vérifier le site du dépôt de l'énergie avec une précision intéressante pour une application médicale.

Malgré tous ces avantages et les bons résultats issus des simulations, il existe plusieurs limitations à cette technique. Nous l'avons évoqué, elle ne fonctionne *a priori* qu'avec les centres d'hadronthérapie utilisant des ions carbone. Une autre limitation résulte des mécanismes d'interaction des protons dans la matière. Plus leur parcours dans les tissus biologiques est long, plus ils perdent d'énergie. Ainsi, si les protons prompts qui sont créés doivent ensuite traverser une épaisseur importante de matière, ils perdent beaucoup d'énergie et risquent de ne pas ressortir du patient ou d'en ressortir après avoir changé de direction, ce qui limite la précision de la méthode. Des études complémentaires sont en cours dans plusieurs laboratoires afin d'optimiser cette technique.

Comme nous l'avons évoqué, de très nombreuses recherches sont en cours pour améliorer l'efficacité et la sûreté de cette thérapie innovante qui permet d'épauler la radiothérapie dans certaines pathologies spécifiques. Des médecins, en collaboration avec des physiciens, informaticiens, radiobiologistes, physiciens des accélérateurs cherchent à comprendre, quantifier, imager et modéliser les nombreux processus physiques et biologiques qui sont mis en jeu quand des ions traversent la peau d'un malade et se propagent jusqu'à la tumeur.

L'hadronthérapie a déjà fait ses preuves dans de nombreux pays : même si cela représente une très faible proportion des traitements de radiothérapie (environ 0,5 pour cent), aujourd'hui, plus de 100 000 personnes ont été traitées par hadronthérapie dans le monde (protons et ions carbone confondus). Toutefois, l'accélération des faisceaux d'ions carbone ou de protons qui doivent pénétrer parfois jusqu'à 30 centimètres dans le patient nécessite des équipements complexes dont les coûts sont élevés. C'est la raison pour laquelle leur nombre est limité dans le monde et notamment en France.

Mais plusieurs projets sont à l'étude : l'évolution des centres de protonthérapie existants à Orsay (ICPO) et à Nice (IMPACT), un troisième centre de protonthérapie à Toulouse (PERICLES), et deux centres d'hadronthérapie par carbone, un de traitement et de recherche à Lyon (ETOILE), et un dédié à la recherche à Caen (ARCHADE). Ils devraient permettre à la France de rester parmi les pays pionniers et innovants dans ce domaine. ■