

## Physique

# Des ions

**L'hadronthérapie détruit des tumeurs avec des ions – carbone ou protons. La méthode présente des avantages par rapport à la radiothérapie classique, et de nouvelles améliorations en augmentent encore la fiabilité.**

**L**e cancer – tous types confondus – touche plus de 300 000 personnes chaque année en France. Pour les traiter, il faut détruire les cellules tumorales, mais aussi, autant que faire se peut, épargner les cellules saines. On dispose de trois méthodes essentielles : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie (externe ou interne). La chirurgie consiste à extraire la tumeur, la chimiothérapie à administrer par voie générale des médicaments qui sont toxiques pour les cellules tumorales et la radiothérapie à utiliser un rayonnement ionisant pour assurer la destruction. La radiothérapie est la plus utilisée de ces trois méthodes, puisqu'elle concerne environ 60 pour cent des personnes atteintes d'un cancer, soit quelque 180 000 personnes traitées chaque année en France. Ces dernières reçoivent près de quatre millions de séances de radiothérapie réalisées dans 172 centres, et souvent combinées à une autre méthode, chimiothérapie ou chirurgie. La radiothérapie contribue à la guérison de 40 pour cent des malades, et permet d'éviter l'ablation de l'organe atteint qu'il s'agisse d'un sein, d'un œil, du larynx, du canal anal ou d'un membre, etc.

La radiothérapie est d'autant plus efficace que la dose, c'est-à-dire l'énergie par unité de masse, délivrée à l'endroit de la tumeur est élevée. Toutefois, si le rayonnement utilisé détruit les cellules tumorales, il risque de léser également les tissus et

## Cédric RAY

### L'ESSENTIEL

✓ La radiothérapie est la technique la plus fréquemment employée pour traiter un cancer, mais elle est parfois inutilisable.

✓ Dans l'hadronthérapie, des protons ou des ions carbone remplacent les photons X de la radiothérapie classique.

✓ Les ions délivrent le maximum de la dose au pic de Bragg que l'on fait coïncider avec la position de la tumeur.

✓ En détectant les photons ou les protons secondaires émis lors du traitement, on pourrait améliorer, en temps réel, le ciblage de la tumeur.

© Shutterstock/Andrea Danti

les organes sains qui entourent la tumeur, et de provoquer des cancers secondaires. Ainsi la radiothérapie classique, qui utilise essentiellement des rayons X, atteint ses limites cliniques lorsque la tumeur est trop proche d'un organe dit à risque, c'est-à-dire dont la fonction est essentielle et qui est très sensible aux rayonnements, ou lorsque les tissus cancéreux sont moins sensibles aux rayons X que les tissus sains (après l'action naturelle des mécanismes de réparation cellulaires, les tissus sains se retrouvent plus endommagés que les tissus tumoraux). Les limitations de la radiothérapie par rayons X pourraient-elles être dépassées avec d'autres « projectiles » ? Le physicien américain Robert Wilson proposa dès 1946 de remplacer les rayons X par des faisceaux d'ions rapides. Il pensait améliorer la balistique de la méthode (le ciblage de la zone visée), et atteindre ainsi certaines tumeurs résistant aux rayons X.

Aujourd'hui, plus de 60 ans après cette première expérience, on sait détruire des tumeurs à l'aide d'ions accélérés. Cette technique – l'hadronthérapie – est déjà utilisée en clinique dans plusieurs centres de cancérologie soit avec des ions carbone au Japon et en Allemagne (et bientôt en Italie), soit avec des protons dans un plus grand nombre de pays dont les États-Unis et la France. Après avoir rappelé son principe et l'intérêt d'utiliser des ions plutôt que des photons, nous examinerons les spécificités de l'hadronthérapie.

# relativistes

## pour détruire des tumeurs

De nombreuses recherches sont entreprises de par le monde pour améliorer cette technique complexe. En France, malgré le retard pris en termes d'infrastructures, de nombreuses équipes travaillent sur la méthode, et les recherches vont de la clinique aux travaux de radiobiologie, en passant par les systèmes de planification du traitement et de contrôle de qualité. Nous donnerons un exemple de cette recherche : un nouveau système d'imagerie permettant de s'assurer de la qualité du traitement a été mis au point dans notre groupe.

