

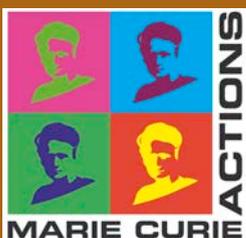
accatampato

www.accatagliato.org

Les atomes qui soignent La physique appliquée à la médecine

*Des particules élémentaires
au bistouri*

*Le calorimètre du LHC
dans le diagnostic médical*



Cette revue est disponible en ligne et sous forme d'application pour iPad et iPhone. Elle est accessible par ordinateur et par téléphone portable et peut être téléchargée au format PDF ou ePUB.



<http://www.accastampato.it>



Questa rivista è disponibile anche in italiano. This magazine is also available in English. Esta publicación también está disponible en español.

Les lecteurs peuvent faire des commentaires ou poser des questions aux auteurs en ligne sur les pages dédiées aux différents articles. Les codes QR, qui accompagnent certains articles, indiquent les URL de publication en ligne et sont créés avec invx.com

Accastampato est réalisé sous le patronage du Département de Physique de l'Université La Sapienza de Rome, du CNR Institut des Systèmes Complexes (ISC), unité de Rome, de l'Institut National de Physique Nucléaire (INFN), du Département de Physique de l'Université Roma Tre, de l'Association Romaine pour les Astroparticules (ARAP), et avec la collaboration de l'EPS Rome Young Minds Section.



Table des matières

num. 11, Septembre 2013

L'ÉDITORIAL

Quand l'union fait la force... 5

L'étonnante alliance de la physique et de la médecine dans la lutte contre le cancer, dans un Accastampato spécial consacré à la Nuit Européenne des Chercheurs 2013, traduit pour la première fois en quatre langues.

IL RICERCATORE ROMANO

De la particule sub-nucléaire au bistouri 6

de *F. Collamati*

Une lutte qui a duré des siècles et qui aujourd'hui voit l'alliance de la physique et de la chirurgie.

L'hadronthérapie européenne 9

de *M. Dosanjh*

Le réseau ENLIGHT favorise la thérapie de hadrons pour le traitement d'un cancer à un niveau pan-européen

En quête de précision 12

de *M. Cirilli*

Un grand projet européen de solutions innovantes pour le contrôle qualité de l'hadronthérapie.

Les calorimètres dans le diagnostic 16

de *N. Di Vara*

Des problèmes similaires dans différents domaines conduisent à des solutions interchangeables.

Tomographie mono-photonique 18

de *F. Roellinghoff*

Regarder à l'intérieur d'un corps avec une lumière spéciale.

Fantômes cliniques 20

de *T. V.M. Lima*

Comment peut-on découvrir une nouvelle technique radiologique sans mettre en danger les patients ?

Monte Carlo et l'hadronthérapie 22

de *P. G. Ortega, C. Mancini*

Simulations virtuelles de radiothérapie.

L'hadronthérapie en Italie 26

de *R. Orecchia, S. Rossi*

La mise en place d'une excellence européenne.

IL RESTO DEL NEUTRINO

Comment mesurez-vous le son ? 28

de *M. Pugliese*

Le décibel comme unité de mesure du volume de son.

L'EXPÉRIENCE

Lévitación magnétique 30

de *P. Malacari*

Aimants suspendus et gramophones

Origins 2013

27 Septembre 2013

Un événement pour la Nuit européenne des chercheurs
au CERN, Globe de la Science et de l'Innovation et Microcosm

Speed-dating scientifique

Webcast en direct

avec les chercheurs protagonistes des découvertes de l'année !
De l'espace au LHC

les deux infinis n'ont jamais été si proches

réservations : www.origins2013.eu



Quand l'union fait la force... Physique et médecine alliées contre le cancer

Les *tumeurs* sont désormais une des principales causes de mort en Europe. Malgré la grande variété de formes qu'une tumeur peut prendre, ce mot renferme un seul concept biologique : une "masse anormale de tissu, qui croît excessivement et de façon non coordonnée par rapport aux tissus normaux, et qui persiste dans cet état après l'arrêt des stimuli qui ont provoqués le processus" (R. A. Willis). Selon la forme que la tumeur prend, l'évolution de la maladie sera différente : il est possible de guérir d'une tumeur, de vivre avec ou d'en mourir. La branche de la médecine qui s'occupe de cette pathologie s'appelle *oncologie* et affronte quotidiennement deux grands problèmes : trouver et reconnaître la tumeur (diagnostic) et la soigner (thérapie).

Dans le premier cas, il est nécessaire de pouvoir *voir* la tumeur à l'intérieur du corps, qu'elle soit en surface ou qu'elle se cache en profondeur. Dans le deuxième cas, la stratégie la plus répandue et la plus efficace est celle de l'*ablation*. En effets, il s'agit de cellules ayant une activité reproductive anormale qui, une fois éliminées, ne peuvent plus provoquer de dommage. Comment procéder ? Sachant que le plus ancien témoignage connu à propos du cancer remonte à au moins trois mille ans (il apparaît dans le *papyrus Edwin Smith*, écrit pendant la XVIème ou la XVIIème dynastie de l'Égypte antique), il n'est pas surprenant que, au cours des années, différentes techniques pour affronter le problème se soient développées. Cependant, l'aspect le plus étonnant de la dernière période de lutte contre les tumeurs est l'apport de la physique des particules qui paraît de plus en plus déterminante pour le développement de nouvelles pratiques diagnostiques et thérapeutiques et des appareils technologiques innovants : demandez à Nicolas Di Vara comment sont utilisés *les calorimètres de LHC dans le diagnostic médical* !

Des mots comme *accélérateur de particules, LHC, boson de Higgs* sont désormais connus du grand public européen et non seulement, notamment grâce l'énorme travail de recherche qui se développe dans cette pépinière d'idées et de technologies qu'est le CERN de Genève. Il existe, par contre, d'autres éléments moins connus comme les faisceaux d'électrons et de protons, les rayonnements à haute énergie, les désintégrations radioactives et l'antimatière qui ont toutefois toutes les chances d'être utilisés comme des armes dans la lutte contre les tumeurs.

Comme Francesco Collamati nous l'explique à travers son voyage *de la particule subnucléaire au bistouri*, l'alliance entre la physique et la médecine a encore un long chemin à parcourir, mais il est particulièrement prometteur. Dans cette optique l'Europe met en place une stratégie de transfert technologique des laboratoires de physique de particules aux cabinets de consultation, grâce une plateforme continentale connue sous le nom d'ENLIGHT : Manjit Dosanjh, coordinateur du projet, nous la décrit. À l'échelon européen, mais aussi intercontinental, plusieurs projets doivent affronter des points de vue différents, mais complémentaires : Manuela Cirilli du CERN, par exemple, nous parle des techniques de monitoring en temps réel, Frauke Roellinghoff de la *tomographie d'émission mono-photonique*, Thiago Lima du développement des *phantoms cliniques* et Garcia Ortega et Carlo Mancini du rôle fondamental des simulations dans les traitements thérapeutiques. Mais où se trouvent toutes ces merveilles ? Un des centres d'excellence européens est situé en Italie, à Pavia : *le centre italien pour l'hadronthérapie oncologique*. Comme nous l'expliquent Roberto Orecchia et Sandro Rossi, ce centre est en pleine formation et il est en train de brûler les étapes en ce qui concerne les tests cliniques et la certification de qualité. Il s'agit donc non seulement d'un centre médical de recherche, mais aussi d'un modèle de collaboration institutionnel et international.

La physique médicale est donc une discipline transverse, qui dépasse n'importe quelle frontière académique ou géographique. Et la revue Accastampato se met à son niveau : à l'occasion de la Nuit Européenne des Chercheurs 2013, ce numéro est publié en quatre langues (italien, anglais, français, espagnol), aussi bien en ligne, sur le site www.accastampato.it et sur la plateforme AppStore pour une lecture sur iPad et iPhone, qu'en version papier, distribué à Rome, Genève, Paris et Barcelone, ...

Bonne lecture, buona lettura, enjoy your reading, feliz lectura !

RÉDACTION

redazione@accatagliato.org

Alessio Cimarelli

jenkin@accatagliato.org

Carlo Mancini

carlo@accatagliato.org

Leonardo Barcaroli

leov@accatagliato.org

Manuela Cirilli

manuela.cirilli@cern.ch

Roberto Garra

roberto@accatagliato.org

Kristian A. Gervasi Vidal

krisgerv@accatagliato.org

Niccolò Loret

niccolo@accatagliato.org

Isabella Malacari

isabella@accatagliato.org

Massimo Margotti

massimo@accatagliato.org

Silvia Mariani

shyka@accatagliato.org

Angela Mecca

lela@accatagliato.org

Martina Pugliese

m.letitbe@gmail.com

COMMISSION SCIENTIFIQUE

Giorgio Parisi

Giovanni Battimelli

Fabio Bellini

Lara Benfatto

Stefano Bianchi

Giulia De Bonis

Riccardo Faccini

Francesco Piacentini

Luciano Pietronero

Antonio Polimeni

Antonello Polosa

Maria Antonietta Ricci

CONTRIBUTEURS

M. Cirilli, F. Collamati, M. Dosanjh,

T. V.M. Lima, P. Malacari, P. G. Or-

tega, C. Mancini, M. Pugliese, F.

Roellinghoff, R. Orecchia, S. Rossi,

N. Di Vara.

AVEC LA COLLABORATION

de la Commission européenne
du CERN

AVEC LE SOUTIEN

du Département de Physique de
l'Université La Sapienza de Rome
du CNR Institut des Systèmes Com-
plexes (ISC), Unité de Rome
de l'INFN

du Département de Physique de
l'Université Roma Tre
de l'Association Romaine pour les
Astroparticules, ARAP

NOUS REMERCIONS ÉGALEMENT

Donald E. Knuth, Leslie Lamport, le
T_EX Users Group (www.tug.org)
et Gianluca Pignalberi

De la particule sub-nucléaire au bistouri

Conquêtes et frontières dans la lutte contre les cancers

Francesco Collamati
(Sapienza, Université de Rome)

L'amélioration significative du taux de survie à 5 ans à compter du diagnostic d'une tumeur qui est passé de 49% en 1975 à 68% en 2009 (données américaines [1]), est le résultat des divers et nombreux progrès que la science a réalisés dans les dernières décennies dans le milieu médical, mais pas seulement.

Les étapes d'une lutte qui dure depuis des siècles

Si d'un côté un rôle fondamental a été joué par la biologie moléculaire, qui en nous donnant une image toujours meilleure des tumeurs et de leur fonctionnement, nous a permis de comprendre les mécanismes de régulation et même, dans certains cas, la cause¹, d'un autre côté des innovations que nous avons tendance à confiner à d'autres milieux ont joué un rôle dans ces améliorations. On peut noter à titre d'exemple que la généralisation des réfrigérateurs a contribué à réduire le nombre de tumeurs de l'estomac [2].

On peut penser aux techniques d'imagerie, lesquelles permettent de *voir à l'intérieur* du patient à partir de *l'extérieur*, par exemple grâce à l'utilisation de rayonnements. De plus, il est évident que les instruments que nous avons aujourd'hui dans la lutte contre le cancer sont infiniment plus avancés que ceux d'il y a à peine quelques décennies. Cependant, il reste encore beaucoup à faire, si on considère que chaque année en Italie 150 mille personnes meurent à cause de tumeurs [3]. Aux nombreux pas en avant faits par les techniques de chirurgie, qui permettent aujourd'hui aussi des diagnostics bien plus précis (comme par exemple la biopsie) capables d'appliquer au patient les traitements les plus efficaces, se sont ajoutés des efforts nouveaux et fondamentaux de prévention, de sensibilisation et d'observation de la population. Heureusement, il nous reste encore beaucoup de voies à explorer ! Biologistes et immunologistes sont aujourd'hui capables de créer des anticorps particuliers ayant la capacité d'attaquer très sélectivement les molécules cibles caractéristiques des tumeurs. La radiothérapie utilisant des particules lourdes (appelée *hadronthérapie*) nous permet d'atteindre les cellules malades placées en profondeur tout en laissant quasiment indemnes les cellules saines environnantes. De plus, il ne faut pas oublier

1. Comme pour le Papillomavirus, responsable de pratiquement toutes les tumeurs du col de l'utérus et pour lequel il existe déjà un vaccin.

qu'une grande et très concrète amélioration pourrait provenir d'un profond changement de notre style de vie... !

Comme l'on peut clairement voir, toutes les sciences humaines ont beaucoup à dire dans cette bataille, mais c'est lorsque celles-ci s'unissent et interagissent que des horizons nouveaux et inespérés s'ouvrent à nous.

L'union entre la physique et la chirurgie

Un important et inattendu support à la chirurgie vient de la physique des particules élémentaires. Cette physique qui construit des accélérateurs immenses, de gigantesques télescopes spatiaux et des observatoires sous les océans et sur des montagnes. Des siècles de découvertes, des années et des années de recherche qui deviennent un petit instrument dans les mains du chirurgien. Malgré les grands progrès en radiothérapie et chimiothérapie, la chirurgie reste aujourd'hui la principale thérapie pour les patients affectés par le cancer, qui se font opérer dans 90% des cas. Il est évident que l'objectif de la chirurgie est l'ablation des cellules malades, et que si l'ablation est complète, l'espoir d'avoir éradiqué totalement la tumeur est important. En effet, les cellules tumorales tendent par nature à se reproduire de façon incontrôlée, et même de petits résidus peuvent aussi générer de nouvelles maladies, les *récidives*, qui sont de plus en plus difficiles à traiter et qui diminuent significativement les espoirs de vie du patient.

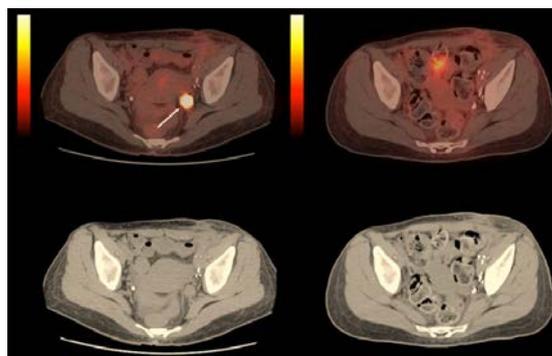


FIGURE 1 – Exemples de techniques d'imagerie. En bas, images de TAC, qui nous donnent des informations sur la densité des tissus, en montrant donc les os avec beaucoup de détails. En haut, une image TEP, dans laquelle nous avons des informations sur l'activité métabolique des tissus, c'est-à-dire combien de sucre ils consomment : il est ainsi possible d'identifier les zones d'activité anormale, souvent les tumeurs, comme signalé par la flèche blanche.



FIGURE 2 – Prototype de la sonde que le chirurgien devrait utiliser lors de l’opération, enroulée dans une couverture stérile, pour vérifier l’ablation est totale.