### Des photons dans les tissus biologiques

Rappelons d'abord comment se comportent les rayons X utilisés en radiothérapie classique quand ils traversent les tissus d'un patient. Ces photons interagissent avec les atomes situés sur leur chemin par trois mécanismes : l'effet photoélectrique, l'effet Compton et la création de paires électron-positon, le positon étant l'antiparticule de l'électron. Dans le premier cas, les photons incidents sont absorbés et transfèrent toute leur énergie aux électrons avec lesquels ils interagissent ; ces derniers sont éjectés de l'atome. Ces expulsions sont suivies de réarrangements intra-atomiques. Par effet Compton, les photons incidents transfèrent une partie seulement de leur énergie à un électron. À plus haute énergie (supérieure à 1,022 mégaelectronvolt), le photon, dans





le champ électromagnétique d'un noyau, peut se transformer en une paire électron-positon : c'est l'effet de création de paires.

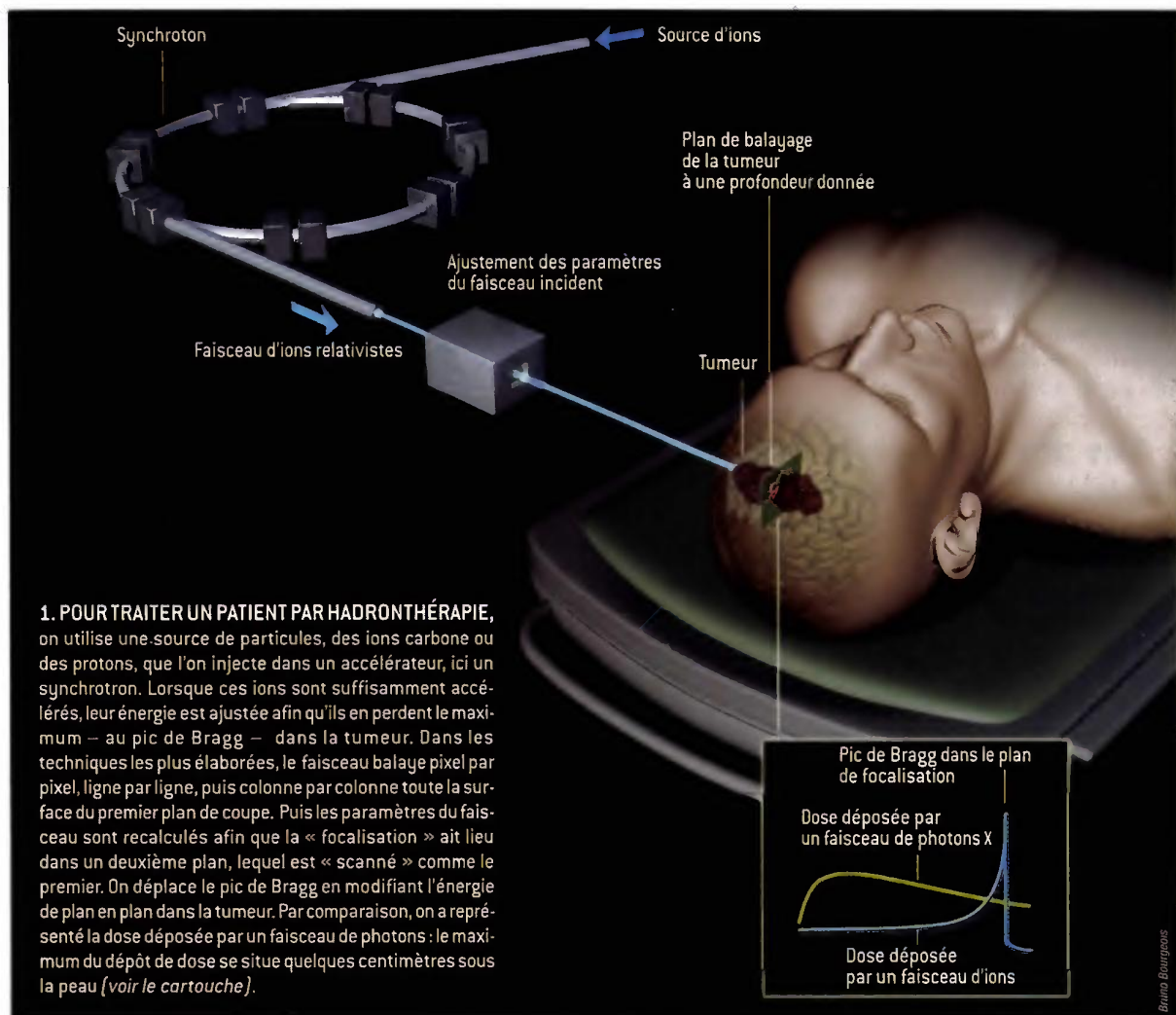
Ainsi, le nombre de photons contenus dans le faisceau diminue à mesure qu'il progresse dans les tissus. L'énergie qu'un faisceau de rayons X dépose quand il pénètre dans un organisme est maximale dans une zone située à quelques centimètres sous la peau. La probabilité qu'un photon interagisse avec la matière est faible, mais quand une telle interaction a lieu, les photons perdent leur énergie, parfois en totalité. Ainsi, le nombre de photons qui atteignent la cible diminue de façon exponentielle, mais ceux qui y parviennent ont conservé leur énergie initiale, c'est-à-dire leur efficacité pour détruire les cellules tumorales cibles. C'est pourquoi de nombreux faisceaux pénétrant dans le patient par des points d'entrée différents sont nécessaires pour que la dose maximale soit dépo-