Grâce aux techniques actuelles d’imagerie (scanner (TDM), résonance magnétique et tomographie TEP, FIGURE 1), aujourd’hui nous sommes généralement en mesure de savoir où la tumeur est placée avant d’opérer le patient avec une grande précision. Le problème arrive quand le chirurgien se retrouve à devoir explorer le champ d’opération à la recherche de ce qu’il avait vu noir sur blanc (pour être plus précis, blanc sur noir!). En général la *masse principale* de la tumeur est bien identifiable même à l’œil nu : elle se compose d’un tissu particulier, caractéristique d’un développement plus rapide et désordonné par rapport au tissu normal. Malheureusement, cette masse n’est pas toujours dotée de bords bien définis et séparés du tissu sain environnant. Très souvent, après l’ablation de la tumeur, le chirurgien doit sonder centimètre par centimètre le bord de la zone d’où il l’a enlevée, en cherchant à repérer des résidus éventuels de cellules malades. A ce jour, l’efficacité de ce *sondage* est strictement liée à l’habileté et à l’expérience du chirurgien, qui, en étant en fin de compte un être humain, une forte probabilité de se tromper (jusqu’au 30%).

C’est le morceau de sucre qui aide...

Mais quelle contribution peut donner la physique nucléaire dans le cadre des salles opératoires et des bistouris ? À Vrai dire, la chimie joue un rôle important voire fondamental (ansi que la biologie). Il existe des molécules particulières qui ont une affinité élevée avec les cellules tumorales. Un exemple très simple est celui du sucre : il est assez compréhensible que plus on travaille plus on se fatigue, et plus on consomme de sucre. Nos cellules fonctionnent de façon similaire : les cellules avec un métabolisme très élevé consomment plus de sucre que cellules avec un métabolisme plus lent. Les cellules tumorales, à la différence des cellules saines, passent leur temps à se reproduire à un rythme forcé, avec une énorme consommation d’énergie : c’est pour cela que les tumeurs utilisent beaucoup plus de sucre que les tissus sains ! Malheureusement, *bombarder* de sucre la tumeur ne pourrait que difficilement aider notre chirurgien, car il manque une étape fondamentale.

Maintenant que nous avons établi que les tumeurs sont beaucoup plus avides de glucose que les tissus sains, pourquoi ne pas donner à la cellule malade une molécule de sucre radio-marquée à la place d’une molécule normale ? Il faudrait *simplement* prendre la molécule de glucose et substituer un des ses atomes avec un atome radioactif, lequel se désintégrera avec l’émission d’une particule, par exemple un électron. De cette manière, lorsqu’on verra apparaître cette particule on saura qu’à cet endroit se situe une molécule de sucre radioactif, et lorsqu’on localisera le grand nombre de ces particules, nous saurons que beaucoup de ce sucre est arrivé à cet endroit, et que donc, très probablement, il s’agit d’une zone malade !

Tout ce jeu de molécules et d’atomes radioactifs, qui ressemble à un procédé presque de science-fiction, est aujourd’hui très répandu au niveau industriel, et il existe beaucoup de centres dans le monde entier qui chaque jour produisent le ^{18}F -FDG (nom *nom de code* de ce *glucose radioactif*) également pour l’exportation (chaque jour, de l’hôpital de Tor Vergata, il y a un avion qui part pour amener un peu de ce glucose vers l’île de Malte !). Le ^{18}F -FDG est aujourd’hui très important dans le milieu de la médecine nucléaire, comme pour la tomographie par émission de positrons TEP [4], et il contribue chaque année à sauver des millions de vies humaines, à tel point qu’il est difficile de les quantifier ! Et c’est à partir de cette technique bien établie et déjà très répandue, qu’il est possible d’imaginer de nouvelles routes à parcourir et à sonder. On peut penser à beaucoup de substances autres que le sucre pour accomplir cette tâche (molécules *traçantes*) et les différents isotopes radioactifs pourraient être utilisés comme *espion* pour révéler la présence de la molécule radio-marquée. L’idée à la base de cette nouvelle technique de chirurgie radio-guidée est (en apparence) assez simple : en injectant une petite dose de ce matériel au patient juste avant l’opération, le chirurgien, avec une petite sonde (de la dimension d’un stylo, FIGURE 2) peut, même pendant l’opération, contrôler la zone de la tumeur pour comprendre si le tissu qu’il voit est malade ou non. Il y a certains cas, comme pour les tumeurs au cerveau, dans



FIGURE 3 – L’actrice Julie Andrews dans un photogramme du film de Mary Poppins (1964).

lesquels une ablation totale de la tumeur peut changer l'espérance de vie du patient, jusqu'à plusieurs années. C'est sur ce projet que nous travaillons, avec une équipe du département de Physique de l'Université Sapienza, ainsi que grâce à plusieurs collaborations médicales (Hôpital Pédiatrique Bambin Gesù de Rome, Institut Neurologique Carlo Besta de Milan). Toutes ces collaborations sont absolument nécessaires en vue de cette intersection fructueuse de connaissances.

Il serait peut-être un peu excessif de conclure en disant que "c'est le morceau de sucre qui aide..."! Il ne faut pas toujours penser de façon erronée que pour améliorer notre vie et notre condition, nous avons besoin de découvrir toujours de nouvelles choses. Il y a une infinité de possibilités qui naissent de la savante et courageuse union de compétences, d'idées et de technologies que nous possédons déjà. Marcel Proust disait : "le véritable voyage de découverte ne consiste pas à chercher de nouveaux paysages, mais à avoir de nouveaux yeux".

Bibliographie

[1] Howlader N., Noone A., Krapcho M. *et al.* *SEER Cancer Statistics Review 1975-2009*. National Cancer Institute (2010)

[2] La Vecchia C., Negri E., D'Avanzo B. e Franceschi S. *Electric refrigerator use and gastric cancer risk*. In *British Journal of Cancer*, vol. 62(1) :136-137 (lug. 1990). URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1971721/pdf/brjcancer00215-0144.pdf>

[3] AAVV. *I numeri del cancro in Italia* URL <http://www.registri-tumori.it>

[4] AAVV. *Positron emission tomography*. In *Wikipedia*. URL http://en.wikipedia.org/wiki/Positron_emission_tomography

Discussion sur Internet : <http://www.accastampato.it/2013/09/particules-subnucleaire-bistouri/>

À propos de l'auteur

Francesco Collamati (francesco.collamati@roma1.infn.it) est diplômé en physique de l'Université de Rome La Sapienza depuis le 2011. Il étudie la physique médicale et l'hadronthérapie depuis sa licence. Il est actuellement doctorant en deuxième année de thèse, toujours dans le département de physique de La Sapienza. Il y travaille dans une équipe de physiciens, étudiant les applications médicales de la physique des particules.



ENLIGHT : hadronthérapie européenne

Le réseau ENLIGHT a été créé pour unir les projets européens d'excellence en hadronthérapie

Manjit Dosanjh
(CERN, Genève)

Le cancer est un des problèmes les plus importants de notre société et chaque année, plus de 3 millions d'européens développent des tumeurs malignes dont seulement environ 50% sont guéris. La radiothérapie par rayons X (RT) traditionnelle représente 40% à 50% des traitements qu'elle soit utilisée seule ou en combinaison avec d'autres méthodes. La RT joue aussi un rôle important dans le contrôle des symptômes et l'allègement de la douleur pour les patients en soins palliatifs. Elle est de loin la méthode possédant meilleur rapport coût et efficacité pour le traitement des cancers avec l'atout de conserver les fonctionnalités des cellules saines. Plus de 10 mille accélérateurs d'électrons linéaires sont utilisés à travers le monde par des oncologues spécialisés en RT pour traiter les patients atteints.

Néanmoins, la thérapie par rayons X conventionnelle se caractérise par des atténuations et des absorptions presque exponentielles. En conséquence, elle délivre une grande quantité d'énergie à la sortie du faisceau mais continue à fournir une énergie importante à une distance allant au-delà de la cible cancéreuse. Le maximum, pour des faisceaux des rayons X d'environ 8 MeV, est atteint à une profondeur de 2 ÷ 3 cm dans le corps humain.

Pour compenser les inconvénients de rayons X et pour mieux délivrer la dose de radiation nécessaire à l'élimination d'une tumeur, les oncologues spécialisés utilisent des techniques à intensité modulées. Cela implique la planification d'outils d'optimisation par traitement numérique pour obtenir une dose plus adaptée et pour minimiser l'énergie totale délivrée aux tissus sains.

Le physicien visionnaire et fondateur du Fermilab, Robert Wilson, a proposé en 1946 d'utiliser l'effet de pic de Bragg de hadrons pour le traitement des cancers. Pour les protons, les particules alpha et les autres ions, le pic de perte d'énergie se produit immédiatement après que les particules soient stoppées. Cela s'appelle le pic de Bragg. L'emploi de cette méthode a été mise en application pour la première fois au Laboratoire Lawrence Berkeley (LBL).

En plus des rayons X : la thérapie par particules

La thérapie par particules (PT) est une forme spécifique de radiothérapie qui implique des particules chargées au lieu de rayons X. La thérapie par radiation de hadrons ou de particules (protons et autres ions légers) offre plusieurs avantages. La PT permet de s'affranchir des limitations de la méthode de rayons X car les

hadrons ou les particules) se déchargent de la majorité de leur énergie en fin de course et les faisceaux qui en résultent peuvent être modulés avec une grande précision. Cela permet ainsi des traitements mieux contrôlés de la tumeur qui détruisent avec une meilleure précision les cellules cancéreuses tout en minimisant les lésions des tissus sains environnant.

La PT est de plus en plus utilisée, avec près de 100 mille patients traités dans le monde. De nombreux centres hospitaliers sont dédiés à cette méthode et avec d'importantes capacités de traitement remplacent aujourd'hui les premiers centres de Recherche et Développement autrefois situés dans des laboratoires de recherche en physique.

Cependant, seulement un faible pourcentage de ces patients ont été irradiés avec les technologies actives les plus avancées. Ces technologies sont des contributions exclusivement européennes développées à PSI (Villigen) pour le cas de la thérapie par protons et à GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung, Darmstadt) pour le celui des ions carbone.

Traitement par ions carbone

Les ions carbone délivrent 20 fois plus d'énergie dans la cellule que les protons mais avec une portée et une précision similaires. A la fin du trajet suivi par le carbone, le transfert d'énergie linéaire est cependant bien plus important qu'avec les rayons X et les protons (radiations de transfert plus faibles). Les lésions d'ADN qui en résultent impliquent des cassures des doubles brins d'ADN et d'autres dommages irréversibles qui ne peuvent être réparés par les mécanismes cellulaires normaux. Les effets produits à la fin du trajet par des particules telles que le carbone sont qualitativement différents de ceux produits par d'autres classes de rayons. C'est donc une nouvelle stratégie qui permet de contourner le problème de radio-résistance souvent due à une hypoxie des cellules tumorales. Pour ces raisons, le carbone et d'autres ions plus lourds avec une efficacité biologique relative plus élevée à la fin de leur trajet, peuvent agir sur les tumeurs habituellement résistantes aux rayons X ainsi qu'aux protons. De telles méthodes conduisent à des traitements plus efficaces, moins longs et à des séances moins fréquentes.

Cette technique a fait ses preuves ces 10 dernières années sur 10 mille patients venant principalement de HIMAC (Japon), de GSI (Darmstadt), de HIT (Heidelberg) en Allemagne et plus récemment du CNAO à Pavia en Italie. Cependant, ces traitements par ions carbone ne fonctionnent encore qu'à

l'échelle expérimentale et des études cliniques supplémentaires sont nécessaires.

Actuellement, le Japon est le leader avec cette technique mais l'Europe joue un rôle clé dans le développement de la méthode de traitement par ions. En 1997, des soins avec des ions carbone ont été employés pour la première fois au centre GSI en Allemagne. Des centres pour la thérapie combinée aux ions légers (ions carbone et protons) sont en construction à Heidelberg et à Pavia. Il existe en France, en Suisse et en Suède des centres pour la thérapie par protons de tumeurs profondes ou de malformations mais d'autres nouveaux seront bientôt opérationnels. Des projets de centres pour le soin par la hadronthérapie combinée ont été validés en Autriche, en France et en Allemagne. D'autres pays européens sont intéressés dans la création de centres de soins par protons et ions (Belgique, République Tchèque, Danemark, Grèce, Pays-Bas, Espagne, Suède et les Royaume-Unis).

Le réseau Européen pour la recherche dans le domaine de la thérapie avec hadrons et ions légers (ENLIGHT¹) qui a été inauguré en 2002 avec un premier rassemblement au CERN, a été fondé pour coordonner les efforts européens dans cette filière. Créé par la commission européenne, ENLIGHT a ouvert il y a 3 ans une plateforme pluridisciplinaire regroupant des communautés habituellement séparées (cliniciens, physiciens, biologistes et ingénieurs) pour travailler ensemble dans la réalisation d'un projet commun.

Le Réseau Européen de Recherche en Light-Ion Hadron Therapy

En 2006, il y a eu un rassemblement au CERN réunissant sur plus de 20 pays européens, cliniciens, oncologues, physiciens, radiobiologistes et ingénieurs experts en technologie de l'information et de la communication. Cette communauté a eu le sentiment que ENLIGHT était l'ingrédient clé pour effectuer des progrès en médecine et que ce réseau devrait donc être renforcé et étendu (ENLIGHT++). Le but du réseau ENLIGHT++ est double : maintenir et élargir le réseau européen des Institutions et des spécialistes travaillant dans le domaine de la thérapie par ions légers mais aussi soutenir la recherche dans les filières d'intérêts communs pour le développement d'une technologie de pointe et de centres cliniques avancés.

Ce réseau fournit une plateforme européenne commune pour le placement et la coordination des collaborations autour d'activités de recherche reliées à l'hadronthérapie englobant des ressources diverses et variées (accélérateur d'ions légers, détecteurs, traitement et reconstruction d'image, radiobiologie, oncologie, recherche clinique). ENLIGHT permet de faire travailler ensemble, sur le développement de l'hadronthérapie, une masse importante

de personnes expertes dans leur domaine et venant de différents corps de métier.

Sous le nom de ENLIGHT sont regroupés actuellement quatre centres fondés par la commission européenne : PARTicle Training Network for European Radiotherapy (PARTNER), Union of Light Ion Center in Europe (ULICE, 2009), European NoVel Imaging System for ION therapy (ENVISION) and Research Training in 3D Digital Imaging for Cancer Radiation Therapy (ENTERVISION). Tous ces projets sont articulés autour des divers aspects de développement, de l'établissement et de l'optimisation de l'hadronthérapie.