sée dans la tumeur. Nous l'avons indiqué, en hadronthérapie, les photons sont remplacés par des ions. La substitution présente un avantage balistique : même avec un seul faisceau, la dose est maximale dans la tumeur. Examinons pourquoi.

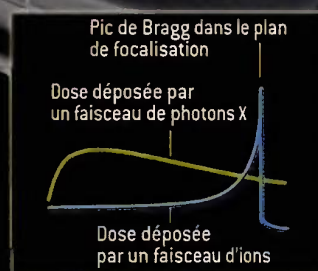
Les ions utilisés sont des protons ou des ions carbone. Les protons sont exploités dans une trentaine de centres de protonthérapie répartis dans le monde, dont deux sont situés en France, un au Centre Antoine Lacassagne, à Nice, et un au Centre de protonthérapie d'Orsay - Institut Curie. Ces ions produits par une source sont injectés dans un accélérateur circulaire, un cyclotron. Quand l'accélérateur est un synchrotron, les ions sont d'abord accélérés dans une section droite. Les dispositifs utilisant des cyclotrons sont plus compacts et plus simples, mais ils ne permettent pas de faire varier l'énergie des ions aussi facilement qu'avec un synchrotron.

Les ions y atteignent des vitesses très élevées, de l'ordre de 70 pour cent de la vitesse de la lumière. Ces ions ont des énergies de plusieurs millions d'électronvolts par unité de masse atomique, ce qui leur permet de parcourir plusieurs dizaines de centimètres dans des tissus biologiques.

En fait, à de telles vitesses, ce sont des ions « déshabillés », c'est-à-dire des noyaux d'hydrogène portant une charge positive ou des noyaux de carbone portant six charges positives qui pénètrent dans l'organisme du patient. Ces ions, chargés positivement, interagissent avec les électrons du milieu, mais ces interactions sont peu intenses (car les ions sont très rapides). C'est pourquoi les ions perdent peu d'énergie. Cette perte se fait en continu sur le parcours des ions. Mais plus ils ralentissent, plus ils interagissent et plus ils perdent d'énergie dans les tissus qu'ils traversent, et... plus ils ralentissent.



**1. POUR TRAITER UN PATIENT PAR HADRONTHÉRAPIE,** on utilise une source de particules, des ions carbone ou des protons, que l'on injecte dans un accélérateur, ici un synchrotron. Lorsque ces ions sont suffisamment accélérés, leur énergie est ajustée afin qu'ils en perdent le maximum – au pic de Bragg – dans la tumeur. Dans les techniques les plus élaborées, le faisceau balaye pixel par pixel, ligne par ligne, puis colonne par colonne toute la surface du premier plan de coupe. Puis les paramètres du faisceau sont recalculés afin que la « focalisation » ait lieu dans un deuxième plan, lequel est « scanné » comme le premier. On déplace le pic de Bragg en modifiant l'énergie de plan en plan dans la tumeur. Par comparaison, on a représenté la dose déposée par un faisceau de photons : le maximum du dépôt de dose se situe quelques centimètres sous la peau (voir le cartouche).





Cela provoque un mécanisme d'emballement, et l'arrêt du faisceau d'ions sur une très petite distance (par rapport à la distance totale parcourue). Il s'ensuit que les ions perdent la quasi-totalité de leur énergie à la fin de leur trajectoire. On sait calculer précisément à quel endroit dans un tissu un faisceau d'ions dépose ce maximum d'énergie : au pic de Bragg.

## Le pic de Bragg

L'énergie cinétique des ions rapides constituant le faisceau peut être ajustée de façon à ce que l'énergie transférée par unité de longueur soit maximale à la profondeur où se trouve la tumeur. Au pic de Bragg, où, rappelons-le, le transfert d'énergie est maximal, les ions créent des concentrations importantes de radicaux libres dans les tissus tumoraux qui sont détruits efficacement, malgré les mécanismes biologiques de réparation (voir l'encadré ci-contre). Ainsi, contrairement aux faisceaux de photons X, les faisceaux d'ions permettent de déposer une quantité maximale d'énergie dans les tissus cancéreux avec un faisceau unique.

De façon pratique, on repère une tumeur par une méthode d'imagerie, par exemple par scanner ou IRM. Des simulations informatiques permettent de planifier les paramètres d'irradiation : c'est le plan de traitement. En particulier, l'énergie des ions est ajustée pour que le pic de Bragg se situe sur la zone tumorale. Dans les techniques les plus élaborées, l'extrémité du faisceau balaye la zone de la tumeur dans le plan du pic de Bragg, puis on modifie l'énergie pour que le pic de Bragg soit déplacé un peu plus dans la profondeur de la tumeur. Le faisceau balaye la tumeur dans ce nouveau plan, etc. Ainsi, tranche par tranche, la tumeur est balayée par le faisceau qui y dépose une énergie maximale, et ce jusqu'à ce que tout le volume ait été couvert (voir la figure 1).

Les simulations de plans de traitement montrent que l'hadronthérapie, par exemple avec des protons, permet de mieux épargner les organes à risque situés en aval de la tumeur que la radiothérapie. Ces simulations montrent également que le volume de tissus sains recevant une faible dose est beaucoup plus faible, pour une même dose délivrée à la tumeur, avec un nombre réduit de directions d'incidence des faisceaux (voir la figure 2).

Nous l'avons expliqué, la densité d'énergie déposée par les protons et les ions car-

bone est la plus grande vers la fin de leur parcours. Par ailleurs, la dispersion latérale du faisceau est faible, ce qui permet au faisceau de conserver sa largeur initiale quand il pénètre dans un tissu biologique et s'y propage. Mais sur leur trajet, les ions incidents ont une probabilité non négligeable de heurter un noyau atomique et de le briser (ou de se briser). Autrement dit, le projectile peut provoquer la fragmentation d'un noyau cible, voire se fragmenter lui-même, sauf quand il s'agit de protons, lesquels sont insécables (du moins aux énergies mises en jeu ici). Dans les deux cas, il en résulte une émission de particules secondaires, des photons, des neutrons, mais aussi des protons et des isotopes radioactifs. Si l'on considère des ions carbone, leur fragmentation produit des particules dont le parcours est supérieur à celui des ions

### L'AUTEUR



Cédric RAY est maître de conférences à l'Université Claude Bernard Lyon 1 et conduit ses recherches à l'Institut de physique nucléaire de Lyon (IN2P3/CNRS) au sein du groupe CAS-PHABIO.