Ces initiatives impliquent l'intégration des connaissances cliniques, biologiques et techniques aussi bien que la formation des générations futures à une échelle européenne. Ainsi l'hadronthérapie deviendrait largement disponible et pour tous les européens. Plus spécifiquement, les objectifs sont :

- Identifier les enjeux et centrer la recherche dans des domaines clés dans le but de définir et de développer la thérapie par particule. Étendre ces bénéfices à travers l'Europe puis le monde entier en complémentarité à d'autres traitements.
- Développer une plateforme européenne commune pour valider l'efficacité de l'hadronthérapie en commençant par la mise en fonctionnement des centres de pointe à Heidelberg et Pavia.
- Développer l'expertise technique et étendre la connaissance pour l'usage thérapeutique de la PT. Créer un savoir-faire professionnel approprié nécessaire pour l'expansion à l'échelle européenne.
- Améliorer le rapport coût-efficacité de l'hadronthérapie en améliorant la qualité de vie tout en réduisant les coûts supplémentaires des traitements.
- Intégrer l'hadronthérapie au sein des meilleures techniques disponibles pour le traitement du cancer.
- Former de futurs scientifiques dans ce domaine émergent.

Les objectifs clés de ENLIGHT sont de promouvoir ainsi que d'optimiser l'hadronthérapie pour le traitement de cancer à une échelle européenne.

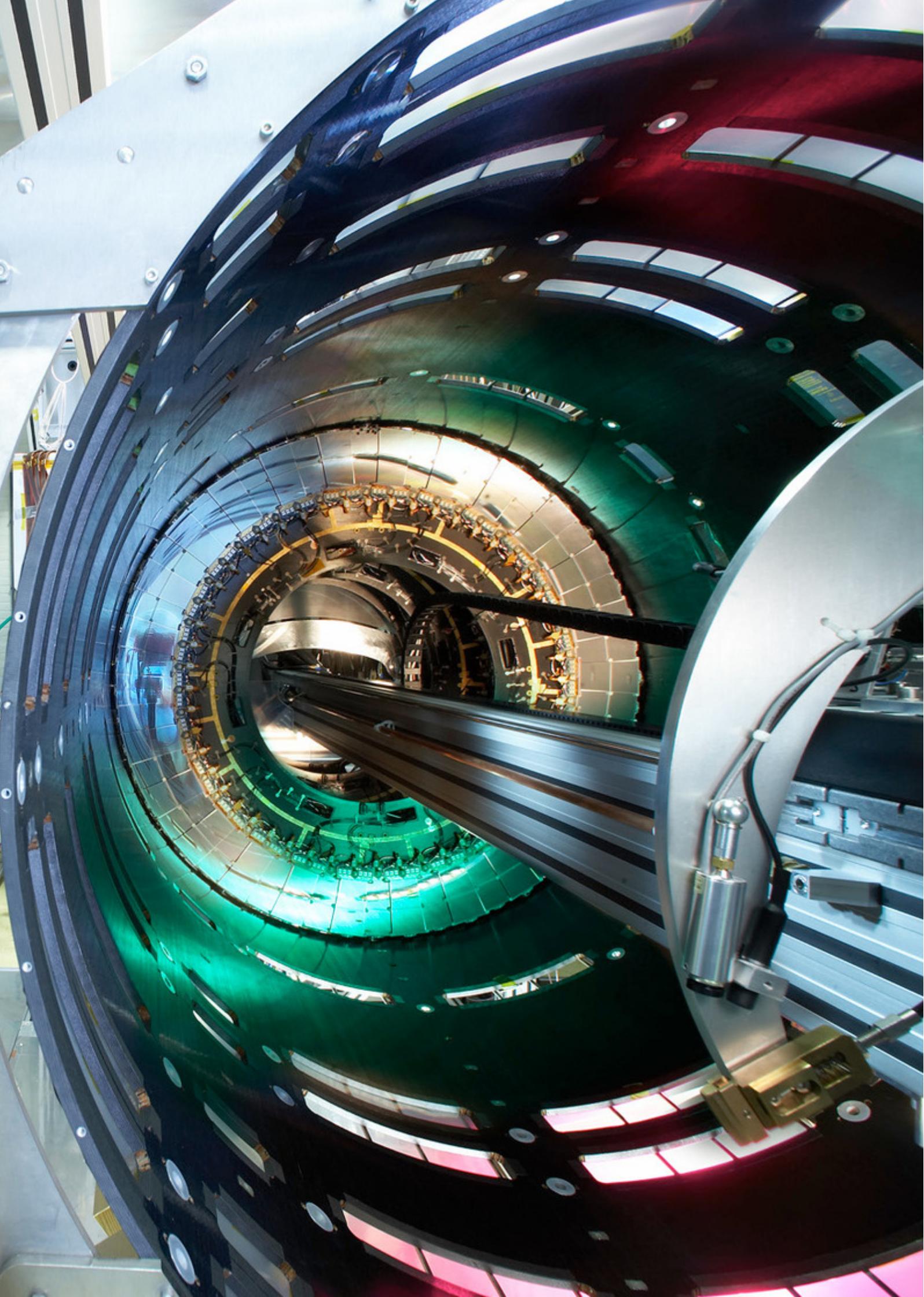
Discussion sur Internet : <http://www.accastampato.it/2013/09/hadrontherapie-et-enlight/>

À propos de l'auteur

Manjit Dosanjh (manjit.dosanjh@cern.ch) est conseillère pour les sciences biologiques au CERN de Genève depuis 2000. Elle est arrivée au CERN après plusieurs années de recherche dans le domaine de la biologie moléculaire, et elle est actuellement coordinatrice du réseau ENLIGHT et de différents projets européens dans le cadre de l'hadronthérapie.



1. Site officiel : www.cern.ch/ENLIGHT.



En quête de précision

Suivi et traitement par le projet européen ENVISION

Manuela Cirilli
(CERN, Genève)

L'hadronthérapie permet de cibler les tumeurs avec une grande précision, en exploitant les caractéristiques qui différencient les hadrons des rayons X utilisés en radiothérapie classique. Alors que les rayons X perdent de l'énergie lentement et de façon exponentielle en traversant le corps humain, les hadrons s'arrêtent à une profondeur qui dépend de leur énergie initiale, et ils déposent la quasi totalité de leur dose radioactive exactement autour du point d'arrêt. Ce pic de déposition d'énergie s'appelle le *pic de Bragg*.

Détecter le cancer

Le pic de Bragg permet de cibler une zone cancéreuse bien définie, à une profondeur dans le corps qui peut être réglée en modulant l'énergie du faisceau de particules incident, réduisant l'impact sur les tissus sains environnants. Comme la dose est concentrée sur une zone minuscule, des nouvelles techniques ont été développées afin de traiter l'ensemble de la cible tumorale. Celles-ci relèvent de la catégorie de la *diffusion passive*, où un ou plusieurs diffuseurs sont utilisés pour élargir le faisceau, et du balayage par points, où un mince faisceau balaye en 3 dimensions la cible, grâce à des aimants de balayage couplées à des variations d'énergie. La dernière génération de traitements de thérapie hadronique vise à atteindre le niveau de sophistication de la radiothérapie (classique) avec modulation de l'intensité : l'IMPT (*Image Modulated Particle Therapy*, ou thérapie par particules avec modulation d'intensité) permettrait d'ajuster la dose ainsi que la profondeur, et donc de balayer la tumeur avec plus de précision.



FIGURE 1 – Logo officiel du projet ENVISION.

Ces méthodes très sophistiquées ont besoin de s'appuyer sur des techniques d'imagerie médicale de pointe. En hadronthérapie, l'imagerie médicale est nécessaire non seulement pour localiser la tumeur avant le traitement, mais aussi pendant l'irradiation, afin de fournir, en temps réel, un retour d'information rapide au système de planification du traitement (*Treatment Planning System*, TPS). En fait, en radiothérapie, il est nécessaire de vérifier en temps réel la dose déposée dans divers tissus et de fournir, le cas échéant, les informations appropriées pour recalibrer le plan de traitement. Ceci est particulièrement important pour les traitements par hadronthérapie, en raison des fortes doses déposées autour du pic de Bragg : il est impératif de bien cibler la tumeur, pour éviter d'endommager les tissus sains. La précision intrinsèque de l'hadronthérapie peut en effet être réduite par l'incertitude sur la position réelle du pic de Bragg dans le corps du patient, ainsi que par des facteurs liés au positionnement du patient ou au calcul de la dose qui doit être fournie. Des technologies avancées d'imagerie sont également essentielles pour réussir à tenir compte des mouvements anatomiques pendant le traitement, comme dans le cas de tumeurs du poumon, et pour pouvoir redéfinir le volume à traiter au fur et à mesure que la tumeur se réduit pendant les séances d'hadronthérapie.

Le projet ENVISION

Le *contrôle de qualité* de la thérapie hadronique des tumeurs est un enjeu clé pour maximiser le potentiel de cette méthodologie. Le projet ENVISION¹, financé par la Commission Européenne et soutenu par le réseau ENLIGHT, a relevé le défi de développer des solutions innovantes dans ce domaine. ENVISION rassemble seize centres de recherche et un partenaire industriel sous la coordination du CERN. Le projet a pour but de développer des techniques de monitoring non invasif, et en temps réel, des organes en mouvement, ainsi que d'intégration rapide de cette information dans le TPS. La stratégie d'ENVISION est axée sur le développement de détecteurs de particules innovants, de systèmes inédits pour le contrôle du mouvement et de techniques de simulation avancées, avec l'objectif d'intégrer l'ensemble de ces outils dans la pratique clinique.

1. Site officiel : envision.web.cern.ch.

Systèmes de surveillance non invasive

Un premier défi est de contrôler avec précision la dose qui est effectivement délivrée au patient lors de l'irradiation (en anglais : *in-beam*). Une méthode basée sur la tomographie par émission de positrons (*Positron Emission Tomography*, TEP) a d'abord été tentée à LBNL (Berkeley, USA) et finalement mise en œuvre au GSI (Darmstadt, Allemagne). En effet la TEP est couramment utilisée dans les hôpitaux pour obtenir des images en 3D de l'activité métabolique des organes. Dans ce cas, un composé radiopharmaceutique est injecté au patient, il se concentre dans les tissus à analyser, et se désintègre en émettant un positron : ce type de désintégration est appelé β^+ . Le positron est une particule d'antimatière, et ne peut donc pas coexister avec la matière ordinaire : après un court chemin, le positron s'annihile avec un électron en produisant deux photons. Le tomographe pour la TEP est donc un anneau de détecteurs disposés autour du corps, qui détectent les deux photons et reconstruisent le point d'où ils proviennent ; la répartition de ces points fournit une image de la distribution du produit radiopharmaceutique dans tissu. En hadronthérapie, il est possible d'exploiter l'activité β^+ induite par l'irradiation avec les hadrons, sans la nécessité d'injecter des médicaments. Malheureusement, la qualité d'image est moins précise par rapport à la TEP classique, à cause de la faible quantité de photons émis et du fait que les détecteurs ne peuvent être disposés en anneau, car il est nécessaire de laisser de la place pour le faisceau d'hadrons : la géométrie sera donc obligatoirement *ouverte*, ce qui engendre des zones mortes et donc des artefacts dans l'image reconstruite. ENVISION étudie comment améliorer la qualité de l'image en utilisant la technologie du *temps de vol* (Time-of-Flight, TOF), qui permet de sélectionner les paires de photons qui proviennent du même point en mesurant l'écart des temps d'arrivée des photons sur les deux détecteurs. L'amélioration dépend de la précision avec laquelle on arrive à mesurer le temps de vol. ENVISION étudie les caractéristiques de différents types de détecteurs, les *chambres à plaques résistives* (RPC) et les cristaux scintillants. Ces deux détecteurs sont couramment utilisés en physique des particules, y compris dans les expériences au LHC. Le projet est en train de réaliser et tester des prototypes de systèmes TEP basés sur cette technologie, et de mettre à point des algorithmes de reconstruction rapide pour analyser les données collectées par ces systèmes.

Récemment, une nouvelle méthode pour le monitoring en temps réel de la dose délivrée par la thérapie hadronique a été proposée. Elle se base sur la détection du rayonnement émis immédiatement après le début des réactions nucléaires causées par le faisceau de hadrons : ce que on appelle le rayonnement *prompt*, c'est à dire immédiat. ENVISION va, pour la première fois, effectuer une étude de faisabilité de cette méthode innovante, appelée tomographie d'émission monoparticule (*single particle emission tomography*, SPAT), en particulier avec l'utilisation de pho-

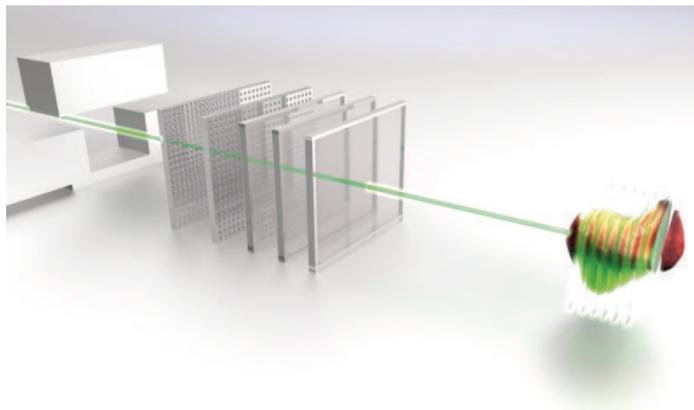


FIGURE 2 – Irradiation à haute précision d'une tumeur avec des faisceaux de hadrons en utilisant la technique dite *raster scanning*. Credit : GSI/HIT/Siemens.

tons ou protons prompt. La méthode SPAT a l'avantage de ne pas être influencée par l'activité métabolique, comme c'est le cas pour la TEP ; elle est donc, en principe, la méthode idéale pour déterminer avec précision la dose délivrée pendant l'hadronthérapie. La détection de photons simples (*single photon emission tomography*, SPECT) est, tout comme la TEP, largement utilisée en médecine nucléaire pour obtenir des images 3D après l'injection d'un produit radiopharmaceutique émettant des photons. En hadronthérapie, la SPECT s'effectue en analysant la distribution des photons simples dans la direction perpendiculaire au faisceau thérapeutique, qui montre une corrélation avec le pic de Bragg, et donc avec l'endroit où la dose est déposée. ENVISION s'attaque au défi de concevoir un système adapté aux exigences de l'hadronthérapie : en fait, les détecteurs utilisés en médecine nucléaire, les *caméras Compton*, ne sont pas adaptés à l'énergie des photons émis pendant une irradiation avec hadrons, qui sont généralement comprises entre 0 et 7 MeV. Le projet ENVISION développe et compare différentes technologies de détection, en essayant de construire un prototype optimal. ENVISION étudie également la faisabilité du monitoring de la dose à travers la détection de particules chargées prompt, et particulièrement des protons : il s'agit d'une méthode, jusqu'à présent, jamais testée dans la pratique clinique, et qui est basé sur la détection des photons émis dans la direction du faisceau.

L'hadronthérapie en quatre dimensions

Un autre défi majeur pour l'hadronthérapie moderne est celui du traitement efficace et au même temps sûr des tumeurs soumises à des mouvements physiologiques. Étant donné que la dose déposée autour du pic de Bragg est très élevée, l'hadronthérapie est extrêmement sensible aux mouvements et aux changements dans l'anatomie, qui peuvent provoquer une déposition acciden-

telle de radiation en dehors de la cible tumorale : cela pourrait avoir des conséquences très graves, plus particulièrement quand la tumeur se trouve à proximité d'organes vitaux qui doivent être préservés. Lorsque l'on utilise la méthode du balayage par points, il y a la difficulté supplémentaire de devoir synchroniser les mouvements du faisceau avec ceux de la tumeur. ENVISION explore des solutions innovantes, hardware et software, pour améliorer la qualité et la fiabilité de l'hadronthérapie dans le cas de tumeurs en mouvement. Par exemple, l'imagerie doit passer du 3D au 4D : aux trois dimensions spatiales habituelles est ajoutée une dimension temporelle. Les études réalisées par ENVISION offrent pour la première fois une comparaison entre diverses implémentations de TEP *in-beam*, afin de déterminer le potentiel et les limites de cette technique pour une irradiation synchronisée avec le mouvement. Ces études permettent aussi d'identifier les besoins spécifiques pour une future TEP en 4D pour l'hadronthérapie. Les appareils de TEP *in-beam* ne sont pas encore très répandus dans les centres européens d'hadronthérapie, qui sont équipés pour la plupart de TEP traditionnelles et de scanners CT utilisés par la médecine nucléaire : ENVISION étudie donc la faisabilité d'un diagnostic par images PET/CT en 4D effectué immédiatement après la séance d'irradiation, et non en temps réel.

En parallèle, ENVISION explore également des techniques non invasives de monitoring du mouvement en 4D, comme les sondes à ultrasons, qui peuvent être intégrées aussi bien aux technologies (TEP, SPAT) développées par le projet, qu'à celles généralement disponibles dans les hôpitaux. Toutes ces avancées technologiques auront un impact réel dans le domaine de l'hadronthérapie seulement si elles peuvent être intégrées à la pratique clinique. Pour cette raison, ENVISION développe et perfectionne les outils nécessaires à intégrer automatiquement les mesures de dose par TEP ou SPAT dans le TPS. Ces outils seront essentiels pour identifier rapidement les erreurs de positionnement du faisceau, et pour permettre donc une hadronthérapie *adaptable*, qui rendra possible de modifier le plan de traitement en fonction des changements dans l'anatomie du patient et des données sur dose réelle. Par exemple, lorsque l'on utilise la TEP pour déterminer la dose à délivrer, il faut comparer une mesure avec une distribution simulée : cette comparaison est généralement effectuée manuellement par un expert. Il s'agit donc d'une procédure subjective, longue et coûteuse ; si on pouvait effectuer cette procédure de façon automatique, cela permettrait un traitement plus efficace ainsi que plus économique.

Dans toutes ces activités, il est essentiel de disposer d'outils de simulation pour évaluer de façon fiable tous les effets qui pourraient être importants pour le bon déroulement de la thérapie. Les modèles de calcul les plus fiables reposent sur les simulations Monte Carlo, qui permettent de décrire les interactions du faisceau de hadrons avec la matière. Cependant, à l'heure actuelle, les interactions nucléaires peuvent être décrites seulement par

des modèles phénoménologiques qui dépendent de paramètres obtenus à partir de données expérimentales. ENVISION passe en revue tous les données existantes, effectuant une comparaison minutieuse des différents modèles phénoménologiques les uns avec les autres, et aussi avec les données expérimentales. Le projet a aussi pour but d'implémenter une description précise du processus de détection des particules émises au cours de l'hadronthérapie, ainsi que de toute la procédure de traitement des patients.

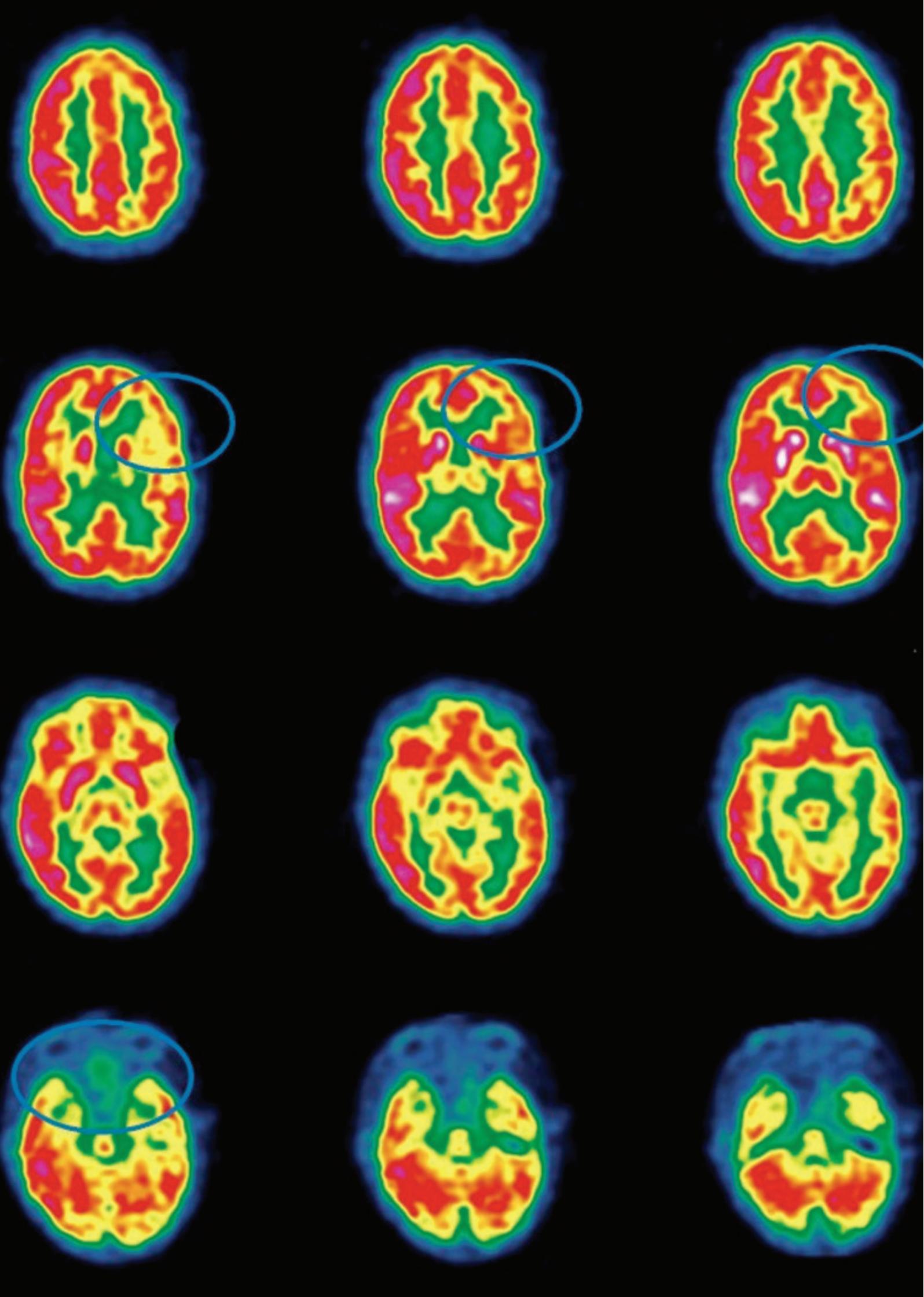
Tous les outils développés par ENVISION sont pensés pour une application dans la pratique clinique, avec le but de fournir des solutions à certains des problèmes cruciaux de l'hadronthérapie et de rendre le traitement de plus en plus efficace est plus sûr. Le projet est entré dans sa dernière année, et les résultats seront importants pour l'avenir de cette technologie de pointe pour le traitement du cancer.

Discussion sur Internet : http://www.accastampato.it/2013/09/envision_fr/

À propos de l'auteur

Manuela Cirilli (Manuela.Cirilli@cern.ch) est une physicienne et vulgarisatrice scientifique. Elle a travaillé quinze ans sur les expériences de physique des particules NA48 et ATLAS au CERN à Genève, avant de rejoindre le groupe Transfert de Connaissances du CERN en 2010. Elle s'occupe des applications de la physique à la médecine, et réalise diverses activités de communication et de diffusion. Depuis 2010, elle est une collaboratrice régulière de l'enseignement de la maîtrise en communication scientifique et en journalisme à l'Université de Ferrara.





Les calorimètres du LHC dans le diagnostic

Les outils d'accélérateurs de particules appliqués à la TEP

Nicolas Di Vara
(Université de Milano-Bicocca)

Le jour où Sir Joseph Johnson identifia pour la première fois l'électron, en 1897, il est très probable qu'il n'envisageait pas encore l'électronique. Il ne pouvait pas imaginer l'impact que cette découverte aurait sur le destin du monde dans les temps à venir non plus.

La relation entre l'étude de la régularité de la nature et les applications qui en découlent se reflète dans notre curiosité et notre volonté d'améliorer les conditions matérielles de nos vies par la technologie. Ce lien entre la recherche fondamentale et les solutions technologiques devient évident dans un domaine d'application classique de la physique : la médecine. À ce propos il est utile de mentionner le plus grand laboratoire européen de recherche, le CERN de Genève, et l'attention donnée au transfert technologique de la physique des particules élémentaires aux applications de la médecine nucléaire.

Les grandes expériences de physique des particules requièrent des moyens et une précision qui ne sont pas très différents de ceux demandés par une installation de physique médicale. En particulier, ils ont besoin de faisceaux de particules accélérées, de méthodes pour contrôler et gérer les impacts, de systèmes de détection et d'électronique pour mesurer les paramètres physiques des particules qui résultent des collisions, et d'informatique de pointe pour traiter les résultats obtenus. Ces éléments interviennent aussi dans la médecine nucléaire, aussi bien pour le diagnostic que pour la thérapie. Par exemple, les mesureurs d'énergie de particules chargées, appelés calorimètres électromagnétiques, ont des caractéristiques similaires à celles d'un système de détection installés sur une TAC (Tomographie Axiale Computérisée, en bas) : dans les deux cas il est nécessaire de résoudre les particules incidentes en énergie avec une bonne efficacité, et éventuellement avec une haute précision temporelle. La structure des détecteurs est analogue : matériaux capables de transformer l'énergie incidente en signal facilement mesurable, comme par exemple un matériau qui émet lorsque la lumière interagit avec sa propre structure cristalline.

La recherche dans le domaine de la physique médicale nucléaire est donc strictement liée à la recherche des particules en physique : en effet, la première bénéficie de façon déterminante des innovations apportées par la seconde. Les questions les plus délicates donnent souvent lieu à des innovations de pointe, et les applications suivent souvent dans des domaines voisins. Il est maintenant intéressant de rentrer dans les détails, en insistant sur les contributions de la physique, dans ce cas nucléaire et sub-nucléaire, au monde de la médecine.

Tomographie axiale informatisée

L'une des plus triomphantes contributions de la physique appliquée à la médecine est sans doute la radiographie, qui donne la possibilité d'effectuer des diagnostics par images. Depuis les plus banals examens radio-graphiques, jusqu'aux concepts tomographiques plus complexes, l'utilisation de radiations ionisantes pour obtenir des images en coupe ou des sections du corps du patient est désormais une pratique courante dans les hôpitaux. Le principe se fonde sur le comportement des photons (dans notre cas photons énergétiques, aussi appelés rayons X) lorsqu'ils traversent la matière. Ils sont atténués de façon exponentiellement décroissante, en fonction du type de matériau traversé. Par conséquent le type de matériau et l'épaisseur du matériau traversé influent sur la quantité de photons recueillis par les détecteurs. Dans le cas d'une TAC, en acquérant diverses images à partir de positions différentes, il est possible de reconstruire les profils de densité de l'intérieur du corps, c'est à dire de visualiser la structure du corps. Ce type d'examen est souvent utilisé comme alternative, ou en parallèle avec d'autres méthodes de diagnostic, comment la résonance magnétique ou la tomographie à émission de positrons/positions (TEP) qui sera traitée dans la partie suivante.

Tomographie à Émission de Positrons

La TEP (*Positron Emission Tomography*) est une technique de médecine nucléaire qui permet de réaliser des diagnostics. Désormais largement utilisée en oncologie, elle permet, en exploitant judicieusement les propriétés de certains éléments radioactifs, de cartographier l'activité métabolique des cellules et de repérer facilement les tumeurs. En particulier, une solution est administrée au patient, laquelle contient une substance radioactive, la *Fluorine-18*. Une fois ingéré, ce remède, chimiquement similaire à du sucre, est assimilé par les cellules qui ont besoin de beaucoup de glucose, en particulier les cellules tumorales. Une fois les cellules tumorales atteintes (de façon plus ou moins sélective), il faut trouver un moyen pour les détecter depuis l'extérieur. On est alors aidés par un type de décroissance radioactive particulière : la β^+ . Ce phénomène, qui caractérise un radioisotope comme le Fluor-18, produit une particule subatomique, le positron, antiparticule de l'électron. Le positron, en rencontrant un électrons dans la matière environnante, s'annihile avec ce dernier. Pour des raisons cinématiques, le résultat de ce processus est

une couple de photons émis dans des directions opposées. On peut détecter ces photons avec des appareils qui sont similaires à ceux utilisés dans les grandes expériences de physique des particules. Grâce à la détection de ces deux photons, il est possible de reconstituer la ligne le long de laquelle les deux photons ont été émis, et donc de savoir où la cellule qui a émis le positron se trouvait. En accumulant des mesures identiques, on peut reconstruire une série de lignes et réaliser une carte de la concentration en sucre radioactif chez le patient. Les zones qui correspondent à une haute concentration en sucre ont probablement un métabolisme anormal, ce qui peut donc signaler la présence d'une tumeur.

Un des domaines les plus prometteurs pour la TEP consiste en la mise au point de mesures avec *temps de vol*. Pour améliorer la distinction entre les photons intéressants et ceux qui au contraire viennent d'autres sources, il est possible d'exploiter l'information temporelle que les photons emportent avec eux. Grâce à des composants électroniques et des cristaux très rapides, on ajoute à l'information sur la trajectoire une deuxième information, le temps d'arrivée des photons individuels¹. Cela nous permet de restreindre, le long de la ligne, la position de la source radioactive. Les avantages amenés par cet approche bénéficient à toute la chaîne de diagnostic : en améliorant la qualité de l'image, il est possible de réduire les temps d'exposition, afin d'effectuer des examens plus rapides et d'administrer au patient une dose de remède radioactif inférieure.

Médecine nucléaire : la radiothérapie

Dans le domaine de la thérapie de la tumeur, la physique a également modifié profondément les pratiques médicales. La possibilité d'utiliser des radiations ionisantes pour frapper les tumeurs s'est affirmée avec plusieurs buts, médicaux et palliatifs. Encore une fois le principe de fonctionnement résulte des caractéristiques de l'interaction des particules avec la matière. Les radiations, les faisceaux plus ou moins énergétique de particules élémentaires (photons, électrons) ou non élémentaires (protons, neutrons), sont capables d'endommager l'ADN d'un tissu cible. Une certaine quantité de cellules endommagées ne sont plus capable de s'auto-réparer, et elles meurent.