## Les modèles radiobiologiques

Les différentes méthodes de radiothérapie visent à détruire les cellules tumorales, notamment en endommageant leurs molécules d'ADN, ce qui les empêche de se multiplier. La dose délivrée, c'est-à-dire l'énergie déposée par unité de masse, dans une cellule peut léser cet ADN par deux mécanismes différents : une action directe et une indirecte.

Dans le cas de l'action directe, le rayonnement ionise directement la molécule d'ADN, qui peut alors se stabiliser en capturant un électron d'une molécule voisine ou se fragmenter, en partie ou totalement. Dans le cas d'une action indirecte, la majorité des molécules ionisées par les ions incidents sont des molécules d'eau, prédominantes dans les tissus (dans un organisme vivant, 90 pour cent des molécules sont des molécules d'eau). Cette ionisation conduit à la création de radicaux libres très réactifs qui peuvent dégrader diverses molécules, notamment l'ADN.

Les cellules disposent de divers mécanismes de radioprotection (des systèmes antioxydants qui protègent contre les radicaux libres) et de répa-

ration (reconnaissance des dommages portés à l'ADN et réparation). Compte tenu de tous les facteurs impliqués, les effets radiobiologiques des ions sont complexes, et le choix des paramètres utilisés pour l'irradiation (énergie, dose, angle du faisceau) repose sur des modèles radiobiologiques. De nouveaux modèles fondés sur la nano- et la microdosimétrie,

### Les ions carbone sont particulièrement intéressants.

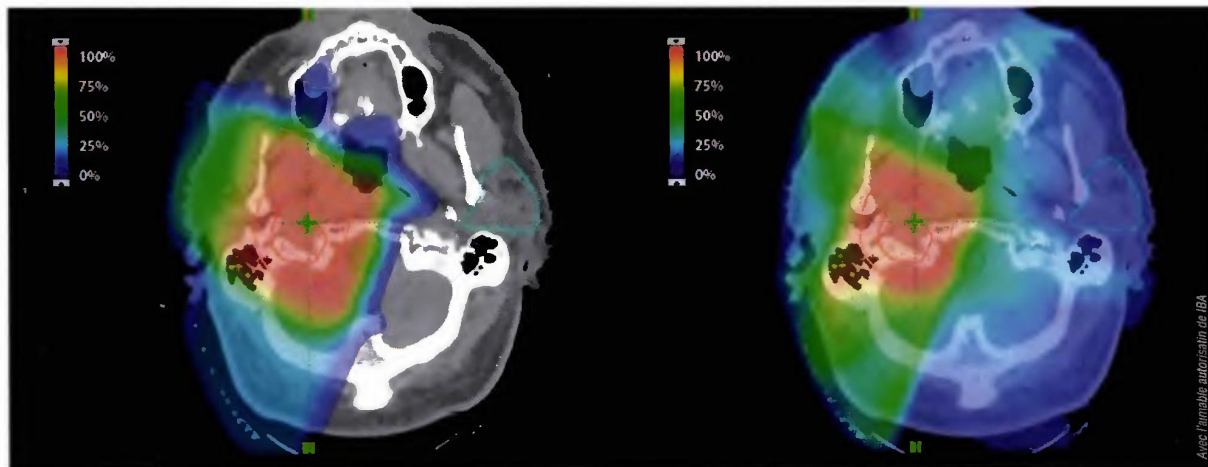
ainsi que sur la physico-chimie, sont en cours d'élaboration en France, notamment au sein de notre groupe. Ils devraient permettre de mieux prévoir l'efficacité biologique des ions, mais également d'intégrer divers paramètres physiologiques importants, par exemple la quantité d'oxygène dans la cellule. Cette dernière influe sur la sensibilité des cellules aux rayonnements et, quand elle diminue (la tumeur est peu vascularisée), le risque que la tumeur devienne résistante aux rayonnements augmente.