Naturellement, les paramètres importants dans ce cas sont au nombre de deux : le nombre des cellules malades détruites avec succès et le nombre des cellules saines endommagées par la radiation. Le premier influence surtout les chances pour le patient de guérir de son cancer, et le second indique la quantité de dégâts collatéraux, comme l'apparition d'une nouvelle tumeur, à moyen-long terme. Les thérapies les plus utilisées dans le domaine

1. La difficulté de la mesure vient du fait que les photons se déplacent à la vitesse de la lumière, et que la distance entre les instruments de mesure et le patient ne peut pas être trop grande. Il s'agit donc de mesures très précises en temps.



FIGURE 1 – Les cristaux scintillateurs pour les détecteurs de particules (dans ce cas, pour l'expérience CMS au LHC) sont également utilisés dans le scanner TEP. Photo de Peter Ginter (2004). Credit : CERN (cds.cern.ch/record/808282).

médical sont fondées sur les photons et les électrons, désormais considérées comme des approches standard pour le traitement des tumeurs. Grâce au développement de technologies d'accélération de particules similaires à celles qui font tourner les protons au cœur du LHC, de nouvelles frontières se sont ouvertes, comme la hadronthérapie, qui utilise des faisceaux de protons, neutrons ou atomes plus lourds (comme l'oxygène). L'avantage est surtout de fournir des traitements appropriés, c'est à dire de délivrer une dose de radiation adaptée au volume de la tumeur, en minimisant le rayonnement dans les zones saines environnantes.

Discussion sur Internet : <http://www.accastampato.it/2013/09/chaleurmetres-et-pet/>

À propos de l'auteur

Nicolas Di Vara (nicolas.di.vara@cern.ch) est diplômé en physique de l'Université de Milano-Bicocca et est candidat au doctorat de la même université. Il traite des questions liées à la détection de particules de haute énergie en physique médical, en particulier avec l'utilisation de cristaux étincelants. Depuis 2011, il travaille au CERN à Genève avec une bourse Marie Curie dans le projet ENTERTVISION.



Tomographie d'émission mono-photonique

Le défi d'envoyer et de recueillir la lumière à travers un corps humain

Frauke Roellinghoff

(Université Claude Bernard Lyon et Ion Beam Applications SA)

L'un des plus grands défis de la médecine est d'essayer de voir ce qui se passe à l'intérieur du corps humain. Pendant des millénaires, le seul moyen de faire était plutôt drastique : il fallait découper et ouvrir les corps, pour pouvoir y regarder à l'intérieur. Les tubes à rayons X ont ensuite été inventés et, depuis lors, les méthodes d'imagerie se sont véritablement démultipliées. Cette multitude de techniques peut souvent paraître désorientante et même mystérieuse pour le patient. Aujourd'hui, nous allons essayer de lever au moins une partie de ce mystère, en expliquant une technique d'imagerie qui s'appelle la TEMP (SPECT en anglais) [5].

La T.E.M.P.

Qu'est-ce que c'est la TEMP ? L'acronyme (les physiciens médicaux adorent utiliser des acronymes) signifie *tomographie d'émission mono-photonique*. Décomposons-le mot par mot. Le mot tomographie désigne toute sorte d'imagerie qui utilise des ondes pénétrantes – et rappelez-vous, dans la physique moderne toute particule peut aussi être considérée comme une onde – pour faire une image de tranches ou de sections, d'un objet ou d'un patient. Le plus souvent, un processus de reconstruction compliqué doit être appliqué pour obtenir une image. Le mot émission indique qu'il s'agit d'ondes émises dans le patient et le mot photonique indique que les ondes ou particules en question sont des photons : des ondes électromagnétiques de haute énergie¹. Le préfixe *mono* sert à distinguer cette méthode d'une autre modalité d'imagerie similaire, le TEP (PET en anglais), où des paires de photons sont utilisées. Du point de vue d'un physicien, il y a deux grands défis dans la TEMP. Comment faire rentrer les photons dans le patient ? Et comment faire une image la plus précise possible, en limitant la dose de radiation que subit le patient ?

Alors comment est-il possible de faire rentrer les photons dans le patient ? Et bien d'habitude, en faisant avaler ou en injectant des radio-isotopes (des éléments radioactifs). Ces radio-isotopes sont insérés dans des molécules habituellement trouvées dans le corps humain. Ils peuvent ensuite être suivis alors qu'ils se déplacent.

1. En physique, l'énergie d'un rayonnement et des particules est souvent mesurée en électrons-volts : c'est l'énergie acquise (ou perdue) par un électron immergé dans une différence de potentiel de un Volt (dans le vide). Les multiples les plus fréquemment utilisés sont keV (10^3 eV) et MeV (10^6 eV).

La façon avec laquelle ils se déplacent et les endroits où ils s'accumulent nous donnent des informations sur le fonctionnement et le métabolisme du tissu imagé. Par exemple, certains isotopes d'iode s'accumulent dans la thyroïde ; leur distribution au sein de cette glande permet d'en déduire si cette dernière fonctionne correctement ou si une tumeur s'y développe. C'est à partir de ce procédé qu'on obtient une image d'émission. Souvent, une deuxième image, cette fois de transmission, est également acquise pour mesurer l'atténuation (le taux de perte) des photons dans les tissus et corriger les images d'émission en fonction.

Isotope	Energie (keV)	Demi-vie
Techne-99m	140	6 heures
Iodine-123	159	13 heures
Iodine-131	159	8 jours
Indium-111	171	67 heures
Thallium-201	167	3 jours
Gallium-67	93 ÷ 393	3.3 jours

Puisque les photons utilisés pour la TEMP sont beaucoup plus énergétiques que la lumière visible, obtenir une image est beaucoup plus difficile. Les propriétés physiques qui leur permettent de traverser le corps et de nous *montrer* les organes intérieurs sont aussi celles qui rendent difficile de les arrêter pour en faire une image ! On ne peut pas utiliser une lentille faite de verre pour les focaliser et un simple film ne suffit pas pour les détecter.

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour focaliser des photons de haute énergie. L'approche la plus simple consiste à utiliser une *caméra Anger*, d'après une idée développée par Hal Anger en 1958 [6]. Le principe simplifié est le suivant : un matériau dense et absorbant la radiation (du plomb ou du tungstène par exemple) est mis devant un détecteur, de sorte que seuls les photons arrivant d'une certaine manière puissent passer au travers. Par exemple, le matériau possède une ouverture dite *pinhole*, qui consiste en un simple trou dans une plaque en métal. Pour être détectés, tous les photons doivent passer au travers de ce trou, donc approximativement par un seul point ; on obtiendra alors une projection inversée de l'image. Un collimateur à trous parallèles consiste en une série de fentes qui laissent uniquement passer les photons dont l'angle incident avec la surface est d'environ 90 degrés, ce qui permet d'obtenir une projection directe de l'image. Pour chacun de ces collimateurs, il faut trouver un équilibre : si le collimateur est trop restrictif, très peu de photons passent et l'image sera très sombre ; s'il est trop ouvert, la résolution devient mauvaise. La plus grande partie du développement de ces collimateurs

consiste à trouver le bon équilibre. La détection de ces photons repose sur leurs interactions avec le détecteur. Des interactions typiques à ces niveaux d'énergies sont la diffusion Compton, l'effet photoélectrique et la diffusion cohérente. Toutes ces réactions entraînent un dépôt d'énergie dans le détecteur, qui le transforme en un signal électronique. Puisque le niveau d'énergie d'origine est connu, on peut sélectionner, parmi les événements détectés, ceux correspondant à ce niveau. Cela réduit le bruit statistique et enlève la plupart des photons qui ont déjà diffusés dans le patient ou le collimateur. Pour le moment, nous avons uniquement parlé d'images planes, donc d'images 2D du patient. Elles montrent l'intégrale de tout ce qui est émis le long de la direction dans laquelle la caméra est pointée. La solution pour obtenir une image 3D consiste à prendre beaucoup d'images d'angles différents, soit en utilisant plusieurs caméras autour du patient, soit, solution moins coûteuse, en faisant tourner une ou deux caméras autour du patient. On peut alors reconstruire ce qui a été émis dans chaque *voxel* (on peut s'imaginer un voxel comme étant une sorte de pixel 3D) et obtenir une image 3D du patient.

La TEMP est une technique bien connue, pour autant la recherche est toujours active sur ce sujet. Par exemple, le projet sur lequel je travaille n'est pas de la TEMP classique, mais le transfert des principes de la TEMP dans une application un peu différente [7]. Je travaille dans un domaine qui s'appelle l'hadronthérapie, qui consiste à irradier de cellules cancéreuses avec des hadrons (normalement des protons ou des ions légers). Cette sorte de thérapie permet de cibler la tumeur d'une façon très précise, en épargnant les tissus sains autour de la tumeur, mais elle a un défaut : à l'heure actuelle, il n'existe aucun moyen de savoir si l'irradiation a été administrée exactement comme prévu ! Bien que la précision de tir de ces machines soit très élevée, il est toujours possible que le patient soit légèrement mal aligné ou encore que l'anatomie du patient ait changé. Ces phénomènes peuvent s'additionner et donner une erreur qui peut aller jusqu'à un centimètre. Pour faire face à ce problème, les médecins prennent de larges marges autour du volume de la tumeur, pour être sûrs qu'elle sera complètement irradiée. Heureusement, il y a un phénomène que nous pouvons utiliser : les particules, quand elles réagissent dans le patient, laissent derrière elles des noyaux excités, qui émettent des photons. Certains de ces photons, appelés *prompts* sont émis très rapidement – en dessous d'une nanoseconde – ce qui permet de faire de l'imagerie en temps réel, comme schématisé sur la FIGURE 1. Ces photons peuvent être imagés en utilisant, à peu de choses près, la technique TEMP classique.

Il y a cependant des différences qui rendent l'imagerie bien plus compliquée. L'une d'entre elles est le temps limité disponible pour l'acquisition. Puisque le but premier est le traitement, pas l'imagerie, l'irradiation s'arrête une fois la dose requise administrée ; le nombre total de photons acquis peut alors être très bas. Une autre différence est que le spectre en énergie est continu – contrairement à celui obtenu par utilisation de radio-isotopes – ce

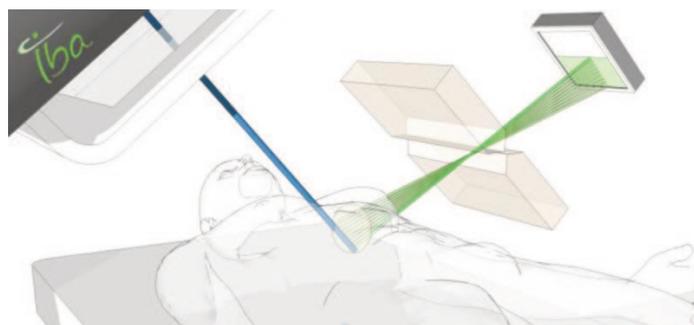


FIGURE 1 – Croquis de concept de *prompt gamma imaging*. Crédits : medicalphysicsweb.org.

qui empêche de sélectionner les photons par énergie. Le spectre monte à des valeurs relativement élevées (au dessus de 10 MeV), ce qui rend l'optimisation d'un collimateur particulièrement difficile. Plusieurs équipes travaillent actuellement sur ces techniques, qui sont toujours, pour la plupart d'entre elles, dans une phase de développement et de prototypage. Nous espérons que dans un jour proche, chaque centre de traitement sera équipé d'une de ces machines pour rendre le traitement plus précis, les marges plus petites et les effets secondaires moins importants.

Bibliographie

- [5] Wernick M. e Aarsvold J. *Emission tomography : the fundamentals of PET and SPECT*. cap. 7 : Single photon emission computed tomography, pp. 127–151 (2004)
- [6] Anger H. *Scintillation Camera with Multichannel*. In , pp. 515–531 (1964)
- [7] Freeman T. *Can prompt gammas monitor in real time ?* In *Medical Physics web*. URL <http://medicalphysicsweb.org/cws/article/research/49909>

Discussion sur Internet : <http://www.accastampato.it/2013/09/tomographie-mono-photonique/>

À propos de l'auteur

Frauke Roellinghoff (frauke.roellinghoff@iba-group.com) est titulaire d'une bourse Marie Curie dans le projet européen ENTERTVISION. Elle effectue actuellement son doctorat en physique médicale sur le développement et la comparaison des deux chambres collimatées pour la dosimétrie en radiothérapie avec des protons avec l'UCBL (Université Claude Bernard Lyon) et l'IBA (Ion Beam Applications SA).



Fantômes cliniques

Traduire la recherche en pratique clinique :
les tests sur les organes synthétiques

Thiago V.M. Lima
(CERN, Genève)

En milieu hospitalier, les physiciens doivent vérifier de quelle manière les différentes options de traitement se traduisent par une amélioration effective du résultat pour chaque patient. La complexité de ces traitements innovants trouve son origine dans la multitude de combinaisons possibles, avec par exemple la possibilité d'utiliser différentes particules pour soigner le patient (ions de carbone, protons et d'autres ions sont utilisés en hadronthérapie) ou encore la façon dont la dose est délivrée au tissu malade. Et le moyen principal d'y parvenir est de reproduire le traitement sans préjudice pour le patient, en remplaçant ce dernier par un fantôme de test. Les fantômes sont des objets spécialement conçus pour évaluer les performances d'équipements spécifiques autant à des fins d'imagerie que de traitement. Différents types de fantômes sont utilisés en clinique : certains reproduisent l'anatomie humaine le plus précisément possible alors que d'autres se concentrent davantage sur la fiabilité et la reproductibilité des tests. Chacun des fantômes va tâcher d'imiter un scénario spécifique qui a besoin d'être évalué précisément, comme par exemple la prise en compte de matériaux de différentes densités pour étudier l'effet d'inhomogénéités dans la composition du tissu humain (un thorax humain est composé de matériaux de hautes densités comme les os, mais aussi de basses densités, comme les poumons remplis d'air, ou encore d'autres tissus de densités moyennes, tels que les muscles ou autres organes). D'autres fantômes sont utilisés pour étudier la physiologie de certaines structures, comme par exemple le rythme cardiaque (contractions du coeur). Des exemples de fantômes sont visibles sur la FIGURE 1.

Expérimenter sur des fantômes

Le but de la radiothérapie est de tuer les cellules cancéreuses en endommageant leurs ADN. Toutefois, une cellule endommagée a la capacité de se réparer si les dommages ne sont pas trop importants. L'hadronthérapie est une sous-catégorie de la radiothérapie qui utilise des particules plus lourdes que l'électron, partant du principe qu'une masse plus importante (l'atome de carbone a une masse 12 fois plus importante que le proton, la masse du proton étant elle-même 10000 fois plus importante que celle de l'électron) augmente la probabilité d'interagir avec la matière qu'elle traverse (et donc augmente les dommages infligés, ces derniers étant proportionnels à la densité d'ionisation). Ces interactions sont la cause de la dose délivrée et donc des dommages produits.

L'hadronthérapie bénéficie en principe d'une meilleure conformité de la dose délivrée ainsi que d'effets biologiques de qualité supérieure par rapport aux traitements conventionnels à base de rayons X. Différentes formes de traitement utilisant les rayons X sont en usage dans la plupart des hôpitaux de la planète (appelés simplement radiothérapie ou encore brachythérapie, téléthérapie, tomothérapie, etc.) et donc actuellement, le savoir-faire pour délivrer la dose et les prédictions quant aux résultats cliniques (ou, autrement dit, comment différents types de cancer réagissent à une dose donnée) sont principalement établis à partir de ce type de thérapie. Une conversion de cette connaissance pour l'hadronthérapie est donc nécessaire, et elle est actuellement en cours. Afin de pouvoir comparer les différentes approches, une quantité appelée Efficacité Biologique Relative (EBR) a été introduite pour évaluer l'efficacité de différents types d'irradiation. La quantité EBR est le rapport entre la dose de rayonnements X et la dose produite par les ions pour aboutir au même effet biologique. Cette quantité varie selon de nombreux facteurs tels que la dose, le type de particule, le type de cellule, etc. Bien que le calcul soit compliqué à effectuer en milieu clinique, c'est la seule façon de transférer la connaissance acquise avec les thérapies de rayons X vers les autres types d'irradiation. Pour faire aboutir les calculs



FIGURE 1 – Différents types de fantômes, chacun représentant à sa manière un thorax humain. Celui du haut reproduit précisément les structures anatomiques, avec les os, les poumons et les autres tissus mous. Origine : www.kyotokagaku.com. Celui du bas se concentre sur la physiologie du coeur humain, il est appelé *fantôme du muscle cardiaque*. Origine : www.ptw.de.

de doses, les pratiques cliniques habituelles doivent utiliser des extrapolations très compliquées des facteurs concernés.

Actuellement, deux approches différentes sont utilisées en clinique pour calculer la dose en prenant en compte l'EBR : la première par HIMAC, Japon [8] et la deuxième a été développée par GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung), Allemagne [9]. À HIMAC, la dose pondérée par EBR est calculée à partir d'une équivalence établie empiriquement entre l'expérience acquise par NIRS avec à la fois des ions de carbone et des neutrons. GSI a développé son propre modèle biophysique appelé *modèle de l'effet local d'irradiation* (LEM) qui calcule le dommage biologique à partir du produit entre la dose physique locale et les caractéristiques de la cellule, d'où son nom. Mais afin de bénéficier pleinement des avantages de l'hadronthérapie, des programmes de recherche supplémentaires sont nécessaires.

Le projet européen ENTERVISION

ENTERVISION¹ est un projet européen qui se propose justement de répondre à ce besoin. ENTERVISION est divisé en 4 groupes de travail (Work Package, WP) qui couvrent à la fois l'étude de nouveaux concepts et matériaux pour les équipements d'imagerie dans le but d'améliorer le contrôle de la position spatiale de la tumeur et de la délivrance de la dose (WP1 et WP2), jusqu'au calcul de la dose délivrée et des processus physiques mis à contribution pour mieux évaluer les effets biologiques (WP3 et WP4). Faisant partie du WP4, je suis impliqué dans le développement d'un fantôme biologique de dosimétrie dont le but est l'étude de ces effets biologiques d'irradiation, avec comme objectif la mise au point de meilleurs traitements pour les patients. Durant le processus de création d'un fantôme, une part importante du travail consiste à prendre en compte tout les paramètres qui seront liés à l'utilisation future dudit fantôme, comme les matériaux à utiliser, le ou les types de détecteur(s) et leur(s) quantité(s), la forme finale de l'objet, les critères de mobilité, le coût, etc. afin de proposer la meilleure configuration possible. Comme exemples de questions auxquelles nous devons répondre : Est-ce-que ce choix de matériaux est celui qui représente le mieux ce que nous voulons mesurer ? Quels détecteurs allons-nous utiliser et comment allons-nous instrumenter pratiquement le fantôme ? Se limitant au WP4 d'ENTERVISION, certaines des réponses étaient assez évidentes. Par exemple, il était clair que le choix de détecteur se restreindrait à l'utilisation de chambres d'ionisation étant donné que ce type de détecteur est le plus facilement disponible et donc le mieux connu en hadronthérapie puisque utilisé dans les routines de contrôle de la qualité. En hadronthérapie, la connaissance du facteur équivalence eau et de diffusion est très important pour obtenir des calculs corrects de profondeur de dose. Cette dernière est quantifiée par la longueur du parcours équivalent eau (Wa-

ter Equivalent Path Length, WEPL), ce qui revient à déterminer l'épaisseur nécessaire d'un bloc d'eau pour obtenir le même effet d'atténuation que celui obtenu pour une épaisseur donnée du matériau étudié. Bien que dans le cas idéal, le WEPL du matériau devrait être aussi proche que possible de 1, le coût du matériau et la difficulté pour l'usiner (découpage, perçage, etc.) sont aussi pris en compte étant donné qu'il est nécessaire de réaliser plusieurs prototypes durant le développement d'un fantôme.

Il n'y a pas de consensus universel sur la justesse de telle ou telle méthode de calcul, mais certaines études suggèrent qu'elles pourraient bien être identiques, à un facteur multiplicatif près pour aboutir au même résultat final [10]. Cet élément d'incertitude est la motivation principale pour effectuer des recherches supplémentaires et, in fine, améliorer significativement les résultats des traitements médicaux. La réponse à cette question est bien le but que nous poursuivons avec le fantôme biologique du WP4. Une fois que le prototype sera prêt, nous serons en mesure de tester différents scénarios grâce à l'évaluation de certains des facteurs qui contribuent au calcul de la dose biologique, comme le type d'irradiation utilisé ou encore les variables liées spécifiquement aux cellules irradiées (type de cellule, niveau d'oxygène, température, etc.)

Bibliographie

- [8] Kanai T. *et al.* *Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy.* In *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 44 :201–210 (1999)
- [9] Scholz M. *et al.* *Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. The model and its approximation.* In *Radiat Environ Biophys*, vol. 36 :59–66 (1997)
- [10] Uzawa A. *et al.* *Comparison of biological effectiveness of carbon-ion beams in Japan and Germany.* In *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 73 :1545–1551 (2009)

Discussion sur Internet : http://www.accastampato.it/2013/09/clinical-phantoms_fr/

À propos de l'auteur

Thiago V.M. Lima (thiago.vmlima@cern.ch) a rejoint le groupe de Transfert de Technologie au CERN en Février 2012 avec une bourse Marie Curie. Avant d'arriver au CERN, Thiago a travaillé dans le département de physique médicale à l'hôpital de l'Université d'Oxford, dans la section de médecine nucléaire et a été impliqué dans le suivi de la qualité des divers équipements d'imagerie (TEP, CT, SPECT) et de la radioprotection (radiothérapie surtout moléculaire).



1. Site officiel : entervision.web.cern.ch.

Monte Carlo et l'hadronthérapie

Simuler la réalité avec l'algorithme de Monte Carlo pour mieux contrôler une expérience en temps réel

Pablo Garcia Ortega, Carlo Mancini
(CERN, Genève)

Ce n'est pas une erreur : l'article défini du titre est voulu. Et il ne se réfère pas à la ville de la principauté de Monaco, mais à une technique permettant de simuler des processus complexes qui doit son nom à la ville célèbre pour ses casinos.

La méthode de Monte Carlo est un algorithme qui reproduit une série de réalisations possibles du phénomène à étudier, dans lequel toute éventualité apparaît avec la probabilité qu'elle a dans la réalité (ou avec un poids statistique).

Supposons de vouloir calculer la probabilité que la bille d'un flipper tombe directement entre les deux leviers sans que le joueur puisse intervenir. La dynamique d'un tel système est trop compliquée pour être analysée d'un point de vue mathématique (analytique), car de moindres variations au moment du lancement initial pourraient faire tomber la bille à un endroit complètement différent. Il faudrait donc mener une expérience, en jetant de nombreuses billes avec un vrai flipper. Toutefois, notre expérience exigerait beaucoup de temps et nous ne pourrions pas dire si le fait de placer un élément supplémentaire sur le plateau augmente la probabilité ou pas. L'alternative est de faire une expérience virtuelle, une Monte Carlo ! Il faudra donc mettre en place un programme qui simule notre expérience en reproduisant l'interaction de la bille avec tous les éléments du plateau, ensuite lancer virtuellement de nombreuses billes avec des énergies différentes. Comme les énergies de lancement ne sont pas nécessairement équiprobables, il faudra aussi simuler la distribution de probabilité des énergies initiales de la bille. La précision du résultat (le nombre de fois que la bille passe à travers les leviers, de sorte que le joueur ne puisse pas jouer, divisé par le nombre de lancers réalisés jusque-là) dépendra du nombre de lancements effectués. Quand on a réalisé un assez grand nombre d'événements, il est possible de faire des mesures, ce qui consiste à simuler la réponse des instruments de mesure sur la série d'événements générés. Par exemple, il est possible de mesurer le nombre moyen de collisions avec un élément du plateau, ou encore mesurer (toujours virtuellement) l'énergie dissipée en moyenne par la bille dans la collision avec un élément. Mesure, cette dernière, qui serait très difficile à réaliser avec une expérience réelle.

La Monte Carlo permet donc non seulement d'estimer quel sera le résultat d'une expérience avant de la réaliser, mais aussi d'interpréter les données et d'optimiser l'expérience.

Par ailleurs, la réalité virtuelle fait désormais partie de nos vies, les jeux vidéo arrivent à simuler la réalité d'une manière surprenante et presque toutes les consoles de jeux intègrent des pro-



FIGURE 1 – Un flipper de 1995 : "Theatre of magic". Credit : Wikipedia.

cesseurs dédiés à la simulation des processus physiques. Ce n'est donc pas si surprenant que les simulations jouent un rôle crucial dans les expériences de physique.

Les origines de la méthode de Monte Carlo remontent à la première moitié des années '40 lorsque, dans le cadre du Projet Manhattan, elle fut formalisée par Enrico Fermi, John von Neumann et Stanislaw Marcin Ulam. Le nom de Monte Carlo fut donné plus tard, par Nicholas Constantin Metropolis, en référence à la tradition des jeux de hasard de la principauté. La diffusion de la technique de simulation a bien sûr suivi celle des ordinateurs et est aujourd'hui pratiquement omniprésente dans les expériences de physique.

La conception d'une expérience

Comme dans notre expérience du flipper, même dans les expériences réelles des simulations Monte Carlo sont utilisées de manière intensive dès la conception d'une expérience, pour évaluer quelles seront les caractéristiques que l'expérience devra avoir pour pouvoir mesurer les quantités souhaitées. Elles sont ensuite utilisées pour concevoir et optimiser les détecteurs, puis pour en interpréter les signaux. Par exemple, dans la FIGURE 2 sont reportées les données expérimentales mesurées pendant l'expérience ATLAS et les prédictions de la simulation Monte Carlo. Il est évidemment essentiel que la simulation reproduise autant que possible les données qui seront pro-

duites lorsque l'expérience aura acquis des données, sinon il serait presque impossible de remonter à partir des signaux produits par les détecteurs aux processus qui les ont générés. En effet, le développement du logiciel qui reconstitue l'événement qui a généré les signaux se base précisément sur la simulation.

La Monte Carlo en Physique

Pour obtenir des simulations réalistes, de nombreux programmes ont été développés au cours des années. Quand il s'agit de simulations dédiées à des expériences de physique des particules, ces programmes simulent ce qui se passe en millions d'interactions dans lesquelles, en fonction de l'énergie impliquée, des particules peuvent être annihilés et d'autres créées. Les nouvelles particules peuvent se désintégrer et, lorsqu'elles passent à travers un matériau, elles interagissent avec les atomes de ce dernier et peuvent produire un courant électrique, des éclairs de lumière, ou une augmentation de la température.

Les techniques Monte Carlo sont également utilisées pour estimer la quantité de radiations produites, non seulement dans les expériences, mais aussi dans tout type de structure qui utilise des sources radioactives pour la conception des écrans et des procédures de sécurité.

L'utilisation de la Monte Carlo pour des applications médicales

En plus de la recherche fondamentale, les techniques de Monte Carlo sont actuellement appliquées à une grande variété de domaines, de la biologie aux télécommunications, aux mathématiques et, bien sûr, à la physique médicale. En particulier, l'utilisation des codes de transport Monte-Carlo est très importante dans de nombreuses étapes de traitement du cancer par radiothérapie.

Comme l'a écrit Manjit Dosanjh dans son article, l'idée de base de la radiothérapie est d'utiliser des particules ionisantes pour endommager l'ADN des cellules tumorales, dans le but de les tuer dans le processus. Indépendamment de la particule utilisée pour le traitement, le principe physique est le même : utiliser une dose suffisante (énergie par unité de masse) à provoquer la mort de l'ensemble des cellules tumorales. Il s'agit maintenant de trouver une méthode pour prédire où ces particules vont déposer leur énergie, pour pouvoir concentrer les faisceaux sur la zone tumorale en réduisant autant que possible l'irradiation des tissus sains. Le transport de particules dans les tissus du corps est complexe, non seulement en raison de la complexité de le décrire à travers la résolution de l'équation de transport de Boltzmann, mais aussi en raison de l'hétérogénéité intrinsèque du corps humain. La physique médicale utilise surtout le Système de planification de traitement (TPS), un logiciel spécialisé basé sur des modèles analytiques qui aide à obtenir une distribution 3D de la dose à administrer au patient. Dans certains cas, des solutions analytiques approximatives peuvent être utiles. En effet, pour la radiothérapie traditionnelle basée sur les rayons X et les électrons, ces solutions sont assez rapides et précises.

Toutefois, dans les dernières décennies, l'utilisation de protons et de ions s'affirme comme alternative. En étudiant le parcours d'une particule, c'est-à-dire la dose libérée pendant le trajet d'une particule dans un matériau avant qu'elle ne s'arrête, on observe que cette dose est très différente selon le type de particules. Pour les électrons et les rayons X, la dose maximale est obtenue au début du parcours ; pour les protons et les ions, elle se situe vers la fin du parcours des particules, à proximité du point où la particule s'arrête en générant un pic appelé pic de Bragg, d'après William Henry Bragg qui l'a découvert en 1903. Cette répartition de la dose où l'énergie est concentrée surtout vers la fin du parcours est très intéressante quand il s'agit de traiter une tumeur profonde entourée de tissus sains, et l'est encore plus si ces tissus sains sont un organe sensible.

Il est évident que la profondeur de pénétration atteinte par les particules du faisceau dépend de leur énergie. Ainsi, en modifiant l'énergie du faisceau, nous pouvons couvrir plusieurs zones du patient.