Quel est le rôle de la nature de l'ion choisi ? Pour des pro-

jectiles comme ceux que l'on utilise en hadronthérapie, la quantité d'énergie transférée par unité de longueur (ou TEL) et la densité d'ionisation peuvent être élevées. Les dommages deviennent si importants que le système antioxydant et les mécanismes de réparation peuvent être dépassés. Mais on ne peut pas tenir uniquement compte du TEL pour choisir l'ion : en effet, si les ions ayant un TEL élevé (les ions plus lourds) ont un pouvoir de destruction élevé, le nombre moyen d'impacts par cellule est très faible, car le nombre

d'ions utilisés est petit. Il faut donc trouver un compromis entre le nombre d'impacts et les dommages causés. On montre ainsi que les ions dits légers (plus légers que l'oxygène) présentent une très bonne efficacité.

Et quand on s'intéresse aux tumeurs résistantes aux rayons X et que l'on combine ce compromis avec les objectifs thérapeutiques, on constate que les ions carbone sont particulièrement intéressants et présentent, en particulier, un maximum d'efficacité au pic de Bragg (là où le dépôt d'énergie est maximal), que l'on sait faire coïncider avec la tumeur.



**2. L'HADRONTHÉRAPIE** préserve mieux les tissus sains situés en aval d'une tumeur et réduit le volume des tissus sains irradiés, par rapport aux autres méthodes de radiothérapie, même les plus perfectionnées disponibles aujourd'hui. Ainsi, en présence d'une tumeur de la base du crâne (repérée par la croix verte), on a modélisé la dose déposée lors d'une séance

d'hadronthérapie par protons (à gauche) et d'une séance de radiothérapie par arc thérapie (à droite). On constate que si la dose déposée dans la tumeur est quasi identique, le volume des zones saines recevant une faible dose (en violet) est notablement plus réduit avec les ions qu'avec les rayons X, ce qui peut être intéressant pour des tumeurs bien particulières.

## ✓ BIBLIOGRAPHIE

D. Schardt *et al.*, Heavy-ion tumor therapy : Physical and radiobiological benefits, *Rev. Mod. Phys.*, vol. 82, pp. 383-425, 2010.

G. Kraft et S. Kraft, Research needed for improving heavy-ion therapy, *New Journal of Physics*, vol. 11, 025001, 2009.

E. Testa *et al.*, Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt gamma-ray measurements, *Applied Physics Letters*, vol. 93, 093506, 2008.

M. Beuve *et al.*, Radiobiologic parameters and local effect model predictions for head-and-neck squamous cell carcinomas exposed to high linear energy transfer ions, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 71, pp. 635-642, 2008.

H. Tsujii, Clinical results of carbon ion radiotherapy at NIRS, *Journal of radiation research*, vol. A48, pp.1-13, 2007.

U. Amaldi et G. Kraft, Radiotherapy with beams of carbon ions, *Reports on Progress in Physics*, vol. 68, p. 1861, 2005.

<http://www.centre-etoile.org/>

n'ayant pas fragmenté, et les fragments produits contribuent au dépôt d'énergie, même au-delà du pic de Bragg. Toutefois, leur contribution est modérée.

Il en résulte une petite délocalisation de la dose, qui a pour conséquence qu'une partie de l'énergie est délivrée au-delà du pic de Bragg, dans les tissus sains. Cet inconvénient est inhérent à la méthode et est pris en compte dans les calculs du plan de traitement, mais il est possible d'utiliser ces rayonnements secondaires produits lors de la fragmentation pour contrôler la dose administrée au patient lors d'une séance d'hadronthérapie. Comment procède-t-on ?

Si l'on étudie les fragments qui émettent des positons, donc les fragments qui subissent une désintégration radioactive de type bêta<sup>+</sup>, on peut retrouver la distribution de la dose déposée. En effet, quand un positon et un électron interagissent, ils s'annihilent, émettant deux photons de 511 kiloélectronvolts à 180 degrés l'un de l'autre (l'annihilation et la création de paires mentionnée précédemment illustrent le principe d'équivalence entre la masse et l'énergie, des particules matérielles se « transformant » en photons ou inversement).