Bien sûr, la localisation précise de l'endroit où la dose est libérée est essentielle pour ce type de traitement et une simulation Monte

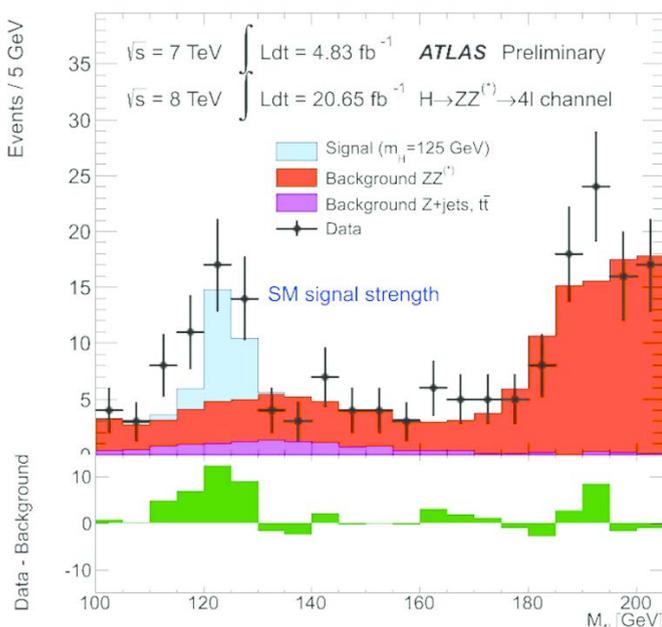


FIGURE 2 – En noir sont reportées les données mesurées à travers l'expérience ATLAS, en rouge et en violet les prédictions de la simulation Monte Carlo d'événements dus à d'autres procédés déjà connus, en vert la différence entre la prédiction de la simulation et les données effectivement mesurées. L'excédent est compatible avec le signal qui serait obtenu si il était produit par le boson de Higgs et si celui-ci pesait 125 GeV, comme on le voit dans la simulation en bleu.

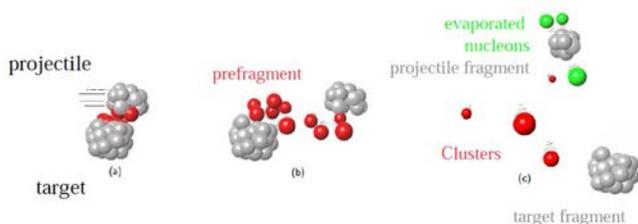


FIGURE 3 – Schéma de la fragmentation du carbone.

Carlo est l’outil idéal pour faire ce genre de prédictions, surtout pour ce qui concerne les ions lourds comme le carbone qui, en plus d’interagir avec le milieu, peuvent se fragmenter.

Pour le moment, les simulations de Monte Carlo sont utilisées pour contrôler les plans de traitement établis avec des algorithmes numériques, semblables à ceux utilisés pour les traitements par rayons X et électrons. En effet, cela prendrait trop de temps d’optimiser le plan de traitement directement avec une simulation complète.

La prédiction de la fragmentation du carbone, qui constitue partie

de notre travail, est l’un des points sur lesquels se concentre la recherche. Son importance dérive du fait que la fragmentation du carbone fausse la dose libérée, puisque les fragments pénètrent d’avantage dans le corps. En outre, comme Frauke Roellinghoff l’explique dans son article, on recherche un moyen d’utiliser ces fragments pour obtenir des images en temps réel de la zone dont on s’occupe pour permettre le contrôle direct de l’emplacement et de la quantité de dose libérée dans le patient.

L’utilisation d’une simulation Monte Carlo pour vérifier la dose déposée dans le patient est particulièrement importante en cas de changements brusques de densité, par exemple à proximité des poumons ou s’il existe des implants métalliques, comme on le voit dans la FIGURE 4.

Never ending story...

En conclusion, la technique Monte Carlo permet de simuler des processus qui sont trop complexes pour qu’on puisse les traiter de manière analytique. En ce qui concerne l’hadronthérapie, des simulations Monte Carlo sont utilisées à la fois dans la recherche et dans les cliniques pour la conception des expériences, des écrans et des procédures de sécurité, pour vérifier les plans de traitement et étudier de nouvelles techniques pour l’évaluation des traitements.

Discussion sur Internet : <http://www.accastampato.it/2013/09/simulation-montecarlo-et-hadrontherapie/>

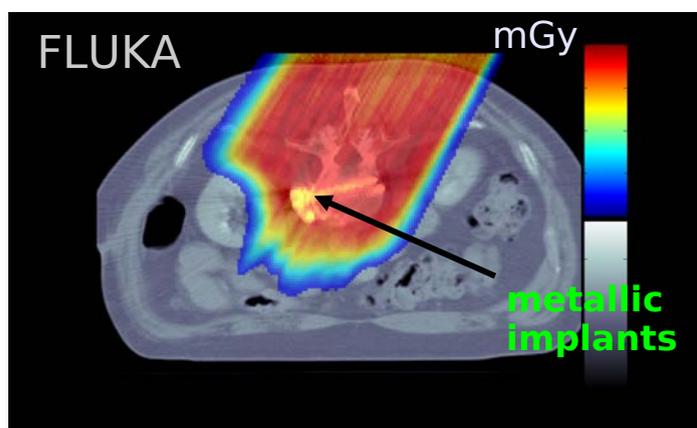
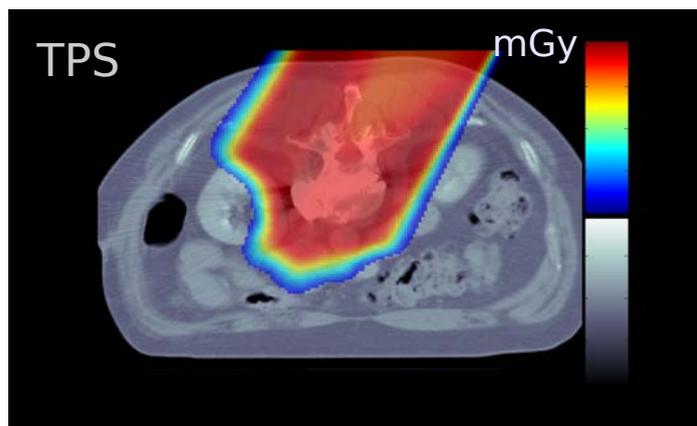


FIGURE 4 – Comparaison entre la dose fournie par un logiciel numérique et un Monte Carlo (FLUKA) dans le cas où il existe des implants métalliques. Image : K. Parodi et al, IJROBP 2007.

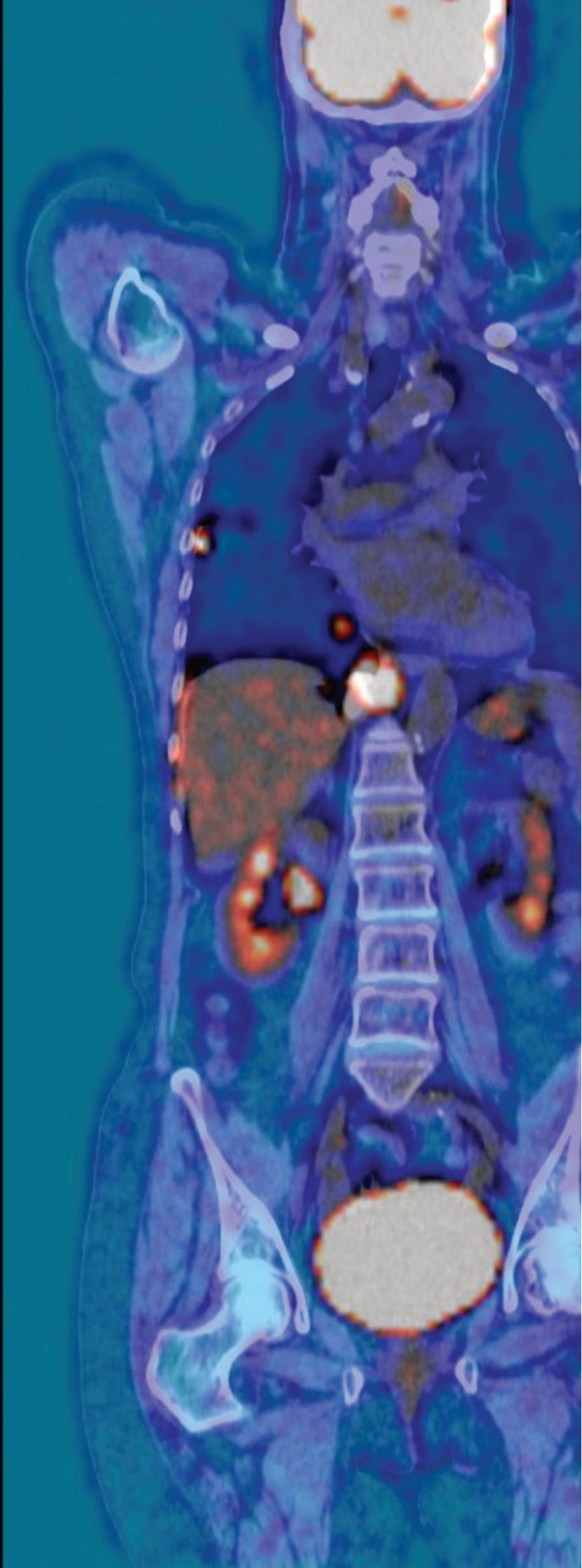
À propos de l’auteur

Pablo Garcia Ortega (pgarciao@cern.ch) est titulaire d’un doctorat en physique de l’Université de Salamanque (Espagne). Il travaille actuellement au CERN avec une bourse Marie Curie et traite des simulations au LHC et l’hadronthérapie en utilisant un logiciel de Monte-Carlo (ALDRICH) pour le calcul des propriétés de transport.



Carlo Mancini (carlo@accatagliato.org), diplômé en physique de l’Université La Sapienza de Rome, est actuellement doctorant à l’université Roma Tre et travaille au CERN avec une bourse Marie Curie pour le projet ENTERTVISION sur le développement du logiciel Monte Carlo (FLUKA) pour l’hadronthérapie. Il est parmi les fondateurs de l’ONG Accatagliato et rédacteur en chef du magazine Accastampato.





Le Centre National pour l'Hadronthérapie Oncologique

Un centre international d'excellence pour l'hadronthérapie

Roberto Orecchia, Sandro Rossi
(CERN, Genève)

Le CNAO (de l'acronyme italien Centre National pour l'Hadronthérapie Oncologique) a commencé son activité clinique en septembre 2011 avec les premiers traitements expérimentaux utilisant des faisceaux de protons. Il accueillant ses tous premiers patients, soignés avec du carbone, en novembre 2012. Ces deux évènements ont représenté une nouveauté absolue dans le paysage des services de santé italiens.



FIGURE 1 – Vue par le dessus de la zone occupée par le CNAO. Au premier plan on peut voir l'entrée et l'immeuble de l'hôpital, derrière la station de contrôle et le toit du synchrotron. Credit : ENLIGHT.

La fondation

La fin de la phase de construction du centre a été marquée par l'inauguration du CNAO, le 15 février 2010. La deuxième phase de tests cliniques a ensuite commencé. Cette phase a lieu pendant les années 2010-2013, et permettra la validation scientifique de l'hadronthérapie appliquée à la guérison des tumeurs, avec une ample gamme de protocoles cliniques. Elle est aussi indispensable afin de poser les bases pour la prochaine phase, l'optimisation du nombre de patients traités en consultation externe, (quelques centaines de patients par an), d'expansion graduelle des indications cliniques et d'introduction de la recherche clinique, radio-biologique et translationnelle¹.

Le traitement des patients avec des ions de carbone a été approuvé en Juillet 2012 par le Ministère de la Santé italien, suite à une analyse détaillée des données présentées par le CNAO sur

1. En oncologie, la recherche translationnelle cherche à transformer les découvertes scientifiques qui arrivent des laboratoires en applications cliniques pour réduire le taux de cancers et leur mortalité.

la dosimétrie et la radio-biologie avec les ions carbone, aussi bien in-vitro qu'in-vivo. Ces activités expérimentales ont été réalisées dans la première partie du 2012, également grâce à la collaboration de l'Institut Italien de Physique Nucléaire (INFN) et de l'Institut National Japonais de Sciences Radiologiques (NIRS). Les données présentées au Conseil National de la Santé ont confirmé les spécifications attendues pour les paramètres des faisceaux et démontré aussi les standards élevés de sécurité et qualité atteints par le CNAO.

Les premiers mois du 2012 ont été également importants pour adopter une gestion de la qualité des procédures du CNAO, et, en juillet, les certifications ISO9001 et ISO13485². ont été obtenues. Cela représente une étape fondamentale en vue de la notation CE du CNAO. En effet, la notation CE des différents protocoles cliniques est obligatoire pour commencer les traitements de routine de l'hadronthérapie.

Les chiffres

À la fin de avril, 89 patients ont terminé leur traitement, 75 grâce aux tests cliniques, 14 dans le cadre des traitements de solidarité approuvés aussi bien par le Comité Etique que par le Ministère. Parmi eux, 59 patients ont été traités avec des protons et 30 avec les ions carbone. Les patients ont été orientés vers le CNAO par une trentaine d'hôpitaux à travers tout le pays, ce qui montre qu'un réseau oncologique permettant d'aiguiller médicalement des patients commence à prendre forme et à être opérationnel. Cet aspect est crucial pour que le CNAO soit reconnu comme une structure nationale, et représente un des éléments clé pour assurer un recrutement efficace des patients éligibles pour ce type de traitement.

En février 2013, les résultats cliniques du premier protocole (CNAO 01/2011 v2.0), concernant les traitements utilisant des protons, de 30 patients, atteints de chordomes et de chondrosarcomes à la base du crâne, ont été soumis au Conseil National de la Santé pour être approuvés. Ces résultats cliniques sont très positifs, et ils atteignent le but fixé par le protocole. Une commission d'évaluation examinera ces résultats et donnera la note CE au

2. Si tratta di norme e linee guida sviluppate Organizzazione internazionale per la normazione. La 9001 definisce i requisiti di un sistema di gestione per la qualità per una organizzazione : sono requisiti di carattere generale e possono essere implementati da ogni tipologia di organizzazione. La 13485 si riferisce invece esplicitamente alle apparecchiature mediche.



FIGURE 2 – uUne salle de traitement, avec les systèmes utilisés pour le positionnement des patients et le contrôle de l'alignement par rapport au faisceau. Credit : ENLIGHT.

CNAO qui deviendra établissement médical pour ces protocoles. La procédure pour le marquage CE prévoit aussi de compléter d'autres protocoles et d'obtenir l'autorisation par toutes les autorités liées à la santé.

Le lieu

L'établissement est situé dans un quartier de Pavia qui accueille d'autres hôpitaux et le campus universitaire (voir la FIGURE 1). La réalisation du CNAO est basée sur un réseau de collaboration, qui connecte le CNAO avec les institutions importantes aussi bien en Italie qu'à l'étranger. En particulier, pour les technologies d'avant-garde, une contribution fondamentale provient

de l'INFN, qui partage la gestion de la réalisation, du CERN et du GSI. Ce réseau a assuré la collaboration avec les experts du CNAO dans le passé et il continuera à le faire dans le futur.

En 2013, un programme d'études pour le design d'une beamline expérimentale dédiée a été commencé. Dans trois ans un établissement dédié à la radiobiologie, au développement des détecteurs, aux recherches clinique et de traduction deviendront opératives au CNAO. l'objectif principal du CNAO sera l'augmentation du nombre de patients et l'approbation d'une grande partie de tests cliniques qui sont aujourd'hui en attente. Au début de l'année, la troisième salle de traitement est devenue opérationnelle. Cela a ajouté une beamline horizontale et deux verticales à celles qui existaient déjà (deux salles, chacune ayant un faisceau horizontal, voir la FIGURE 2).

Réimpression de l'article "The Status of CNAO at the beginning of 2013" publié sur ENLIGHT HIGHLIGHTS dans le numéro de Juin 2013 : enlight.web.cern.ch/media/highlights.

Discussion sur Internet : http://www.accastampato.it/2013/09/cnao_fr/

À propos de l'auteur

Roberto Orecchia est le directeur de la division de la radiothérapie de l'Institut Européen d'Oncologie (IEO) de Milan et le directeur scientifique de la Fondation CNAO.

Sandro Rossi est le directeur technique et le secrétaire général du CNAO.



Comment mesurez-vous le son ?

Intensité, pression et unités relatives

Martina Pugliese

(Département de physique, Université La Sapienza de Rome)

On identifie habituellement un son, parmi d'autres caractéristiques, par son volume sonore (ou *bruyance*). Mais qu'est-ce que cela représente et comment le mesure-t-on ?

On utilise le *decibél*, de symbole *dB*, comme unité de mesure du volume sonore. La valeur en decibels du volume d'un son est définie via l'*intensité acoustique* (*intensity level*, *IL*) comme

$$\text{Le volume en décibels}_{IL} = 10 \log_{10} \left(\frac{I}{I_0} \right),$$

où *I* est l'*intensité* du son, donnée par la puissance (énergie de l'onde sonore transmise par unité de temps) divisée par la surface à travers laquelle l'onde passe. C'est en fait l'énergie que l'onde sonore transporte par unité de temps et de surface.

I_0 est une valeur d'intensité sonore adoptée universellement comme référence et fixée à $I_0 = 10^{-12} \text{W/m}^2$. Cette valeur correspond à l'intensité minimale, qu'en moyenne, une oreille humaine peut détecter et est définie comme la pression d'air minimale pour mettre le tympan en vibration.

Cela signifie que la valeur en decibels est directement proportionnelle au logarithme (en base 10) du rapport de l'intensité acoustique que l'on cherche et d'une référence acoustique standard.

Appelons *u* une onde acoustique quelconque qui se propage dans le temps, si l'on représente son évolution temporelle comme dans la FIGURE 1, on définit sa *période* comme l'intervalle de temps entre deux pics (ou entre n'importe quelle couple de points correspondant), i.e. comme le temps nécessaire à une oscillation complète. L'*amplitude* de l'onde, directement reliée à l'intensité acoustique, est l'étendue entre ses valeurs minimale et maximale.

Une onde se propageant dans un milieu transmet le stimulus, l'intensité sonore est donc aussi reliée à la pression acoustique de manière quadratique :

$$I \propto p^2.$$

Etant donné $\log(x^2) = 2 \log(x)$, on peut donc également écrire la valeur en decibels par l'intermédiaire du *niveau de pression sonore* (*sound pressure level*, *SPL*) :

$$\text{Le volume en décibels}_{SPL} = 20 \log_{10} \left(\frac{p}{p_0} \right).$$

On utilise ici une référence de pression $p_0 = 20 \mu\text{Pa}$ ($20 \mu\text{Pa}$, égal à $20 \cdot 10^{-6} \text{Pa}$).

Il est alors clair que la valeur en decibels d'un volume sonore peut être négative : si, par exemple, un son a un volume de -40dB , cela signifie que

$$-40 \text{dB}_{SPL} = 20 \log_{10} \left(\frac{p}{p_0} \right) \Rightarrow p = \frac{p_0}{10^2},$$

autrement dit sa pression est 100 fois plus basse que celle utilisée comme référence.

Le tableau suivant indique des valeurs typiques, en decibels, de sons entendus couramment (les valeurs sont arrondies).

Son	dB_{SPL}
Chuchotement	30
Conversation ordinaire	65
Sonnerie du téléphone	80
Moto	100
Décollage d'une fusée	180

Autour de 135dB_{SPL} , on a ce que l'on appelle le seuil de la douleur : l'oreille humaine, à cause de la pression excessive qui s'exerce sur elle, ressent une véritable douleur (il n'est pas recommandé de lui faire subir une telle épreuve !). Cette valeur varie bien sûr en fonction de l'individu et de l'histoire de ses oreilles (combien de temps et à quelle fréquence ses oreilles ont été exposées à de forts volume sonore) et de l'âge.

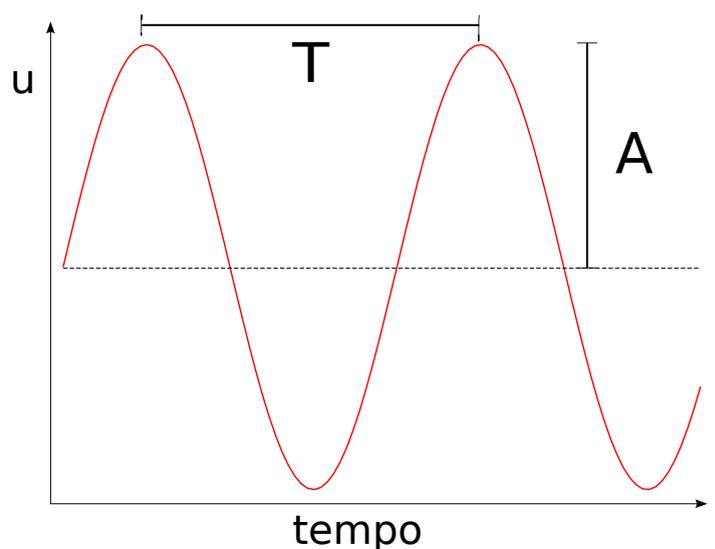


FIGURE 1 – Une représentation illustrative d'une onde acoustique : *T* est la *période* et *A* l'*amplitude*.



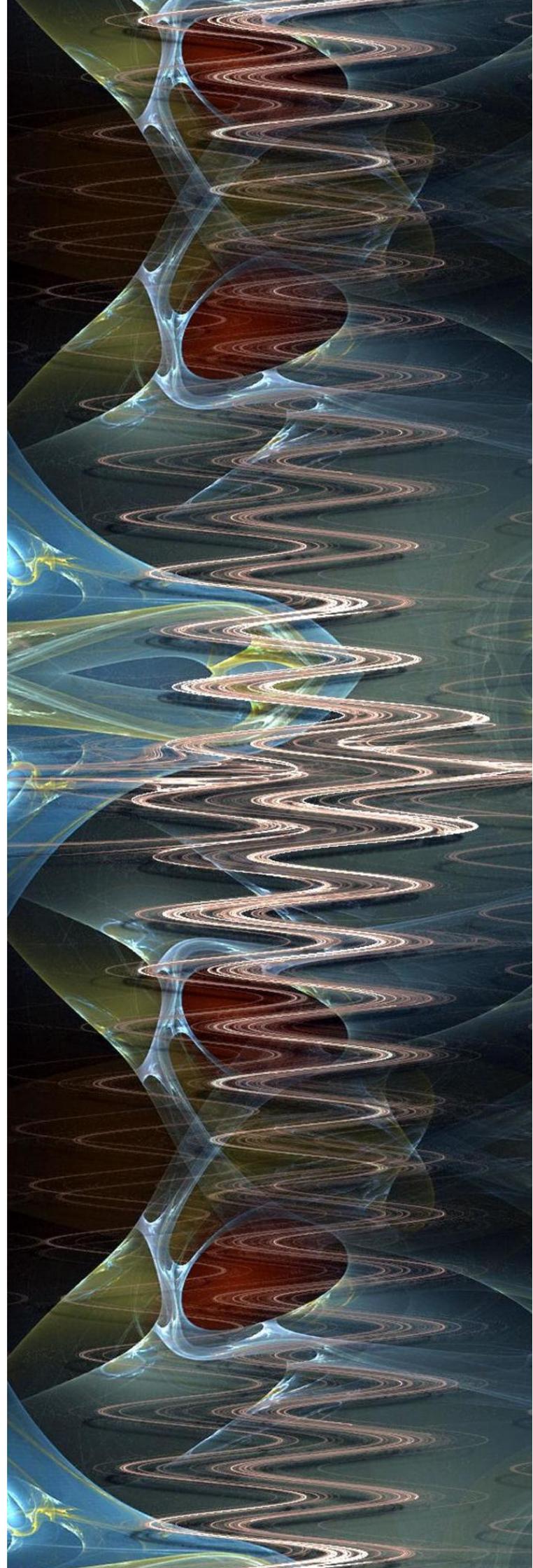
FIGURE 2 – Lors d'un concert de rock, vous pouvez rejoindre (et dépasser) 100 dB facilement.

Bibliographie

[11] Frova A. *Armonia celeste e dodecafonía*. BUR (2006)

[12] Wolfe J. URL <http://www.animations.physics.unsw.edu.au/jw/dB.htm>

Discussion sur Internet : http://www.accastampato.it/2013/06/loudness_fr/



À propos de l'auteur

Martina Pugliese (m.letitbe@gmail.com), diplômée en physique de l'Université La Sapienza de Rome, est actuellement en thèse dans la même université. Elle s'occupe principalement de la modélisation de la dynamique du langage et, jouant du piano depuis plusieurs années, elle s'intéresse aussi à la relation profonde existant entre la musique et la science.



Lévitation magnétique

La technologie des trains à grande vitesse avec un gramophone

de Paola Malacari

On entend souvent parler de *sustentation électromagnétique* grâce à l'utilisation de supraconducteurs. Mais si à la maison nous n'avons pas de semiconducteurs, pouvons-nous recréer le même phénomène ? Si vous avez un gramophone, pas de problème ! Attachons un aimant au bout d'un petit ruban en papier et positionnons un disque en aluminium sur le gramophone. Allumons-le de façon à ce que le disque en aluminium tourne et approchons le ruban en papier avec l'aimant du disque. Nous verrons que la rotation du disque causera la sustentation électromagnétique de l'aimant !

Que se passe-t-il ?

La rotation du disque près de l'aimant assujetti celui-ci à un champ magnétique variable, dû à son mouvement relatif par rapport à l'aimant placé au-dessus. La variation du champ magnétique génère à l'intérieur du disque des *courants de Foucault*, lesquels, selon la *Loi de Lenz*, induisent une force magnétique de répulsion vers l'aimant.



Qu'est-ce que la sustentation électromagnétique ? Imaginons que nous ayons un circuit électrique dans un champ magnétique : à chaque fois qu'il est sollicité par une variation de ce champ, un courant est généré à l'intérieur du circuit. Un tel phénomène est connu sous le nom d'*induction électromagnétique*. Ce courant de Foucault reste tant que la variation du champ magnétique existe. De plus, afin de respecter le principe de conservation de l'énergie, il faut souligner que la direction du courant de Foucault génère un champ magnétique qui s'oppose à la variation du flux qui l'a induit (Loi de Lenz). La loi qui décrit ce phénomène est connue comme la *Loi de Faraday-Neumann-Lenz* :

$$\Delta V = -\Delta\Phi/\Delta t, \quad (1)$$

où $\Delta\Phi$ représente la variation du flux du champ magnétique à travers le circuit dans l'intervalle de temps Δt , et ΔV représente la force électromotrice d'induction due, justement, à l'induction.

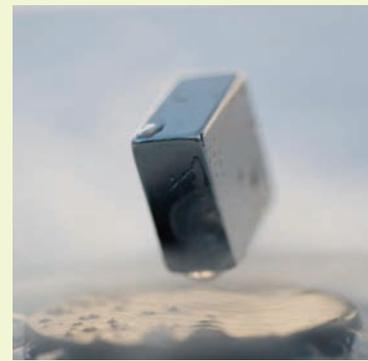


Qu'est-ce que les courants de Foucault ? Les courants de Foucault sont générés dans des corps métalliques massifs, comme dans le cas de notre expérience. Selon la Loi de Lenz, dans ce cas les courants de Foucault créent une force magnétique répulsive vers l'aimant, et cette force permet à l'aimant de léviter sur le disque en aluminium.

Applications

L'induction électromagnétique et la sustentation électromagnétique qui en découle peuvent être d'une grande utilité. En particulier, une des applications principales se situe dans le cadre des voies ferrées. Les chemins de fer à sustentation électromagnétique sont ces systèmes de voies ferrées où le contact entre les voies et le train est éliminé et, en conséquence, la friction à l'avancement l'est également. Une des techniques pour réaliser ces systèmes exploite précisément l'induction électromagnétique, et dans ce cas-là on parle de voies ferrées à sustentation électromagnétique (EDS). Ce système exploite les forces qui s'opposent entre les aimants installés sur le véhicule et les enveloppements conducteurs placés sur le rail. La sustentation électromagnétique est donc la conséquence directe du mouvement du véhicule. Par contre, pour avoir une stabilité plus élevée, les trains EDS utilisent des aimants supraconducteurs extrêmement légers et puissants, plus coûteux que les aimants standards et qui demandent un système de réfrigération installé sur le train pour que la température reste basse.

SCHÉMA



MATÉRIEL

- 1 gramophone
- 1 disque en aluminium
- 1 aimant fort, mais avec une petite masse
- 1 mince bande de papier

SUJETS

- Lévitation magnétique
- Courant électrique
- Induction électromagnétique

Accastampato n'est pas un périodique. Par conséquent, il n'est pas enregistré et n'a pas de directeur responsable. C'est une expérience de communication menées par l'association Accatagliato des étudiants de physique de l'Université La Sapienza de Rome. Elle a le double objectif d'informer le public non-spécialiste et les élèves des écoles secondaires sur les recherches menée dans la région de Rome et de donner l'occasion aux étudiants universitaires et aux jeunes chercheurs de décrire leur travail quotidien et de se confronter à la communication scientifique avec un public non-spécialiste.

Cette revue est produite par le moteur de composition typographique L^AT_EX. Les sources sont développées et maintenues par Alessio Cimarelli et sont disponibles en les demandant à la Rédaction.

Mise en page : Alessio Cimarelli

Couverture : Silvia Mariani

Pour la traduction française, nous remercions Silvia Mariani, Barbara Brudieu, Paola Cupperi, William Hease, Philippe Velten, Claire Teulon, Guillaume Boucher, Claire Autebert et Benjamin Szymanski. L'image de la page 11 est du CERN.

Les articles publiés dans ce numéro sont protégés par marque numérique avec patamu.com



Ce produit est distribué sous licence Creative Commons Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale- Partage dans les Mêmes Conditions 3.0 Unported. Sauf indication contraire, tous les articles sont soumis par leurs auteurs sous la même licence. Pour consulter une copie de cette licence, visitez le site <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> ou envoyez une lettre à Creative Commons, 171 Second Street, Suite 300, San Francisco, California, 94105, USA.