On utilise des couronnes de détecteurs de photons répartis tout autour de la tête d'un patient (dans le cas d'une tumeur cérébrale). Les détecteurs diamétralement opposés repèrent ces photons de 511 kiloélectronvolts en coïncidence, qui signalent l'annihilation d'un positon issu d'une fragmentation. On sait calculer les coordonnées du point où ces deux photons ont été

émis. Ce faisant, on réalise une tomographie par émission de positons, TEP. Cette technique est utilisée dans d'autres contextes pour suivre l'activité du cerveau ou encore en imagerie médicale. Ici, on ne réalise pas une image de l'activité cérébrale, mais une image permettant de localiser les positons issus de la désintégration des noyaux, lesquels proviennent eux-mêmes de la fragmentation.

Par ailleurs, on sait déterminer par le calcul la probabilité de fragmentation des atomes dans la tumeur, et établir la carte de répartition des positons émis à cet endroit pour la dose (et la répartition de la dose) prescrite par le médecin. Ensuite, on compare la distribution des positons obtenue par TEP et la carte issue de la simulation. Cette comparaison permet de vérifier que la dose déposée est conforme au traitement recherché.

Les centres qui ne disposent pas d'un contrôle de la dose par imagerie TEP se fondent sur des simulations précises. Mais certaines erreurs peuvent se produire, dues par exemple à de petites modifications de l'anatomie locale entre le moment où le scanner à rayons X qui sert à établir la simulation est effectué et celui où le traitement est délivré. Aussi est-il important de contrôler la dose ou, au moins, la position du pic de Bragg afin de s'assurer qu'elle est bien en accord avec la simulation et que l'on ne détruit pas les tissus sains qui se trouvent avant ou après le pic.

À Darmstadt, en Allemagne, des essais cliniques ont été réalisés au GSI, un accélé-



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 ( $^{10}\text{C}$  et  $^{11}\text{C}$ ) ou d'oxygène ( $^{15}\text{O}$ ) 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<sup>+</sup>, les physiciens recherchent-ils d'autres façons d'améliorer le contrôle du site précis où est déposée l'énergie du faisceau.

## 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 promptes. 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

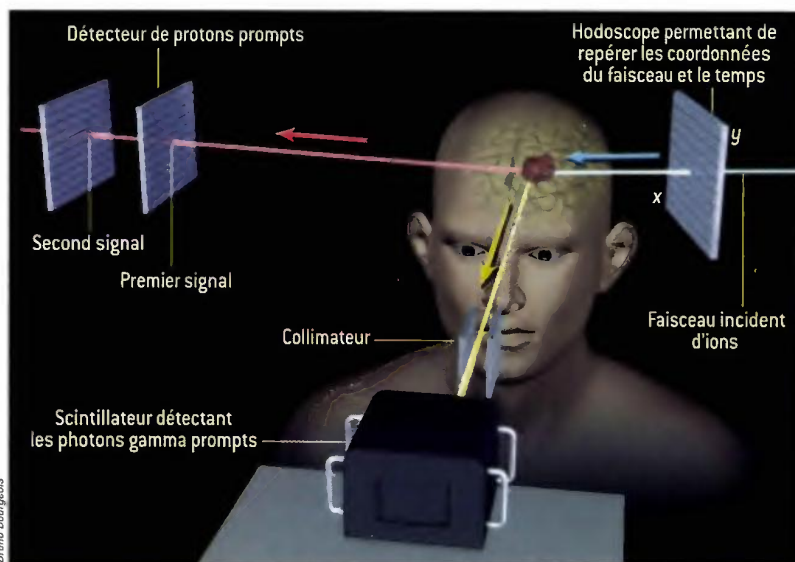
émis lors des fragmentations sont plus intéressants. Ainsi, notre équipe a montré que la détection de photons gamma, et plus précisément la détermination de la variation de leur taux de production le long du parcours du faisceau dans la cible, permet de positionner le pic de Bragg avec une assez bonne 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 majoritairement 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



**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. ■